

Российская академия медицинских наук  
ГУ Институт ревматологии РАМН

Е. Л. НАСОНОВ

# **АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ**



Москва  
Издательство "Литтерра"  
2004

УДК 616-008.9  
ББК 52.5  
Н31

*Книга рекомендована к изданию  
бюро Отделения клинической медицины РАМН*

Н31 **Насонов Е. Л.**  
**Антифосфолипидный синдром.** — М.: Литтерра, 2004. — 440 с.

ISBN 5-98216-010-5

В монографии изложены современные представления о причинах, патогенетических механизмах, клинических проявлениях и лечении антифосфолипидного синдрома, характеризующегося развитием венозных и/или артериальных тромбозов на фоне гиперпродукции антифосфолипидных антител. Особое внимание уделяется анализу механизмов развития атеросклеротического поражения сосудов, патогенетически связанного с АФС и возможности использования иммунологических маркеров для оценки риска сердечно-сосудистых катастроф. Сведения, изложенные в монографии, в преобладающем большинстве содержат факты, ранее детально не рассматривавшиеся в отечественной литературе, и основаны на материалах собственных многолетних исследований этой проблемы.

Книга предназначена для ревматологов, кардиологов, невропатологов, терапевтов, клинических иммунологов.

**УДК 616-008.9**  
**ББК 52.5**

ISBN 5-98216-010-5

© Оформление, оригинал-макет,  
ООО "Издательство "Литтерра", 2004

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие</b> .....	<b>5</b>
<b>Благодарность за сотрудничество</b> .....	<b>7</b>
<b>Список сокращений</b> .....	<b>9</b>
<b>Введение</b> .....	<b>13</b>
<b>Глава 1.</b> Эпидемиология антифосфолипидного синдрома .....	<b>23</b>
<b>Глава 2.</b> Антифосфолипидный синдром: этиология и генетическая предрасположенность .....	<b>36</b>
<b>Глава 3.</b> Морфологическая характеристика антифосфолипидного синдрома <i>Раденска С. Г.</i> .....	<b>49</b>
<b>Глава 4.</b> Современные представления о системе гемостаза <i>Решетняк Т. М.-А.</i> .....	<b>58</b>
<b>Глава 5.</b> Патогенетические механизмы антифосфолипидного синдрома .....	<b>73</b>
<b>Глава 6.</b> Иммунные механизмы атеросклероза .....	<b>109</b>
<b>Глава 7.</b> Клинические проявления антифосфолипидного синдрома <i>в соавторстве с Алекберовой З. С., Решетняк Т. М.-А.</i> .....	<b>148</b>
<b>Глава 8.</b> Клиническое значение антифосфолипидных антител <i>в соавторстве с Александровой Е. Н.</i> .....	<b>208</b>
<b>Глава 9.</b> Критерии диагностики и дифференциальная диагностика антифосфолипидного синдрома .....	<b>249</b>
<b>Глава 10.</b> Антифосфолипидные антитела при системных васкулитах <i>Баранов А. А.</i> .....	<b>267</b>

<b>Глава 11.</b> Иммунологические маркеры атеросклероза .....	<b>278</b>
<b>Глава 12.</b> Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме <i>в соавторстве с Алекберовой З. С., Попковой Т. В., Лисициной Т. А. . .</i>	<b>299</b>
<b>Глава 13.</b> Антифосфолипидный синдром: профилактика, лечение и прогноз <i>в соавторстве с Решетняк Т. М.-А. ....</i>	<b>337</b>
<b>Глава 14.</b> Новые подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома .....	<b>379</b>

## ПРЕДИСЛОВИЕ

На фоне успехов, достигнутых в лечении классических аутоиммунных заболеваний человека, — системной красной волчанки и ревматоидного артрита, в известной мере неожиданностью стало существенное увеличение риска сосудистых катастроф (инфаркт миокарда и инсульт), которые являются причиной преждевременной смерти более чем у половины пациентов.

Патогенетические механизмы тромбозов при ревматических заболеваниях весьма разнообразны, но среди них безусловное внимание привлекает к себе роль антифосфолипидных антител, реагирующих с молекулами, принимающими участие в регуляции свертывания крови.

Антифосфолипидные антитела — серологический маркер (и вероятный патогенетический медиатор) так называемого "антифосфолипидного синдрома", основными клиническими признаками которого являются венозные и/или артериальные тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые нарушения, характер и выраженность которых зависят от локализации тромботической окклюзии в том или ином сосудистом бассейне. Выделение антифосфолипидного синдрома в качестве самостоятельной нозологической формы стало возможным благодаря созданию стандартизованных чувствительных и специфичных методов определения антифосфолипидных антител, а прогресс в изучении механизмов тромбообразования — с расшифровкой антигенных детерминант фосфолипидсвязывающих антикоагулянтных белков, с которыми реагируют эти антитела.

Данная монография подводит итог почти 20-летним исследованиям антифосфолипидного синдрома, вторичного и первичного (то есть развивающегося в отсутствие ведущего аутоиммунного заболевания) и иммунопатологических механизмов атеротромбоза, проводившихся в первую очередь в Российском Кардиологическом научно-производственном комплексе Минздрава России и ГУ Институте ревматологии РАМН, а также многих других научно-исследовательских центрах России. В столь детальной форме данные о распространенности, патогенезе, клинических особенностях и подходах к лечению антифосфолипидного синдрома, а также о роли иммунопатологических процессов, приводящих к атеросклеротическому поражению сосудов, освещены в отечественной литера-

туре впервые. Представляют особый интерес оригинальные исследования авторов, касающиеся "прокоагулянтной" и "проатерогенной" активности антифосфолипидных антител, которая определяется их способностью перекрестно реагировать с эндотелиальными клетками. Это ведет к дисфункции сосудистого эндотелия, проявляющейся в гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии, синтезе "провоспалительных" цитокинов, простагландинов, оксида азота, что и составляет основу тромботических нарушений и атеросклеротического поражения сосудов, характерных для антифосфолипидного синдрома.

Несомненно, что антифосфолипидный синдром относится к числу наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины и может рассматриваться как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. Изучение антифосфолипидного синдрома имеет существенное значение для расшифровки взаимоотношений между такими фундаментальными патологическими процессами, составляющими основу сосудистой патологии при заболеваниях человека, как воспаление, атеросклероз и гиперкоагуляция. Я уверен, что изложенные в монографии сведения будут исключительно полезны для специалистов различных областей медицины — ревматологов, кардиологов, невропатологов, акушеров-гинекологов, иммунологов.



**Академик Е.И. Чазов**

## БЛАГОДАРНОСТЬ ЗА СОТРУДНИЧЕСТВО

Автор книги

***Насонов Евгений Львович***

чл.-корр РАМН, директор ГУ Института ревматологии РАМН  
выражает глубокую благодарность за сотрудничество в написании книги:

***Алекберовой Земфире Садулаевне*** — д.м.н., профессору ГУ Института ревматологии РАМН; зав. лабораторией системных ревматических заболеваний с группами гемореологических и метаболических нарушений

***Александровой Елене Николаевне*** — к.м.н., ведущему научному сотруднику ГУ Института ревматологии РАМН; Лаборатория клинических исследований

***Баранову Андрею Анатольевичу*** — д.м.н., профессору Ярославской государственной медицинской академии Минздрава России; зав. Курсом иммунологического лабораторного дела

***Лисициной Татьяне Андреевне*** — к.м.н., ведущему научному сотруднику ГУ Института ревматологии РАМН; Лаборатория системных ревматических заболеваний с группами гемореологических и метаболических нарушений

***Попковой Татьяне Валентиновне*** — к.м.н., ведущему научному сотруднику ГУ Института ревматологии РАМН; Лаборатория системных ревматических заболеваний с группами гемореологических и метаболических нарушений

***Раденска Стефке Господинове*** — д.м.н., зав. лабораторией ГУ Института ревматологии РАМН, Лаборатория морфогенеза ревматических болезней

***Решетняк Татьяне Магомед-Алиевне*** — д.м.н., ведущему научному сотруднику ГУ Института ревматологии РАМН; Лаборатория системных ревматических заболеваний с группами гемореологических и метаболических нарушений

**Выражаем искреннюю признательность за помощь в подготовке книги  
фармацевтическим фирмам:**

"Никомед"

"Пфайзер Интернэшнл"

"Авентис"

"Мерк Шарп и Доум"

"Си Эс Си Лтд."

"Ланнахер Хайльмиттель"

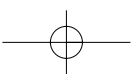
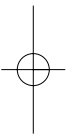
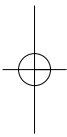


## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
аКЛ	— антитела к кардиолипину
аПТ	— антитела к протромбину
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
аФИ	— антитела к фосфатидилинозитолу
аФЛ	— антифосфолипидные антитела
АФС	— антифосфолипидный синдром
аФЭ	— антитела к фосфатидилэтаноламину
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиковое время
АЭКА	— антиэндотелиальные клеточные антитела
Б-ЛПРВ	— биологическая ложноположительная реакция Вассермана
ВА	— волчаночный антикоагулянт
ГК	— глюкокортикоиды
ГКГ	— главный комплекс гистосовместимости
ГМК	— гладкомышечные клетки
ДВС	— синдром диссеминированного внутрисосудистого — свертывания
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИК	— иммунный комплекс
ИЛ	— интерлейкин
ИМ	— инфаркт миокарда
ИФН- $\gamma$	— интерферон- $\gamma$
КИМ	— комплекс интима-медиа
КЛ	— кардиолипин
КМА	— клеточные молекулы адгезии
ЛВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛНП	— липопротеиды низкой плотности
Лп(а)	— липопротеин (а)
ЛФХ	— лизофосфатидилхолин

мАТ	— моноклональные антитела
МТГФР	— метилентетрагидрофолатредуктаза
МХБ-1	— моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
НМК	— нарушение мозгового кровообращения
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
oЛНП	— окисленный липопротеин низкой плотности
ОР	— относительный риск
ОРЛ	— острая ревматическая лихорадка
ОСА	— общая сонная артерия
ПА	— плечевая артерия
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПОН	— параоксаназа
РАС	— ренин-ангиотензиновая система
САА	— сывороточный амилоидный белок А
СКВ	— системная красная волчанка
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного дефицита
СРБ	— С-реактивный белок
ТИА	— транзиторные ишемические атаки
ТМ	— тромбомодулин
ТФ	— тканевой фактор
ФВ	— фактор Виллебранда
ФВАг	— антиген фактора Виллебранда
ФЛ	— фосфолипиды
ФЛА <sub>2</sub>	— фосфолипаза А <sub>2</sub>
ФНО-α	— фактор некроза опухоли
ФС	— фосфатидилсерин
ФХ	— фосфатидилхолин
ФЭ	— фосфатидилэтаноламин
ЦИК	— циркулирующий иммунный комплекс
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЭК	— эндотелиальные клетки
ЭКГ	— электрокардиограмма (графия)
ЭЛКТ	— электронно-лучевая компьютерная томография
ЭхоКГ	— эхокардиография

$\beta_2$ -ГП-I	— $\beta_2$ -гликопротеин I
AT + III	— антитромбин III
НЕТЕ	— гидроксййкозатетрановые кислоты
НРЕТЕ	— гидропероксиёйкозатетрановые кислоты
HSP	— "стрессорные" белки теплового шока
ICAM-1	— межклеточная молекула адгезии-1
IgA	— иммуноглобулины класса A
IgG	— иммуноглобулины класса G
IgM	— иммуноглобулины класса M
NO	— оксид азота
PG	— простагландины
PGI <sub>2</sub>	— простациклин
TxA <sub>2</sub>	— тромбоксан A <sub>2</sub>
T <sub>1/2</sub>	— период полуэлиминации
VCAM-1	— сосудистая молекула адгезии-1



*Эта книга посвящается моей матери и другу  
Валентине Александровне Насоновой,  
выдающемуся врачу и ученому*

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение антифосфолипидных антител (аФЛ) фактически началось в самом начале 20 века с разработки А. Wassermann лабораторного метода диагностики сифилиса<sup>1, 2</sup>. Для получения антигена он предложил использовать солевой экстракт из печени плода с врожденным сифилисом. С помощью этого антигена в сыворотке больных сифилисом при реакции связывания комплемента были обнаружены антитела, названные "реагинами"<sup>3, 4</sup>. Позднее эта реакция была модифицирована К. Landsteiner и соавт.<sup>5</sup>, которые показали, что "сифилитический" антиген может быть выделен из нормальных тканей человека и других млекопитающих.

В 1941—44 годах М.С. Pangborn<sup>6-8</sup> установила, что основным антигенным компонентом в реакции Вассермана (Venereal Disease Research laboratory test) является фосфолипид, который она назвала кардиолипином<sup>8</sup>. Другие компоненты экстракта (фосфатидилхолин и холестерин) также имели определенное значение для эффективной агглютинации кардиолипина соответствующими антителами.

Начиная с 1938 года и особенно во время Второй мировой войны, когда в США широко проводились скрининговые исследования для выявления сифилиса, стало очевидным, что положительную реакцию Вассерма-

на можно обнаружить у многих людей, не имеющих клинических и эпидемиологических признаков сифилитической инфекции. Этот феномен получил наименование "биологическая ложноположительная реакция Вассермана" (Б-ЛПРВ)<sup>9</sup>. Оказалось, что Б-ЛПРВ может встречаться в двух основных вариантах — острым и хроническом. У больных, перенесших какую-либо, но не сифилитическую, инфекцию, Б-ЛПРВ исчезает в течение нескольких месяцев после выздоровления. Реже Б-ЛПРВ сохраняется в течение многих лет при отсутствии очевидного причинного фактора<sup>9</sup>. В начале 50-х годов было установлено, что наиболее часто хроническая Б-ЛПРВ выявляется при аутоиммунных заболеваниях, особенно СКВ, при которой ее частота может достигать 30%<sup>10-12</sup>.

В 1952 году С.Л. Conley и Р.С. Hartman<sup>13</sup>, а затем другие авторы<sup>14-17</sup> обнаружили в сыворотках больных СКВ с хронической Б-ЛПРВ фактор, ингибирующий *in vitro* реакцию свертывания крови. Было также установлено, что сывороточный ингибитор можно легко абсорбировать из сыворотки с помощью фосфолипидов<sup>15</sup>. Несмотря на то что этот ингибитор вскоре был обнаружен не только при СКВ, но и при многих других заболеваниях (но не сифилисе), а его присутствие в сыворотке ассоциировалось не с кровоточивостью, а с тромбозами, он получил название "волчаночный антикоагулянт" (ВА)<sup>16</sup>. Это название используется до настоящего времени. Дальнейшие исследования показали, что ВА представляет собой иммуноглобулин, который влияет на комплекс протромбин-тромбин путем взаимодействия с фосфолипидной порцией протромбин-активаторного комплекса. Активностью ВА обладают IgG- и IgM-фракции иммуноглобулинов. Развитие у пациентов с ВА ожидаемых геморрагических осложнений обычно связано с сопутствующей тромбоцитопенией или дефицитом протромбина<sup>16</sup>.

В начале 1963 года Е.Л. W. Bowie и соавт.<sup>18</sup> из клиники Мейо описали 8 больных с ВА, у которых возникли тромбозэмболические осложнения. В дальнейшем о подобных наблюдениях писали другие авторы<sup>19, 20</sup>. Кроме того, появилась серия сообщений о связи между обнаружением ВА и спонтанными абортами и тромбоцитопенией.

В 1983 году Е.Н. Harris и соавт.<sup>21</sup> разработали твердофазный радиоиммунный метод, позволяющий определять антитела, реагирующие с кар-

диолипином (аКЛ). Поскольку кардиолипин является основным антигеном в реакции Вассермана, предполагалось, что метод будет с большей чувствительностью выявлять антитела к фосфолипидам, чем реакция Вассермана. Действительно, чувствительность радиоиммунного метода в 200—400 раз превосходит чувствительность стандартной реакции Вассермана; его применение позволило обнаружить антитела к кардиолипину более чем у половины больных СКВ. При этом была выявлена отчетливая взаимосвязь между присутствием в крови аКЛ, ВА, Б-ЛПРВ и развитием тромботических осложнений и тромбоцитопении. Внедрение этого метода в широкую клиническую практику повысило интерес к изучению роли аФЛ в заболеваниях человека.

В 1983 году G.R.V. Hughes впервые обратил внимание на то, что у пациентов с ВА наблюдается определенная закономерность в развитии на первый взгляд не связанных между собой клинических проявлений, в частности, цереброваскулярных нарушений (рецидивирующий инсульт) и патологии беременности (спонтанные аборт)<sup>22</sup>. Автор предположил, что речь идет об особом клинико-лабораторном синдроме<sup>23</sup>, который в 1985 году назвал "антикардиолипиновым"<sup>24, 25</sup>, а в следующем году — "антифосфолипидным синдромом" (АФС)<sup>26</sup>. Этот термин и используется до настоящего времени. Тогда же были определены основные клинические и лабораторные признаки синдрома, включающие рецидивирующие тромбозы (венозные и артериальные), спонтанные аборт, тромбоцитопению и гиперпродукцию аФЛ (аКЛ и ВА).

Вскоре стало очевидно, что, хотя большинство пациентов с АФС страдают СКВ (реже другими аутоиммунными заболеваниями), классические проявления АФС могут развиваться и при отсутствии ведущего заболевания. Такой вариант синдрома получил название "первичного" АФС<sup>27-29</sup>. Оказалось также, у некоторых пациентов АФС протекает очень тяжело, с развитием острого мультиорганного тромбоза. Этот вариант в настоящее время получил название "катастрофического" АФС<sup>30</sup>. Все это вызвало большой интерес к АФС у исследователей различных медицинских специальностей: невропатологов, акушеров-гинекологов, гематологов, кардиологов и др.<sup>31</sup>. В 1987 году Л.А. Калашникова и соавт.<sup>32</sup> впервые установили, что синдром Снеддона (сочетание цереброваску-

лярной патологии, сетчатого ливедо и лабильной артериальной гипертензии) фактически является вариантом первичного АФС. В 1994 г. на VI Международном симпозиуме по антифосфолипидным антителам было предложено называть АФС "синдромом Hughes" по имени английского ревматолога, впервые описавшего этот синдром и внесшего наибольший вклад в разработку этой проблемы<sup>33</sup>. В 1999 году были разработаны предварительные классификационные критерии АФС, применение которых позволило получить очень важные данные о распространенности и спектре клинических проявлений АФС<sup>34, 35</sup>.

По современным представлениям, аФЛ, основными типами которых являются ВА и аКЛ, — это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с широким спектром антигенных детерминант<sup>36</sup>. К клиническим и лабораторным признакам АФС относятся венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопения (реже другие цитопении), а также широкий спектр неврологических, кожных, сердечно-сосудистых нарушений, характер и выраженность которых зависят от локализации тромбозов и окклюзий в соответствующих сосудистых бассейнах.

С морфологической точки зрения, поражение сосудов при АФС определяется как васкулопатия, характеризующаяся тромботическим поражением сосудов, ведущим к окклюзии<sup>37, 38</sup>. АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин невынашивания беременности<sup>39</sup>. Тромбозы развиваются примерно у трети пациентов с аФЛ и часто рецидивируют (в 10—30% случаев) при отсутствии приема антикоагулянтов.

Прогресс в изучении АФС во многом связан с разработкой стандартизованных чувствительных и специфичных методов определения аКЛ и особенно расшифровкой структуры антигенных детерминант (эпитопов), с которыми реагируют эти антитела<sup>40</sup>. В 1990 году три группы исследователей независимо друг от друга представили данные о том, что аКЛ, выявляемые в сыворотках больных с АФС, связываются с кардиолипином только в присутствии кофактора, который был идентифицирован как  $\beta_2$ -гликопротеин-1 ( $\beta_2$ -ГП-1)<sup>41-43</sup>. В дальнейшем было уста-



новлено, что, наряду с  $\beta_2$ -ГП-I, мишенями для аФЛ могут быть другие фосфолипидсвязывающие белки, принимающие участие в свертывании крови, в том числе протромбин, белок С, белок S и др.<sup>40</sup>. Эти данные позволили вплотную подойти к расшифровке патогенетических механизмов, лежащих в основе характерной для АФС тромбофилии. Важным этапом в изучении АФС явились исследования, обнаружившие тесную патогенетическую взаимосвязь между синтезом аФЛ и развитием атеротромбоза<sup>44, 45</sup>.

В России систематическое изучение АФС проводится с 1985 года<sup>46-49</sup>. В этих исследованиях принимает активное участие большая группа клиницистов и ученых из многих медицинских центров нашей страны, в том числе ГУ "Институт ревматологии" РАМН, РКНПК МЗ РФ, ММА им. И.М. Сеченова, Ярославской государственной медицинской академии, ГУ "Институт неврологии" РАМН, ГУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии" РАМН, кафедры пропедевтики внутренних болезней Алтайского государственного медицинского института МЗ РФ и многих других. Как отмечалось, уже в 1987 году впервые проведено изучение аФЛ у больных синдромом Снеддона и доказана тесная связь между этой патологией и АФС<sup>32, 50, 51</sup>. Исследования, выполненные в ГУ "Институт ревматологии" РАМН, позволили дать развернутую характеристику спектра клинических проявлений АФС; при этом особое внимание уделялось проблеме привычного невынашивания беременности, неврологическим и гематологическим проявлениям АФС, особенностям АФС у мужчин<sup>52-55</sup>.

Разработаны стандартизованные методы определения аФЛ, включающие иммуноферментный метод и функциональные тесты (ГУ "Институт ревматологии" РАМН, РКНПК МЗ РФ); созданы отечественные тест-системы для определения аКЛ с целью подтверждения диагноза АФС (РКНПК МЗ РФ)<sup>56</sup>. Подтверждена центральная роль фосфолипидсвязывающих белков (в первую очередь  $\beta_2$ -ГП-I), обладающих естественной антикоагулянтной активностью, в реализации патогенного ("протромбогенного") потенциала аФЛ (РКНПК МЗ РФ)<sup>57-60</sup>. Выявлена перекрестная реактивность аФЛ с ЭК, и на этой основе изучены некоторые патогенетические механизмы АФС. Увеличение сывороточной концентрации рКМА (ICAM-1, VCAM, P-селектин), фактора Виллебранда и

"провоспалительных" цитокинов (ФНО- $\alpha$ ) при АФС свидетельствует о способности аФЛ вызывать активацию/дисфункцию ЭК (РКНПК МЗ РФ, ГУ "Институт ревматологии" РАМН, ЯГМА)<sup>61-68</sup>.

Серия работ была посвящена изучению особенностей АФС у больных системными васкулитами<sup>69-71</sup>. С 1990 года в РКНПК МЗ РФ совместно с ГУ "Институт ревматологии" РАМН начато систематическое изучение кардиологических аспектов АФС, в первую очередь поражения клапанов сердца и атеросклероза<sup>72-82</sup>. Оригинальные работы, посвященные клиническому и патогенетическому значению аФЛ у больных острой ревматической лихорадкой и бета-талассемией, выполнены под руководством академика РАМН В.А. Насоновой<sup>83</sup>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis. In: *The antiphospholipid syndrome*. RA Asherson, R Cervera, JC Piette, Y Shoenfeld (eds), CRC Press: Boca Raton 1996: 3—12.
2. Alarcon-Segovia D. The antiphospholipid story. *J Rheumatology* 2003; 10: 1893—1896.
3. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsche Med Wochenschr* 1906; 32: 745—6.
4. Wasserman A. Über die entwicklung und den gegenwartigen stand der serodiagnostik gegenüber syphilis. *Berl Klin Wchnschr* 1907; Bd. 44.-S. 1599.
5. Landsteiner K, Muller R, Bruck C. Eine Serodiagnostische reaction bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32: 745.
6. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc. Soc. Exp Biol* 1941; 48: 484—486.
7. Pangborn MC. Isolation and purification of a serologically active phospholipid from beef heart. *J Biol Chem* 1942; 143: 247.
8. Pangborn MC. Acid cardioliipin and an improved method for the preparation of cardioliipin from beef heart. *J Biol Chem* 1944; 153: 343.
9. Moor JE, Mohr CF. Biologically false positive serological test for syphilis. Type, incidence, and cause. *J Am MedAssoc* 1952; 150: 467—473.
10. Rein CR, Kostant GH. Lupus erythematosus: Serological and chemical aspects. *Arch Dermatol Syph* 1950; 61: 893—903.
11. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false-positive serologic tests for syphilis: presentation of five cases. *Ann Intern Med* 1952; 37: 559—565.
12. Moore JR, Lutz WB. The natural history of systemic lupus erythematosus: An approach to its study through chronic biologic false positive reactions *J Chronic Dis* 1955; 1: 297—316.
13. Conley CL, Hartmann RC. Haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621—622.
14. Laurel A, Nilsson IM. Hypergammaglobulinaemia, circulating anticoagulant, and biologic false positive Wasserman reaction. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 694—707.
15. Lee SL, Sanders MA. A disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1955; 34: 1814—1822.
16. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation *Prog. Hemostasis Thromb* 1972; 1: 75—95.

17. Johansson EA, Lassus A. The occurrence of circulating anticoagulant in patients with syphilis and biologically false positive antilipoidal antibodies. *Ann Clin Res* 1974; 6: 105–108.
18. Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1963; 6: 416–430.
19. Alarcon-Segovia D, Osmundson PJ. Peripheral vascular syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1965; 62: 907–919.
20. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1021–1023.
21. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211–1214.
22. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 187: 1088–1089.
23. Hughes GRV. Connective tissue disease and the skin. *The Prosser-White Oration, 1983. Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 535–544.
24. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Heumatol* 1985; 3: 285–286.
25. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486–489.
26. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). *Br J Rheumatol* 1987; 26 (Suppl 2): 19 (abst).
27. Asherson RAA. A "primary" antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15: 1742–1746.
28. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatology* 1989; 16: 482–488.
29. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome: a syndrome in evolution. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 147–150.
30. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508–512.
31. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341–344.
32. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Kushebaeva AE, Gracheva LA. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1990; 40: 464–467.
33. Khamashita MA, Asherson RA. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move to thrombosis in 1994. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 493–494.
34. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–1311.
35. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019.
36. McNeil HP, Chesterman CN, Kliris S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49: 193–280.
37. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Роденска СГ, Александрова ЕН, Калашишкова ЛА, Насонов ЕЛ, Мач ЭС, Насонова ВА. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. *Терапевт. архив*, 1995; 5: 41–44.
38. Lie JT. Pathology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y, eds. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton, Fla.: CRC Press 1996: 89–104.
39. Levine J, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752–763.
40. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1444–1454.
41. Galli M, Comfurius H, Hemker M, et al. Anticardiolipin antibodies (FCF) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 952–953.
42. Matsuura E, Igarashi M, Fujimoto K, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; 336: 177–178.

43. 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.
44. *Atherosclerosis and Autoimmunity*. Ed. Y Shoenfeld, D Harats, G Wick. Elsevier 2001; 370 p.
45. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. *Терапевт. архив*, 1998; 9: 92—95.
46. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ, Прудникова ЛЗ, и соавт. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину. *Терапевт. архив*, 1988; 84—86.
47. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. *Клин. медицина*, 1989; 1: 5—13.
48. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ, Воробьев ПА, Соколова ВВ, Калашникова ЛА, Сайковская ТВ. Тромбоэмболические осложнения у больных системной красной волчанкой. *Терапевт. архив*, 1989; 7: 98—100.
49. Прудникова ЛЗ Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ, и соавт. Роль антител к фосфолипидам в развитии тромботических осложнений и акушерской патологии. *Клин. медицина*, 1989; 6: 59—64.
50. Калашникова ЛА, Насонов ЕЛ, Стоянович ЛЗ, и соавт. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. *Терапевт. архив*, 1993; 3: 64.
51. Kalashnikova LA, Nasonov EL., Stoynovich LZ, Kovalyuv VU, Kosheleva NM., Reshetnyak TM. Sneddon's syndrome and the primary antiphospholipid syndrome *Cerebrovascular Dis.* 1994; 4: 76—82.
52. Травкина ИВ, Иванова ММ, Насонов ЕЛ. Антитела к кардиолипину при системной красной волчанке с поражением центральной нервной системы. *Клин. медицина*, 1992; 2.
53. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Кошелева НМ, и соавт. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. *Клин. медицина*, 1996; 6: 39—42.
54. Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС, Клюквина НГ, и соавт. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке у мужчин. *Клин. медицина*, 1996, 4: 18—22.
55. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок СГ. Антифосфолипидный синдром: 15 лет изучения в России. В кн: *Избранные лекции по клинической ревматологии*. Москва, Медицина. Под редакцией В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука 2001; 132—148.
56. Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС, Александрова ЛЗ, и соавт. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение. *Клин. медицина*, 1987; 11, 100—104.
57. Решетняк ТМ, Дерксен РВ, Алекберова ЗС, Хорбат Д, Де Гроот Ф, Насонов ЕЛ, Калашникова ЛА, Мач ЭС, Насонова ВА. Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I при системной красной волчанке: новый лабораторный маркер антифосфолипидного синдрома. *Клин. медицина*, 1998; 3: 36—40.
58. Кузнецова ТВ, Тищенко ВА, Кобылянский АГ, Палькеева МЕ, Сидорова МВ, Беспалова ЖД, Насонов ЕЛ. Влияние синтетических пептидных фрагментов бета2-гликопротеина I несвязывание антифосфолипидных антител с кардиолипином. *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.*, 1999; 1: 50—53.
59. Кузнецова ТВ, Тищенко ВА, Кобылянский АГ, Палькеева МЕ, Новиков АА, Решетняк ТМ, Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Зависимые от бета2-гликопротеина-1 антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме. *Терапевт. архив*, 1999; 12: 41—43.
60. Бородин АГ, Баранов АА, Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Антитела к бета2-гликопротеину-1 у больных системной красной волчанкой. *Клин. медицина*, 2001; 2: 49—51.
61. Калашникова ЛА, Насонов ЕЛ, Баранов АА, Александрова ЕН, Комелькова ЛВ. Синдром Снеддона и антиген фактора Виллебранда. *Клин. медицина*, 1994; 3: 29—32.
62. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ, Калашникова ЛА, Мач ЭС, Рудько ИА, Шушкевич ГИ, Кубатиев АЛ. Уровни тромбксана и простаглицлина у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. *Клин. медицина*, 1994; 6: 31—35.
63. Le Tonqueze M, Salozhin K, Dueyems M, Nasonov E, Piette J-C, Youinou P. Role of b2-

glycoprote in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells. *Lupus* 1995; 7: 179—186.

64. Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС, Саложин КВ, и соавт. Антиэндотелиальные антитела при системной красной волчанке у мужчин: связь с поражением почек и антифосфолипидным синдромом. *Терапевт. архив*, 1996; 6: 46—49.

65. Калашникова ЛА, Саложин КВ, Насонов ЕЛ, Кошелева НМ, Решетняк ТМ, Стоянович ЛЗ. Антитела к эндотелию при синдроме Снеддона. *Терапевт. архив*, 1996; 1: 54—57.

66. Frances G, Le Tonqueze M, Salozhin K, Kalasdhnikova L, Piette J-C, Nasonov EL, Godeau P, Youinou P. Prevalence of anti-endothelial cell antibodies in patients with Sneddon's syndrome. *J Amer Acad Dermatol* 1995; 33: 64—68.

67. Насонов ЕЛ, Саложин КВ, Фомичева ОА., Клюквина НГ, Карпов ЮА, Вильчинская МЮ, Александрова ЕН, Алекберова ЗС, Баранов АА, Сергакова ЛМ. Антиэндотелиальные антитела и поражение клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме: анализ патогенетических механизмов. *Клин. медицина*, 1997; 2: 17—21.

68. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ, Клюквина НГ, Решетняк ДВ, Самсонов МЮ, Насонов ЕЛ. Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме, связанном с системной красной волчанкой и первичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевт. архив*, 2002; 5: 23—27.

69. Баранов АА, Шилкина НП, Насонов ЕЛ и соавт. Клиническое значение антител к фосфолипидам при узелковом периартериите. *Ревматология*, 1992; 2-4: 27—32.

70. Рытикова МИ, Бунчук НВ, Ковалев ВЮ, Насонов ЕЛ. Антитела к кардиолипину при ревматической полимиалгии и болезни Хортон. *Клин. медицина*, 1993; 2: 33—35.

71. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП, Алекберова ЗС. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Москва-Ярославль: 1995; 162 с.

72. Насонов ЕЛ, Ноева АЕ, Ковалев ВЮ, Драгнев АА, Лопалева ОВ, Руда МЯ. Антитела к кардиолипину у больных инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. *Кардиология*, 1992; 5: 32-34.

73. Насонов ЕЛ, Карпов ЮА, Алекберова ЗС, Вельчинская МЮ, Фомичева ОА. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты. *Терапевт. архив*, 1993; 11: 80—86.

74. Чазова ИЕ, Самсонов МЮ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ, Беленков ЮН. Антитела к фосфолипидам при первичной легочной гипертензии. *Терапевт. архив*, 1994; 12: 20—23.

75. Карпов ЮА, Насонов ЕЛ, Вильчинская МЮ, Фомичева ОА, Творогова МГ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН, Павлов ПА, Сергакова ЛМ, Самоиленко ЛЕ, Савельева ИВ, Решетняк ТМ. Проявления ИБС и состояние коронарных артерий у больных антифосфолипидным синдромом. *Терапевт. архив*, 1995; 5: 27—31.

76. Насонов ЕЛ, Карпов ЮА, Алекберова ЗС, Вильчинская МЮ, Фомичева ОА, Александрова ЕН, Решетняк ТМ, Клюквина НГ, Андреев АЯ. Артериальная гипертензия и антифосфолипидный синдром. *Терапевт. архив*, 1996; 2: 37—40.

77. Сергакова ЛМ, Фомичева ОА, Вильчинская МА, Алекберова ЗС, Александрова ЕН, Карпов ЮА, Насонов ЕЛ, Атьков ОЮ. Особенности поражения клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме. *Клин. медицина*, 1996; 9: 39—42.

78. Решетняк ТМ, Котельникова ГП, Фомичева ОА, Клюквина НГ, Карпов ЮА, Александрова ЕН, Алекберова ЗС, Сергакова ЛМ, Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Часть 1. Клапанные поражения сердца при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке. *Кардиология*, 2002; 42(8): 38—43.

79. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Ефремов ЕЕ, и соавт. Антитела к окисленному протешну низкой плотности при системной красной волчанке. *Клин. медицина*, 1997; 9: 49—52.

80. Попкова ТВ, Покровский СН, Алекберова ЗС, и соавт. Липопротеин(а) при системной красной волчанке. *Клин. медицина*, 1998; 1: 21—24.

81. Калашникова ЛА, Ефремов ЕЕ, Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Кошелева НМ, Решетняк ТМ. Антитела к окисленному липопротеиду низкой плотности и ишемические нару-

шения мозгового кровообращения в молодом возрасте *Терапевт. архив*, 1998; 5: 48–51.

82. Алекберова ЗС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Озерова ИН, Перова НВ. Липид-белковые системы транспорта холестерина у больных системной красной волчанкой в зависимости от антифосфоли-

пидного синдрома. *Терапевт. архив*, 1999; 5: 34–38.

83. Джузенова БС, Насонов ЕЛ, Ковалев ВА, Лопаева ОВ, Сперанский АИ, Насонова ВА. Антитела к кардиолипину при острой ревматической лихорадке. *Клин. медицина*, 1992; 2: 66–71.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Поскольку синтез аФЛ возможен и в норме, низкий уровень антител нередко обнаруживают в крови здоровых людей<sup>1-5</sup> (таблица 1.1).

**Таблица 1.1. Частота обнаружения аФЛ в популяции**

Авторы	n	Характеристика популяции	ВА (%)	аКЛ (%)
Vaarala O. и соавт. <sup>6</sup>	380	Беременные и небеременные	нд 1 (IgM)	1 (IgG)
Fort J.G. и соавт. <sup>7</sup>	63	Остеоартроз	нд	14
Manoussakis M.N. и соавт. <sup>8</sup>	267	Доноры	нд	2 (IgG и IgM)
Petri M. и соавт. <sup>9</sup>	134	Беременные и небеременные	0	3,2
Sturfelt G. и соавт. <sup>10</sup>	156	Доноры	нд	2,6 (IgG)
El-Roeiy A., Gleicher N. <sup>11</sup>	400	50% мужчины	нд	1,8 (IgG) 1 (IgM) 2/2 (IgA)
Kalunian K.C. и соавт. <sup>12</sup>	40	Здоровые женщины	нд	7,5
Briley D.P. и соавт. <sup>13</sup>	800		нд	1,6
Dekzev M. и соавт. <sup>14</sup>	43	Здоровые беременные	нд	0

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

<b>Авторы</b>	<b>n</b>	<b>Характеристика популяции</b>	<b>ВА (%)</b>	<b>аКЛ (%)</b>
Faux J.A. и соавт. <sup>15</sup>	84	Здоровые доноры	нд	5
Fields R.A. и соавт. <sup>16</sup>	543		нд	2 (IgG и IgM)
Lockwood C.J. и соавт. <sup>17</sup>	737	Здоровые беременные	0,27	2,2 (IgG и IgM)
Cervera R. и соавт. <sup>18</sup>	100	Доноры		0
El-Roeiy A. и соавт. <sup>19</sup>	43	Здоровые беременные	0	нд
Kushner M.J. и соавт. <sup>20</sup>	43	Неврологические заболевания	нд	5
Shi W. и соавт. <sup>21</sup>	499	Доноры	3,6	5,6
Harris E.N. и соавт. <sup>22</sup>	1449	Здоровые беременные	нд	1,8 (IgG) 4,3 (IgM)
Infanie-Rivard. C. и соавт. <sup>23</sup>	993	Здоровые беременные	3,8	1,5
Out H. и соавт. <sup>24</sup>	102	Здоровые беременные	нд	10
Parke A.L. и соавт. <sup>25</sup>	88 66	Успешные роды Никогда не имевшие беременность	4,5 1,6	0 (IgG) 2,3 (IgM) 1,6 (IgG) 0 (IgM)
Parazzini F. и соавт. <sup>26</sup>	193	Здоровые женщины	0	3
Perez M.C. и соавт. <sup>27</sup>	1200	Здоровые беременные		1,25 (IgG)
Soloninka C.A. и соавт. <sup>28</sup>	25 47	Небеременные Беременные	нд	0 10,6
The APASS <sup>29</sup>	255		нд	4,3
Edwards T. и соавт. <sup>30</sup>	299		нд	2,6 (IgG)
De Jong A.W. и соавт. <sup>31</sup>	46		0	7 (IgG)
Pattison N.S. и соавт. <sup>32</sup>	933	Здоровые беременные	1,2	1
Phadke K.V. и соавт. <sup>33</sup>	504		нд	4,2 (IgG) 5 (IgM)
Stuart R.A. и соавт. <sup>34</sup>	121	Здоровые беременные	нд	9,9 (IgG)
Lynch A. и соавт. <sup>35</sup>	388	Здоровые беременные	13,7	4,6 (IgG) 5,2 (IgM)
Muir K.W. и соавт. <sup>36</sup>	266		нд	8 (IgG) 7 (IgM) 29 (IgA)



Частота обнаружения аКЛ (но, как правило, в низком титре) увеличивается с возрастом (таблица 1.2).

**Таблица 1.2. Частота обнаружения аКЛ у здоровых лиц пожилого и старческого возраста**

Авторы	N	Средний возраст	Частота, %
Chakravart K.K и соавт. <sup>37</sup>	100	75,8	0 (аКЛ>5SD)
Fields R.A. и соавт. <sup>16</sup>	300	70	12 (аКЛ IgG и IgM)
Manoussakis M.N. и соавт. <sup>8</sup>	64	80	50 (аКЛ)
Candore G. и соавт. <sup>38</sup>	80	>71	39
Richaud-Patin Y. и соавт. <sup>39</sup>	44	86	68
Всего	588		28

У здоровых детей аКЛ выявляют в 5% случаев, а  $\beta_2$ -ГП-I — в 2%<sup>40</sup>. У здоровых людей с повышенным уровнем антител при первичном исследовании он часто нормализуется при повторных анализах<sup>5</sup>.

Клиническое значение аФЛ у "здоровых" лиц (то есть не имеющих явных симптомов заболеваний) не известно. Результаты проспективных эпидемиологических исследований противоречивы<sup>1, 4</sup>.

По данным одних популяционных проспективных исследований, у здоровых лиц наблюдается связь между увеличением уровня аФЛ и первым венозным тромбозом<sup>41</sup>, а также первым ИМ (у мужчин среднего возраста)<sup>42</sup> и повторным инсультом<sup>43</sup>. K.S. Ginsburg и соавт.<sup>41</sup> обследовали 22 071 здоровых врачей. Частота обнаружения аКЛ сравнивалась у 90 человек, у которых в дальнейшем развились венозные тромбозы, и у 90 человек без венозных тромбозов. При увеличении уровня IgG аКЛ более 33 GPL риск тромбозов составил 5,3 (доверительный интервал, ДИ, 1,55—18,3). Материалы других авторов свидетельствуют о том, что небольшое повышение уровня IgG аКЛ (менее 23 GPL) не приводит к увеличению риска повторных тромбоокклюзивных осложнений или летального исхода<sup>44, 45</sup>. Результаты метаанализа 6 исследований (включая цитируемые выше) свидетельствуют о том, что в целом относительный риск венозных тромбозов у пациентов с аКЛ составляет 1,56 (ДИ 1,01—2,24)<sup>46</sup>.

По данным S.R. Levine и соавт.<sup>47</sup>, только средне- или высокопозитивный уровень IgG аКЛ (>40 GPL) (но не IgM аКЛ) достоверно связан с инсультом в анамнезе ( $p=0,03$ ), повторными тромбоокклюзивными осложнениями (инсульт, ТИА, венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии, ИМ), увеличением летальности ( $p=0,03$ ), а также сокращением времени до развития повторного инсульта ( $p=0,05$ ). У IgG аКЛ-позитивных пациентов относительный риск повторных тромбоокклюзивных осложнений составляет 1,9 (ДИ 95% 1,0–3,5,  $p=0,051$ ) с поправкой на сопутствующие факторы риска (наличие инсульта в анамнезе, АГ, сахарного диабета, нарушения ритма сердца и курения). Следовательно, именно средне- и высокопозитивный уровень IgG аКЛ следует учитывать при оценке риска развития тромбозов в популяции<sup>48, 49</sup>. R.L. Breu и соавт.<sup>51</sup> в рамках исследования The Honolulu Heart Program определяли аФЛ у 259 мужчин, перенесших инсульт, 374 мужчин после ИМ и у 1360 здоровых мужчин. Установлено, что увеличение уровня IgG  $\alpha_2$ -ГП-I ассоциируется с возрастанием относительного риска инсульта до 2,2 (ДИ 1,5–3,4), ИМ — до 1,8 (ДИ 1,2–2,6). Эта тенденция наиболее четко прослеживалась в течение первых 5 лет наблюдения. В другом популяционном исследовании (Stroke prevention in Yong Women), в которое вошли 160 женщин, перенесших инсульт, и 360 женщин без инсульта, было установлено, что частота обнаружения аКЛ любого изотипа (26%) и ВА (20,9%) существенно выше у первых, чем у вторых (соответственно 18,2 и 12,8%) ( $p<0,03$  для аКЛ и ВА)<sup>51</sup>. Общая частота обнаружения аФЛ у женщин, перенесших инсульт, составила 42,1%, а у женщин без инсульта — 27,9% ( $p<0,003$ ). С поправкой на возраст, курение, артериальную гипертонию, сахарный диабет, ИМТ и уровень ЛВП относительный риск инсульта у лиц с аФЛ составил 1,87 (ДИ 1,24–2,83,  $p=0,0027$ ).

По данным D. Tanne и соавт.<sup>52</sup>, у пациентов, перенесших ишемический инсульт, увеличение уровня IgG аКЛ >20 GPL и особенно >40 GPL ассоциируется с увеличением риска смерти в течение двух лет наблюдения (ОР=1,94 и ОР=5,75 соответственно). Кроме того, выявление аКЛ было связано с возрастанием частоты возникновения злокачественных новообразований. В другом эпидемиологическом исследовании (1014 че-

ловек, средний возраст — 69 лет) увеличение уровня аФЛ отмечено у 70 обследованных, причем у 14 из них выявлены злокачественные новообразования<sup>53</sup>.

По данным А. Mosek и соавт.<sup>54</sup>, которые исследовали связь между аФЛ и деменцией у лиц пожилого возраста, аФЛ были обнаружены у 5 (6%) из 89 больных деменцией и не обнаружены ни у одного из 69 пациентов контрольной группы. У 4 аФЛ-позитивных пациентов была диагностирована деменция типа Альцгеймера, у 1 больного — деменция смешанного типа. Достоверное увеличение концентрации IgG аКЛ отмечено у пациентов пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт или страдающих мультиинфарктной деменцией<sup>55</sup>. Это свидетельствует о потенциальном участии аФЛ в развитии деменции в популяции.

В проспективном исследовании G.E. Tietjen и соавт.<sup>56</sup>, которые наблюдали пациентов с транзиторными неврологическими нарушениями, в том числе 518 больных мигренью с аурой, 497 больных мигренью без ауры и 366 контрольных пациентов, различий в частоте выявления аФЛ не обнаружено. Сходные данные получены А. Verrotti и соавт.<sup>57</sup>. Таким образом, данные проспективных контролируемых исследований не подтвердили существование достоверной связи между аФЛ и мигренью в популяции.

Отмечено увеличение частоты выявления аФЛ у лиц молодого возраста, страдающих эпилепсией<sup>58, 59</sup>. По данным R. Cimaz и соавт.<sup>58</sup>, которые длительно (более 10 лет) наблюдали 142 пациентов с эпилепсией, аФЛ были обнаружены у 40 больных (28,8%), в том числе аКЛ у — 15,  $\alpha_2$ -ГП-I — у 25, aPT — у 18. Интересно, что обнаружение аФЛ ассоциировалось с более высокой частотой выявления диффузных ишемических нарушений при КТ/МРТ мозга.

По данным G. Kenet и соавт.<sup>60</sup>, обследовавших 65 детей с ишемическим инсультом в анамнезе и контрольную группу из 145 здоровых детей, обнаружение аФЛ связано с существенным увеличением риска инсульта (ОР=6,08) и наличием гетерозиготной мутации фактора V (лейденский фактор) (ОР=4,82). Сходные данные получены G. De Veber и соавт.<sup>61</sup>. Они отметили, что у детей с ишемическим инсультом аФЛ выявляются в 8 раз чаще, чем у здоровых детей. Однако M.D. McColl и соавт.<sup>62</sup> не обна-

ружили связи между аФЛ и развитием инсульта у детей. Примечательно, что, по данным E. Andre и соавт.<sup>63</sup>, у пожилых развитие венозных тромбозов также в большей степени связано с мутацией фактора V Q506, чем с обнаружением аФЛ.

Серия работ была посвящена изучению аФЛ в общей популяции больных ИБС, у которых отсутствовали клинические и серологические признаки СКВ или каких-либо других аутоиммунных заболеваний (*таблица 1.3*).

**Таблица 1.3. Частота обнаружения аФЛ у пациентов с ИБС**

Авторы	Характеристика группы	аФЛ, %	Комментарий
Hamsten A. и соавт. <sup>64</sup>	62 пациента ИМ в возрасте менее 45 лет	21	Увеличение частоты повторного ИМ
Morton K.E. и соавт. <sup>65</sup>	83 пациента после АКШ	20	Корреляция с поздней окклюзией шунта
De Caterina R. и соавт. <sup>66</sup>	104 пациента с ИБС	41	
Conellaro M. и соавт. <sup>67</sup>	62 пациента, перенесших ИМ < 45 лет	3,2	
Sletnes K.E. и соавт. <sup>68</sup>	697 пациентов с ИБС	6,2	
Edwards T. и соавт. <sup>30</sup>	159 пациентов, перенесших ИМ 90 пациентов с ИБС 294 контрольных пациента	3,1 4,4 2,7	
Phadke K.V. и соавт. <sup>33</sup>	299 пациентов с ИМ	6,8	
Yilmaz E. и соавт. <sup>69</sup>	76 пациентов с ИБС	47	
Raghavan C. и соавт. <sup>70</sup>	111 пациентов с ИМ	18	
Klemp P. и соавт. <sup>71</sup>	80 пациентов с ИБС	80	

A. Hamsten и соавт.<sup>64</sup> определяли в динамике аКЛ у 62 больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, и обнаружили увеличение концентрации антител у 21% больных. Больные с аФЛ и без аФЛ не различались по частоте основных факторов риска ИБС, данным коронарографии, однако у больных с аФЛ в постинфарктном периоде достоверно чаще развивались осложнения, связанные с тромбозами. В течение 36—64 месяцев

наблюдения у 2/3 больных с аФЛ отмечались такие сосудистые осложнения, как инсульт, тромбоз артерий нижних конечностей, повторный ИМ, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен голени. К.Е. Morton и соавт.<sup>65</sup> определяли аКЛ в крови у 83 больных ИБС перед операцией АКШ, через 7—10 дней, затем через 3 и 11—13 месяцев после операции. Отмечена определенная связь между повышением уровня аКЛ и развитием поздней окклюзии шунта. Кроме того, повышенный титр аКЛ определялся у 80% больных после АКШ и особенно у больных, перенесших ИМ. В. Eberг и соавт.<sup>72</sup> обнаружили достоверную связь между увеличением концентрации IgM аКЛ и развитием рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. По данным Р. Klemp и соавт.<sup>71</sup>, которые определяли аКЛ в группах больных ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, ИМ), общая частота обнаружения аКЛ составила 51% при госпитализации и 80% в процессе наблюдения за больными. Однако связи между наличием в крови аФЛ и клиническими особенностями ИБС выявлено не было. Другие авторы, исследовавшие аФЛ в общей популяции больных ИБС, также не обнаружили какой-либо связи между повышением титров аФЛ и развитием тромботических осложнений. Так, К.Е. Sletnes и соавт.<sup>68</sup> при наблюдении в течение трех лет за 597 больными, перенесшими ИМ, не нашли подтверждения тому, что наличие аФЛ является независимым фактором риска повторных ИМ, инсультов и смерти больных. Сходные результаты получили М. Conellago и соавт.<sup>67</sup> при наблюдении за 74 больными, перенесшими ТИА (12 пациентов) или ИМ (62 пациента). Анализируя данные этих работ, можно отметить, что между ними имеется несколько важных различий методического плана. Так, К.Е. Sletnes и соавт.<sup>68</sup> изучали аФЛ у больных различных возрастных групп (средний возраст составил 61,6 года), в то время как А. Hamsten и соавт.<sup>64</sup> включали в исследование только молодых пациентов. Кроме того, в отличие от других исследователей<sup>68, 70</sup>, однократно оценивавших уровень аФЛ, А. Hamsten и соавт.<sup>64</sup> определяли аКЛ повторно — через 3, 12 и 36 месяцев после ИМ. При этом в группу аФЛ-положительных были включены только пациенты, у которых повышение титров аФЛ было выявлено по меньшей мере дважды. Таким образом, однократное исследование аФЛ у больных, пе-

ренесших ИМ, вероятно, не имеет прогностической значимости, что подтверждается результатами определения аФЛ в общей популяции больных ИБС.

Нами обследовано 22 больных острым ИМ в возрасте от 26 до 76 лет и 9 больных нестабильной стенокардией<sup>73</sup>. Увеличение концентрации IgG аКЛ отмечено у 41% больных ИМ и у 55% больных нестабильной стенокардией. При клиническом анализе полученных данных выявлена достоверная связь между увеличением уровня IgG аКЛ, наличием у больных инфаркта миокарда в анамнезе и образованием тромба в полости левого желудочка ( $p=0,0002$ ). Уровень IgG аКЛ был повышен у 7 из 9 больных с инфарктом миокарда в анамнезе и только у 7 из 22 без него ( $p<0,05$ ).

Значение аФЛ как фактора риска коронарных катастроф изучено А. Bili и соавт.<sup>74</sup> в рамках исследования Thrombo (Thrombotic Factors and Recurrent Coronary Events), включавшего 1159 пациентов. Установлено, что повышение концентрации IgG аКЛ увеличивает риск повторных коронарных катастроф ( $OR=1,63$ ,  $p=0,01$ ). Связи между  $\alpha\beta_2$ -ГП-I и коронарной патологией не прослеживалось. Однако по данным R.L. Vrey и соавт.<sup>50</sup>, увеличение уровня  $\beta_2$ -ГП-I-зависимых аКЛ связано с увеличением риска ИМ ( $OR=1,8$ , доверительный интервал 1,2—2,6). А. Farsi и соавт.<sup>75</sup> обнаружили  $\alpha\beta_2$ -ГП-I у 30% (из 37) пациентов с нестабильной стенокардией. Другие авторы отметили увеличение титра аФЛ у пациентов с поражением периферических сосудов<sup>76</sup> и острым ИМ<sup>77</sup>, однако клинически значимая взаимосвязь между этими событиями отсутствовала.

Поскольку риск тромбозов у пациентов с аФЛ в общей популяции не очень высок, существенное значение могут иметь дополнительные факторы риска. Представляют интерес данные проспективного исследования G. Finazzi и соавт.<sup>4</sup>, включавшего 360 человек (118 мужчин и 242 женщины, средний возраст — 39 лет). У 326 человек были обнаружены ВА, а у 185 — IgG аКЛ. В течение периода наблюдения (в среднем 3,9 года) у 34 развились тромботические нарушения (2,5% пациентов в год). С помощью многофакторного регрессионного анализа было установлено, что у пациентов с аФЛ наличие тромбозов в анамнезе позволяет наиболее точно предсказать повторные тромбозы. Так, при наличии тромбоза в анамнезе повторные тромбозы развивались у 5,4% больных в год, а при отсут-

ствии тромбозов — только у 0,95% пациентов в год. Примечательно, что пол, возраст, акушерская патология, наличие СКВ (и иных заболеваний этой группы), тромбоцитопения и курение не являлись независимыми факторами риска тромбозов, однако наличие акушерской патологии в анамнезе было связано с повторными спонтанными абортами.

Частота обнаружения аФЛ у женщин с нормально протекающей беременностью колеблется от 0 до 11% и в среднем составляет около 2%<sup>78-88</sup>. Проанализированы данные о 14 000 беременных женщинах; аФЛ были обнаружены у 5% женщин с нормально протекающей беременностью, у 24% женщин после экстракорпорального оплодотворения и у 37% беременных с СКВ<sup>84</sup>. По данным других авторов, в популяции женщин с привычным невынашиванием беременности риск акушерской патологии связан с высокими титрами аКЛ<sup>78-80</sup>.

Имеются сведения о том, что препараты, вызывающие развитие лекарственной волчанки (например, аминазин, новокаинамид, дифенингидантоин, пропранолол и хинидин), способны стимулировать и синтез аФЛ. Это прежде всего относится к нейролептикам, особенно производным фенотиазина. Появление аФЛ в крови в процессе лечения этими препаратами нередко связано с развитием различных клинических проявлений лекарственной волчанки. аФЛ можно выявить у 40—50% больных, получающих аминазин, и у 13 % больных, принимающих другие нейролептики. Аминазин обычно стимулирует синтез аФЛ класса IgM, а другие нейролептики — синтез аФЛ как класса IgG, так и IgM<sup>89, 90</sup>. Однако, несмотря на увеличение уровня аФЛ, тромботические нарушения у этих больных развиваются редко.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Petri M. *Epidemiology of the antiphospholipid syndrome*. In: *The Antiphospholipid syndrome*. Ed by R.A. Asherson, R. Cervera, J-C Piette, Y Shoenfels. CRC Press. Boca Raton 1996: 13—28.
2. Petri M. *Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome*. *J Autoimmun* 2000; 15: 145—151.
3. Tanne D, Levine SR, Kittner SJ. *Epidemiology of antiphospholipid antibodies and vascular disease*. *Clinical Approaches to Anti-phospholipid Antibodies*. Ed. SR Levine, RL Brey. Butterworth Heineman (Boston): 2000; 1—18.
4. Finazzi G. *The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk?* *Curr Epidemiol Report* 2001; 3: 271—278.

5. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, Battle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994; 72: 209–213.
6. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8–15.
7. Fort JG, Cowchock FS, Abruzzo, JL, Smith J.B. Anti-cardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 752–760.
8. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Range PJE, Goudevenos J, Mouloupoulos HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 557–565.
9. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulants in systemic lupus erythematosus: a study of 60 consecutive patients with activated partial thromboplastin time. Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody. *Ann Int Med* 1987; 106:524–531.
10. Sturfel G, Nived O, Norberg R, Thorstensson R, Krook K. Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 383–388.
11. El-Roeiy A, Gleicher N. Definition of non-nal autoantibody levels in an apparently healthy population. *Obstet. Gynecol* 1988; 72: 596–602.
12. Kalunian KC, Peter JB, Middlekauf HR, Sayre J, Ando DG, Mangotich M, Hahn BH. Clinical significance of a single test for anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988; 85: 602–608.
13. Briley D, Coull BM, Goodnight Jr, SH. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neural* 1989; 25: 221–227.
14. Dekzer M, Alarcon-Segovia D, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Fernandez-Dominguez L, Gomez-Pacheco L, Ponce de Leon. S. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J. Rheumaiol.* 1989; 16: 926–930.
15. Faux JA, Byron MA, Chapel HM. Clinical relevance of specific IgG antibodies to cardiolipin. *Lancet* 1989; 2: 1457–1458.
16. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurs A.D. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumaiol* 1989; 16: 623–615.
17. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg R.F, Clyne L.P, Cosier B.S, Bobbins J.C. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 369–373.
18. Cervera R, Font J, Lopez-Soto A, Casals F, Pallares L, Bove A, Ingelmo M, Urbano-Mirquez A. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum. Dis* 1990; 49: 109–113.
19. El-Roeiy A, Myers SA, Gleicher N. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 390.
20. Kushner MJ. Prospective study of anticardiolipin antibodies in stroke. *Stroke* 1990; 21: 295–298.
21. Shi W, Krilis SA, Chong BH, Gordon S, Chesterman CN. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust NZ J Med* 1990; 20 (3): 231–236.
22. Harris E.N, Spinnato. J.A. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165 (5. pt. 1): 1272–1277.
23. Infante-Rivard. C, David. M, Gauhier R, Rivard. G.E. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N. Engl J Med* 1991; 325: 1063–1066.
24. Out H, Bruinse HW, Chrisiaens GC. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss. *Ann. Rheum. Dis.* 1991; 50: 553–557.
25. Parke AL, Wilson D, Maier D. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregnant. *Arthritis Rheum.* 1991; 34(10): 1231–1235.
26. Parazzini F, Acaia B, Faden D, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 854.



27. Perez MC, Wilson WA, Brown HL, Scopelitis E. Anticardiolipin antibodies in unselected pregnant women in relationship to fetal outcome. *J Perinatal* 1991; 11: 33—36.
28. Soloninka CA, Laskin CA, Wither J, Wong D, Bombardier C, Raboud J. Clinical utility and specificity of anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1991; 18: 1849—1855.
29. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1993; 24(12 Suppl): 20—1123.
30. Edwards T, Thomas RD, McHugh N J. Anticardiolipin antibodies in ischaemic heart disease (letter, comment). *Lancet* 1993; 342(8877): 989.
31. de Jong AW, Han W, Terburg M, Molenaar JL, Herbrink P, Ho. WC. Cardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in young patients with a cerebrovascular accident in the past. *Neth J Med* 1993; 42(3—4): 93—98.
32. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins CC, Butler W.S. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 909—913.
33. Phadke KV, Phillips RA, Clarke DT, Jones M, Naish P, Carson P. Anticardiolipin antibodies in ischaemic heart disease: marker or myth? *Br Heart J* 1993; 69: 391—394.
34. Stuart RA, Kornman LH, McHugh NJ. A prospective study of pregnancy outcome in women screened at a routine antenatal clinic for anticardiolipin antibodies. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 599—600.
35. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 470—475.
36. Muir KW, Squire IB, Alwan W. Anticardiolipin antibodies and cerebral infarction (letter, comment). *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1994; 5: 253—254.
37. Chakravart KK, Al-Hillaw AH, Byron MA, Durkin CJ. Anticardiolipin antibody associated ischemic strokes in elderly patients without systemic lupus erythematosus. *Age Ageing* 1990; 19: 114—118.
38. Candore G, Di Lorenzo G, Mansueto P, et al. Prevalence of organ-specific and non organ specific autoantibodies in healthy centenarians. *Mech Ageing Dev* 1997; 94: 183—190.
39. Richaud-Patin Y, Cabiedes J, Jakez-Ocampo J, et al. High prevalence of protein-dependent and protein-independent antiphospholipid and other autoantibodies in healthy elders. *Thromb Res* 2000; 99: 129—133.
40. Caporali R, Ravelli A, De Gennaro F, et al. Prevalence of anticardiolipin antibodies in juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum Dis* 1991; 50: 599—601.
41. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117:997—1002.
42. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91:23—27.
43. Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23: Suppl 1:1—29.
44. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY et al. Anticardiolipin antibodies as a risk for venous thromboembolism in a population-based prospective study. *Br J Haematol* 2002; 119: 1005—1010.
45. Ahmed E, Stegmayr B, Trifunovic J, et al. Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke. An incident case-reference study nested within THE MONICA and Vasterbotten Cohort Progecy. *Stroke* 2000; 31: 1289—1293.
46. Wachl DG, Guillemiv F, de Maistre E, et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998; 7: 15
47. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, et al. IgG anticardiolipin antibody titer >40 GPL and risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. *Stroke* 1997; 28: 1660—1665.
48. Escalante A, Brey RL, Mitchell BD, Dreiner U. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among

- patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98: 559—565.
49. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530—536.
50. Brey RL, Abbott RD, Curb Jd, et al. Beta2-glycoprotein-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 2001; 32: 1701—1706.
51. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; 33: 2396.
52. Tanne D, D'Olhaberriague L, Trivedi AM, et al. Anticardiolipin antibodies and mortality in patients with ischemic stroke: a prospective follow-up study. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 93—99.
53. Schved JE, Dupuy-Fons C, Biron C, et al. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) study. *Haemostasis* 1994; 24: 175—182.
54. Mosek A, Yust I, Treves TA, Vardinon N, Korczyn AD, Chapman J. Dementia and antiphospholipid antibodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 36—8.
55. Juby A, Davis P, Genge T, McEllhaney J. Anticardiolipin antibodies in two elderly subpopulations. *Lupus* 1995; 4: 482—485
56. Tietjen GE, Day M, Norris L et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. *Neurology* 1998; 50:1433—40.
57. Verrotti A, Cieri F, Pelliccia P, Morgese G, Chiarelli F. Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30: 109—11.
58. Cimaz R, Romeo A, Scarano A, et al. Prevalence of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 52—59.
59. Schwartz M, Rochas M, Weller B et al. High association of anticardiolipin antibodies with psychosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 20—3.
60. Kenet G, Sadetzki S, Murat H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factor for ischemic stroke in children stroke 2000; 31: 1283—1288.
61. De Veber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism *Arch Neurol*, 1998; 55: 1539—1543.
62. McColl MD, Chalmers EA, Thomas A, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210G, and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thromb Haemost* 1999; 81: 690—694.
63. Andre E, Siguret V, Alhenc-Gelas M, Saint-Jean O, Gausserm P. Venous thrombosis in older people: prevalence of the factor V gene mutation Q506. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 2069—2073.
64. Hamsten A, Norberg R, Bjorkholm M, de Faire U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; 1:113—116.
65. Morton KE, Gavaghan TP, Krilis SA, Daggard GE, Baron DW, Hiskie JB, Chesterman CN. Coronary artery bypass graft failure — an autoimmune phenomenon? *Lancet* 1986;11: 1353—1357.
66. De Caterina R, D'Arcanio A, Mazono A, Gazzeiii P, Bernini W, Neri R, Bombardieri S. Prevalence of anticardiolipin antibodies in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990: 65:922—924.
67. Conellaro M, Cofrancesco E, Boscheni C. Cardiolipin antibodies in survivors of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 192.
68. Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M, Amesen H, Wislof F. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet* 1992: 339: 451—453.
69. Yilmaz E, Adalet K, Yilmaz G, Badur S, Erzenin F, Koylan N, et al. Importance of serum anticardiolipin antibody levels in coronary heart disease. *Clin Cardiol* 1994; 17(3): 117—121.
70. Raghavan C, Dilchncld J, Taylor RJ, Haeny M.R, Bames P.C. Influence of anticardiolipin antibodies on immediate patient outcome after myocardial infarction. *J Clin Pathol* 1993; 46(12): 1; 113—1115.

71. Klemp P, Cooper RC, Strauss FJ, Jordaan ER, Przybojewski JZ, Neri N. Anticardiolipin antibodies in ischemic heart disease. *Clin Exp Immunol* 1988; 74: 254–257.
72. Eber B, Schumacher M, Auer-Grumbach P, et al. Increased IgM anticardiolipin antibodies in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Amer J Cardiol* 1992; 69: 1255–1258.
73. Насонов ЕЛ, Ноева ЕА, Ковалев ВЮ, Драгнев АА, Лопалева ОВ, Руда МЯ. Антитела к кардиолипину у больных инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. *Кардиология*, 1992; 5: 32–34.
74. Bili A, Moss AJ, Francis CW et al. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events. A prospective study of 1150 patients. *Circulation* 2000; 102: 1258–1263.
75. Farsi, A, Domeneghetti, MP, Fedi, S, et al. High prevalence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in patients with ischemic heart disease. *Autoimmunity* 1999; 30: 93.
76. Puisieux F, de Groot P, Masy E, et al. Association between anticardiolipin antibodies and mortality in patients with peripheral arterial disease. *Am J Med* 2000; 109: 635.
77. Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non-SLE patients: A controlled prospective study. *Am J Med* 1996; 100: 381.
78. Aoki K, Hayashi Y, Hirao Y, Yagami Y. Specific antiphospholipid antibodies as a predictive variable in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29: 82–87.
79. Lockshin MD. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1985; 313: 152–156.
80. Silver RM. Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of low titer. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 494–500.
81. Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *J Reprod Immunol* 1997; 35:151.
82. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, et al. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1991; 78:1108.
83. Harris EN, Spinnato, JA. Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1272.
84. Infante-Rivard C, David M, Gauthier, R, Rivard, GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. *N Engl J Med* 1991; 325:1063.
85. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:369.
86. Parke AL, Wilson D, Maier, D. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregnant. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1231.
87. Petri M, Golbus, M, Anderson, R, et al. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody in women with idiopathic habitual abortion. A controlled, prospective study of forty-four women. *Arthritis Rheum* 1987; 30:601.
88. Haddow JE, Rote NS, Dostal-Johnson, D, et al. Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid antibody measurements in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1308.
89. Canosa RT, Sise HS. Chlorpromazine-induced lupus anticoagulant and associated immunologic abnormalities. *Am J Hematol* 1982; 13: 121–129.
90. Zarrabi M, Zucker S, Miller F, et al. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients *Ann Intern Med* 1979; 91: 194–199.

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ: ЭТИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Причины АФС (а также синтеза аФЛ) до конца не ясны. Вирусные и бактериальные инфекции могут служить этиологическими факторами разнообразной аутоиммунной патологии человека<sup>1-3</sup>, нельзя исключить их роль и при АФС<sup>4,5</sup>.

Увеличение уровня (как правило, транзиторное) аФЛ наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций (*таблица 2.1*).

**Таблица 2.1. Инфекции, при которых обнаружен синтез аФЛ<sup>6,7</sup>**

1. Вирусные: гепатит С, инфекции, вызванные вирусом Эпштейна—Барр, ВИЧ, цитомегаловирусом, парвовирусом В19, аденовирусом, вирусами *Herpes zoster*, кори, краснухи, HTLV-1
2. Бактериальные: лепра, туберкулез и заболевания, вызванные другими микобактериями, сальмонеллезы, стафилококковые, стрептококковые инфекции, лихорадка Q
3. Инфекции, вызванные спирохетами: сифилис, лептоспироз, болезнь Лайма (возбудитель *Borrelia burgdorferi*)
4. Паразитарные: малярия, лейшманиоз, токсоплазмоз

Относительно низкую частоту тромботических осложнений у больных с инфекциями связывают с различиями в иммунохимических свойствах аФЛ у больных АФС и инфекционными заболеваниями (глава 5). Однако в недавних исследованиях<sup>8</sup> обнаружено, что у больных с некоторыми инфекциями (инфекция, вызванная парвовирусом В19, лепра и др.) наблюдается увеличение уровня  $\beta_2$ -ГП-I-зависимых IgG аКЛ, сходных с теми антителами, которые присутствуют в сыворотках больных АФС. По данным экспериментальных исследований, при иммунизации лабораторных животных компонентами грамположительных и грамотрицательных бактерий (липотейхоевой кислотой и липидов А) также образуются  $\beta_2$ -ГП-I-зависимые аФЛ<sup>9</sup>. Кроме того, аКЛ часто относятся к подклассу IgG<sub>2</sub>. Синтез этого подкласса IgG является Т-независимым и запускается под действием углеводсодержащих и полисахаридных антигенов (включая бактериальные капсульные и некоторые вирусные антигены)<sup>10</sup>. Все это вместе взятое дает основание предположить, что синтез аФЛ и развитие аФЛ-зависимых тромботических осложнений могут быть обусловлены активацией латентной инфекции.

В настоящее время получены весьма убедительные данные о том, что в основе взаимосвязи между инфекцией и синтезом аФЛ лежит феномен "молекулярной мимикрии" антигенных эпитопов инфекционных агентов и  $\beta_2$ -ГП-I. По данным А.Е. Gharavi и соавт.<sup>11</sup>, синтетический пептид (CDVK), имеющий сходную структуру с ФЛ-связывающим участком (Gly<sup>274</sup>-Cys<sup>288</sup>)  $\beta_2$ -ГП-I, проявляет выраженную гомологию с пептидом (Thr<sup>101</sup>-Thr<sup>129</sup>) цитомегаловируса (TIFI). Иммунизация TIFI мышей линии NIH/Swiss приводит к синтезу аФЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, однако без развития клинических проявлений АФС. Моноклональные антитела к этому вирусному пептиду обладают активностью ВА, взаимодействуют с ЭК, а при введении нормальным мышам индуцируют тромбообразование *in vivo* и усиливают прилипание мышинных лейкоцитов к ЭК. Недавно К. Labat и соавт.<sup>12</sup> обнаружили, что у аФЛ-положительных пациентов частота обнаружения и уровень антител к цитомегаловирусному пептиду TIFI, а также антител к самому цитомегаловирусу существенно выше, чем у аФЛ-негативных пациентов. По данным L. Zhang и соавт.<sup>13</sup>, белок *Staphylococcus aureus* (Sbi) связывается с  $\beta_2$ -ГП-I и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I. М. Blank и

соавт.<sup>14</sup> идентифицировали гексапептид (TLRVYK), который специфически распознается "патогенными" моноклональными  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, вызывает активацию ЭК и индуцирует экспериментальный АФС у лабораторных животных. Оказалось, что эта последовательность обладает очень выраженной гомологией с пептидными доменами ряда вирусов и бактерий. Иммунизация мышей различными бактериальными антигенами (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoea*, столбнячным анатоксином) вызывает синтез антител, реагирующих с этим пептидом, а при иммунизации мышей антипептидными антителами развиваются клинические проявления, напоминающие АФС у человека (тромбоцитопения, удлинение АЧТВ, спонтанные аборт). Примечательно, что если "непатогенные"  $\alpha\beta_2$ -ГП-I реагировали с последовательностями, локализующимися в ФЛ-связывающем, пятом домене молекулы  $\beta_2$ -ГП-I, то "патогенные"  $\alpha\beta_2$ -ГП-I реагируют с пептидом (TLRVYK), который локализуется в третьем домене, более доступном для взаимодействия с аФЛ. При этом иммунизация мышей именно "патогенными"  $\alpha\beta_2$ -ГП-I вызывает развитие клинических проявлений АФС.

По нашим данным, основанным на обследовании 33 молодых мужчин с острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), индуктором синтеза аФЛ может быть  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А<sup>15</sup>. Увеличение концентрации IgG отмечено у 12 (36%) пациентов, IgM аКЛ — у 4 (12%), а у 2 больных наблюдалось повышение уровня обоих изотипов аКЛ. При этом увеличение концентрации аКЛ коррелировало с развитием вальвулита по данным эхокардиографии. Примечательно, что в недавних исследованиях М. Blank и соавт.<sup>16</sup> было установлено, что  $\alpha\beta_2$ -ГП-I обладают способностью перекрестно реагировать с М-белком  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А.

### Генетическая предрасположенность

Синтез аФЛ, как и многих других аутоантител, имеет несомненную генетическую основу<sup>17</sup>. По данным семейно-генетических исследований, отмечено повышение частоты выявления аФЛ в семьях больных АФС. Описаны случаи АФС (чаще первичного) у членов одной семьи<sup>18-20</sup>.

Анализу связи между развитием первичного и вторичного (связанного с СКВ) АФС (или синтезом аФЛ) и антигенами главного комплекса гистосовместимости посвящено очень большое число исследований (таблица 2.2).

**Таблица 2.2. Связь между аллелями ГКГ и аФЛ при различных заболеваниях**

Заболевание	Тип аФЛ	HLA	Частота*	Авторы
Первичный АФС	аКЛ	DR4, DRw53, DQw3	—	20
Первичный АФС	аКЛ	DR4, DRw53	56, 83	21
Первичный АФС	а $\beta$ <sub>2</sub> -ГП-I	DRB1*1302—DQA1*0102 DQB1*0604/5/6/7/9	14	22
Первичный АФС	аФС/аФЭ	DRB1*04—DQA1*0301/2— DQB1*0301/4	31—31 —	23 35
СКВ	аКЛ	DR7	61	24
СКВ	аКЛ	DR4	87	25
СКВ	аКЛ	DR4, DR7, DRw53	81	26
СКВ	аКЛ	DRB1*0901	41	27
СКВ	аКЛ	DR, DQ	Ассоциация отсутствует	28
СКВ	аКЛ	DR	Ассоциация отсутствует	29
СКВ	аКЛ	DPB1*1401, 0301	45	30
СКВ	аКЛ	DRB1*0402/3, DRB1*07 DQA1*0202, DQA1*0301  DQB1*0302 DPB1*1501, DPB1*2301	75/56, 36 36, 47 45 5, 8	31
	а $\beta$ <sub>2</sub> -ГП-I	DRB1*0402/3 DQB1*0302 DPB1*0301.DPB1*1901	67/56 50 35, 4	
Первичный АФС+СКВ	а $\beta$ <sub>2</sub> -ГП-I	DQB1*0302  DR4—DQB1*0302 (DQ8) DRB1*1302 (DQ8)—DQB1*0604/5	32 64—64 36—36	32

\* % у аФЛ-позитивных пациентов

Предполагается, что связь между развитием АФС и аллелями HLA в большей степени отражает генетическую предрасположенность к синтезу аФЛ, а не к развитию клинических проявлений собственно АФС<sup>17</sup>. Например, некоторые аллели HLA (HLA-DR4, D7, DRw53, DQB1\*0302) чаще встречаются как при первичном, так и при вторичном АФС, связанном с СКВ, для которой характерен другой набор аллелей HLA (DR2, DR3, DRw52). Кроме того, различные типы аФЛ (аПТ, аФС, ФЭ и аКЛ) ассоциируются с теми же самыми аллелями HLA, и эта связь прослеживается в различных этнических группах. К аллелям HLA, которые наиболее часто связаны с развитием АФС, относят HLA-DRB1\*04 (DR4), DRB1\*07 (DR7), DRB1\*1301 (DR6), DRw53, DQA1\*0102, DQA1\*0201, DQA1\*0301, DQB1\*0302 (DQ8), DQB1\*0604/5/7/9.

Тем не менее трудно исключить, что перечисленные выше аллели находятся в неравновесном сцеплении с другими более важными генами системы HLA. Например, имеются данные, что гиперпродукция аФЛ связана с генетически обусловленными дефектами комплемента (C4A/C4B дефицит)<sup>33, 34</sup>. Кроме того, частота аллелей HLA зависит от этнической принадлежности пациентов. Установлено также, что с генетической точки зрения СКВ и АФС являются различными заболеваниями. Действительно, носительство DR3 аллеля играет значительную роль в предрасположенности к СКВ<sup>35</sup>. В то же время при первичном АФС частота этого аллеля снижена, а преобладает носительство DR4, DR7, DRw53, DQB1\*0302. Напротив, при СКВ эти аллели встречаются преимущественно у пациентов с АФС.

Очевидно, что аллели HLA вносят только частичный вклад в генетическую предрасположенность к развитию АФС.

Поскольку даже минимальные генетически обусловленные изменения белков свертывающей системы крови могут приводить к выраженному увеличению риска тромбозов, особый интерес представляет изучение генетического полиморфизма генов, кодирующих синтез этих белков при АФС.

## $\beta_2$ -ГП-I

При изучении генетического полиморфизма гена  $\beta_2$ -ГП-I выявлены 4 точечные мутации аминокислотных последовательностей в положении



88, 247, 306 и 316<sup>36</sup>. Особый интерес представляет полиморфизм гена в положении 247, в котором принимают участие валин (Вал) и лейцин (Лей), локализованные между фосфолипидсвязывающей областью пятого домена и четвертым доменом. Полагают, что именно в этом участке молекулы  $\beta_2$ -ГП-I формируется скрытый эпитоп, который распознается "патогенными"  $\alpha\beta_2$ -ГП-I<sup>37</sup>. Высказано предположение, что аутоантигенные свойства  $\beta_2$ -ГП-I могут быть связаны с отсутствием метиленовой группы ( $-\text{CH}_2$ ) в Вал<sup>247</sup>, что предотвращает образование водородных связей с лизином<sup>246</sup> в 4-м домене. Установлено, что уровень  $\alpha\beta_2$ -ГП-I существенно выше у пациентов с генотипом Вал/Вал, чем Лей/Лей<sup>38-40</sup>. Это позволяет предположить, что полиморфизм  $\beta_2$ -ГП-I играет важную роль в патогенезе АФС.

### Лейденский фактор V и ген протромбина

Врожденная резистентность к активированному белку С, связанная с единичной мутацией фактора V (лейденский фактор V), — самый частый врожденный дефект, ведущий к гиперкоагуляции<sup>41</sup>. Распространенность этого дефекта в популяции составляет 3—8%, а среди пациентов с тромбозом глубоких вен — 15—20%. Мутация гена протромбина обнаруживается в популяции с частотой 2—5% и также рассматривается как независимый фактор риска венозных тромбозов<sup>41</sup>. Кроме того, получены данные, что мутации этих генов предрасполагают к развитию и артериальных тромбозов<sup>42</sup>. Однако наличие мутации фактора V (лейденский фактор) приводит к сравнительно небольшому увеличению риска тромбозов у пациентов с АФС<sup>43-47</sup>. Например, по данным М. Чорга и соавт.<sup>47</sup>, несмотря на то что у пациентов с АКЛ частота мутации фактора V была выше, чем у пациентов без тромбозов (ОР=4,9), другие факторы риска (ВА, мужской пол и артериальная гипертония) были более существенными для развития тромбозов. Поэтому влияние лейденского фактора V на риск тромбоза оказалось недостоверным ( $p=0,13$ ). Мутация гена протромбина вообще не была связана с развитием тромбозов у пациентов с аФЛ. По нашим данным, гетерозиготная мутация гена фактора V была выявлена только у 2 пациентов с АФС ( $n=21$ ) и не была выявлена ни у кого из пациентов с СКВ без АФС ( $n=12$ ). Мутации гена протромбина не были выявлены<sup>48</sup>.

В исследовании Т.Л. Тихоновой и Т.М. Решетняк, включавшем 131 больного (86 больных СКВ, в том числе 63 с АФС и 45 больных первичным АФС), лейденская мутация и мутация в гене протромбина были обнаружены у 6% пациентов с АФС. Ни у одного из пациентов с СКВ без АФС они обнаружены не были. Наиболее часто при АФС выявлялась генетическая мутация С 677Т в гене 5,10 метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) (таблица 2.3). Напомним, что этот фермент принимает участие в метаболизме гомоцистеина и мутация гена ассоциируется с различными формами сосудистой патологии — венозными и артериальными тромбозами, ИБС, диабетической ангиопатией.

**Таблица 2.3. Встречаемость мутации МТГФР при СКВ и АФС**

Вид мутации	СКВ (n=23)	СКВ с АФС (n=63)	Первичный АФС (n=45)	Контроль (n=30)
Гомозиготная	0*	13 (20,6%)	2 (4,4%)*	2 (6,7%)
Гетерозиготная	8 (34,8%)	17 (27,0%)	22 (48,9%)	11 (36,7%)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с СКВ с АФС

Как видно из таблицы 2.3, гомозиготная мутация МТГФР чаще наблюдалась при СКВ с АФС, чем при первичном АФС.

Совсем недавно Л.А. Калашниковой было проведено изучение перечисленных выше генетических маркеров у 44 пациентов с первичным АФС, перенесших ишемический инсульт. Какой-либо связи между наличием мутаций и клиническими проявлениями АФС не обнаружено.

### Ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАП-1)

Уровень ИАП-1 в плазме зависит от полиморфизма делеция/вставка гуанозина (4G/5G) в области промотора гена ИАП-1<sup>49</sup>. Аллель 4G ассоциируется с увеличением экспрессии ИАП-1, а полиморфизм 4G/5G — с развитием тромбоза<sup>50</sup>. В недавних исследованиях обнаружена ассоциация между полиморфизмом 4G/5G гена ИАП-1 и развитием артериального тромбоза при АФС<sup>51</sup>.

### Fc $\gamma$ -рецепторы (Fc $\gamma$ P-IIa)

Fc $\gamma$ -рецепторы (P) типа IIa экспрессируются на нейтрофилах, мононуклеарных фагоцитах, тромбоцитах и ЭК. Полиморфизм гена этих рецепторов связан с интенсивностью иммунного ответа, опосредованного IgG<sub>2</sub> антителами, и может играть определенную роль в развитии аутоиммунных реакций. Описаны 2 аллельные формы рецепторов, отличающиеся единственной аминокислотой в положении 131 (гистидин или аргинин). H131 аллель ассоциируется с сильным, а R131 аллель — со слабым Fc $\gamma$ -рецепторным связыванием IgG<sub>2</sub> иммунных комплексов<sup>52</sup>. Последнее, как считают, может предрасполагать к развитию СКВ. С другой стороны, носительство H131 связано с более сильной Fc $\gamma$ -зависимой активацией моноцитов, тромбоцитов и ЭК в рамках IgG<sub>2</sub>-иммунного ответа, а также с тенденцией к гиперкоагуляции. Согласно одной из гипотез, аФЛ, связываясь с фосфолипид-белковым комплексом на мембране тромбоцитов эндотелиальных и других клеток, вызывают их активацию за счет перекрестного связывания Fc $\gamma$ -рецепторов типа II (Fc $\gamma$ P-IIa)<sup>53</sup>. Поскольку аутоиммунные аФЛ относятся к IgG<sub>2</sub> изотипу (*глава 5*), предполагается, что именно носительство H131 аллеля предрасполагает к развитию АФС. Метаанализ результатов определения аллельных форм Fc $\gamma$ P-IIa показал, что в целом у больных АФС преобладает RR-генотип. При первичном АФС HH-генотип встречается несколько чаще, чем при вторичном. При этом риск развития АФС у гомозигот по HH был выше, чем у гетерозигот. Однако, исходя из теоретических предпосылок, можно предполагать, что RR-генотип также может увеличивать риск развития АФС, по крайней мере вторичного. Имеются данные, что подвергнутые апоптозу эндотелиальные и другие клетки являются основным источником аутоантигенов, а ослабление их физиологического клиренса способствует развитию аутоиммунной патологии. В процессе апоптоза анионные фосфолипиды перераспределяются с внутренней на внешнюю сторону мембраны. Это приводит к увеличению связывания  $\beta_2$ -ГП-I с биомембраной подвергнутых апоптозу клеток, и тем самым может индуцировать синтез аФЛ. Распознавание ФЛ- $\beta_2$ ГП-I комплекса аФЛ приводит к опсонизации апоптотных клеток, которые затем фагоцитируются макрофагами, экспрессирующими Fc $\gamma$ P. Поскольку аФЛ принадлежат к IgG<sub>2</sub> подклассу,

они могут недостаточно эффективно опсонизировать подвергнутые апоптозу клетки у гомозигот по RR аллелю. В свою очередь дефект клиренса апоптозных клеток вызывает воспалительный ответ в большей степени, чем противовоспалительный, что способствует развитию аутоиммунитета. Кроме того, длительное присутствие апоптозных клеток способствует экспрессии прокоагулянтных веществ, что обуславливает дополнительный риск образования тромбов. Действительно, при СКВ синтез аФЛ развивается раньше и выражен в большей степени именно у носителей RR-генотипа.

### Полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Имеются данные о связи полиморфизма вставка (I)/делеция (D) гена АПФ (известен также как ген дипептидилкарбокисептидазы 1) с развитием тромбозов и стенозов артерий<sup>54, 55</sup>. У лиц с DD генотипом обнаруживают высокий уровень АПФ и повышенный риск ИБС и мозгового инсульта. Полагают, что увеличение продукции АПФ у лиц с D аллелем увеличивает риск артериальных тромбозов за счет гемодинамических эффектов ренин-ангиотензиновой системы<sup>56, 57</sup>. Кроме того, имеются данные о связи D аллеля с эндотелиальной дисфункцией<sup>58</sup>. Все это вместе взятое послужило основанием для изучения полиморфизма АПФ при АФС. N.M. Lewis и соавт.<sup>59</sup> обследовали 93 пациента (51 больной — с первичным АФС, 42 больных — с АФС на фоне СКВ). Многофакторный анализ продемонстрировал связь гиперлипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии и возраста с развитием артериальных тромбозов при СКВ ( $r=0,029$ ), но распределение D аллеля не отличалось от нормы и не было связано с артериальными тромбозами.

### Полиморфизм GPIIa/P1A<sup>1/2</sup>

Имеются данные, что полиморфизм тромбоцитарного GPIIb/P1<sup>1/2</sup>-рецептора, относящегося к семейству интегринов, предрасполагает к развитию ИМ и инсульта<sup>60, 61</sup>. Полагают, что у носителей аллеля P1A2 наблюдается более сильное связывание иммобилизованного фибриногена, что приводит к активации тромбоцитов<sup>62</sup> и в свою очередь может служить предпосылкой возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Полу-

чены данные о том, что у аФЛ-позитивных пациентов наблюдается увеличение частоты носительства P1A2 аллеля<sup>63, 64</sup>. В других исследованиях была установлена связь между развитием артериального тромбоза при АФС и гомозиготным фенотипом другого тромбоцитарного гликопротеина GPIa/IIa (807 T/T)<sup>65</sup>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *New Engl J Med* 1999; 341: 2068—2074.
2. Rose NR. Infection, mimics, and autoimmune disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 943—945.
3. Wucherfenning KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001; 108: 1097—2002.
4. Merrill JT. What cause the antiphospholipid syndrome? *Curr Rheum Rep* 2001; 3: 293—300.
5. Gharavi AE, Wilson W, Pierangeli S. The molecular basis of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 579—583.
6. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 388—393.
7. Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C. The antiphospholipid syndrome and infection. *Curr Rheumatology Report* 2001; 3: 277—285.
8. Loizou S, Cazabon JK, Walport MJ, Tait D, So AK. Similarities of specificity and cofactor dependency in serum antiphospholipid antibodies from patients with human parvovirus B19 infection and from those with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 103—108.
9. Gotoh M, Matsuda J. Induction of anticardiolipin antibody and/or lupus anticoagulant in rabbits by immunisation with lipoteichoic acid, lipopolysaccharide and lipid A. *Lupus* 1996; 5: 593—597.
10. Schur PH. IgG subclasses: a review. *Ann Allergy* 1987; 58: 89—100.
11. Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, et al. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus—derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vitro. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 545—552.
12. Labat K, Pierangeli SS, Cox T, et al. High levels of antibodies to cytomegalovirus and to CMV-peptide are found in sera of antiphospholipid syndrome patients. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Orlando, October 24—28, 2003*; 326 (abst).
13. Zhang L, Jacobsson K, Strom K, et al. *Stafylococcus aureus* expresses a cell surface protein that bind both IgG and beta2—glycoprotein I. *Microbiology* 1999; 145: 177—183.
14. Blank M., Krause I., Fridkin M., et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2—glycoprotein I account for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002; 109: 798—804.
15. Джузенова БС, Насонов ЕЛ, Ковалев ВЮ и соавт. Антитела к кардиолипину при острой ревматической лихорадке. *Клин. медицина*, 1992; 2: 66—70.
16. Blank M, Sham A, Goldberg I, et al. "Target epitope determination for anti-cardiolipin in Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome. *Heart. Rheumatism and autoimmunity* February 5—7, Milan, Italy, 2004, 16 (abst).
17. Sebastiani GD, Minisola G, Galeazzi M. HLA class II alleles and genetic predisposition to the antiphospholipid syndrome. *Autoimmune Rev* 2003; 2: 387—394.
18. Hellan M, Kuhnel E, Speiser W, Lechner K, Eichinger S. Familial lupus anticoagulant. a case report and review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 195—200.
19. May KP, West SG, Moulds J, Kotzin BL. Different manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome in a family with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 528—533.

20. Dagenais P, Urowitz MB, Gladman DD, Norman CS. A family study of the antiphospholipid syndrome associated with other autoimmune disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 1393–1396.
21. McNeil HP, Gavaghan TP, Krilis SA, et al. HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 425–426.
22. Caliz R, Atsumi T, Kondeatis E, et al. HLA class II gene polymorphism in antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 Caucasian patients. *Rheumatology* 2001; 40: 31–36.
23. Bertolaccini ML, Atsumi T, Caliz AR, et al. Association of antiphosphatidylserine/prothrombin autoantibodies with HLA class II gene. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 683–688.
24. Salvi M, Ferraccioli GF, Neri TM, et al. HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies in Northern Italian systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1568–1570.
25. McHugh NJ, Maddison PJ. HLA-RD antigens and anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1623–1624.
26. Hartung K, Coldewey R, Corvetta A, et al. MHC gene products and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Results of a multicenter study. *SLE study group. Autoimmunity* 1992; 13: 95–99.
27. Hashimoto H, Yamanaka K, Tokano Y, et al. HLA-DRB1 alleles and beta2 glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 423–427.
28. Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, et al. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations, and impact survival. *J Rheumatol* 1993; 20: 1684–1693.
29. Sebastiani GD, Lulli P, Passiu G, et al. Anticardiolipin antibodies: their relationship with HLA-DR antigens in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 156–157.
30. Galeazzi M, Sebastiani GD, Passiu G, et al. HLA-DP genotyping in patients with systemic lupus erythematosus: correlations with autoantibody subset. *J Rheumatol* 1992; 19: 42–46.
31. Galeazzi M, Sebastiani GD, Tincani A, et al. HLA class II associations of anticardiolipin and anti-beta2 GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 47–55.
32. Arnett FC, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille JD. Associations of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies with HLA class II alleles in three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 268–274.
33. Wilson WA, Perez MC, Michalski JP, Armatis P.E. Cardiolipin antibodies and null alleles of C4 in black Americans with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 1768–1772.
34. Wilson WA, Scopelitis E, Michalski JP, et al. Familial anticardiolipin antibodies and C4 deficiency genotype that coexist with MHC DQB1 risk factors. *J Rheumatol* 1995; 22: 227–235.
35. Galeazzi M, Sebastiani GD, Morozzi G, et al. HLA class II DNA typing in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. Correlations with clinical and autoantibody subsets. *Medicine* 2002; 81: 169–178.
36. Sanghera DK, Kristensen T, Hamman RF, et al. Molecular basis of the apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I) polymorphism. *Hum Genet* 1997; 100: 57–62.
37. Koike T, Ichikawa K, Atsumi T, et al. Epitopes on beta2-GPI recognized by anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1998; 7: S14–17.
38. Hirose N, Williams R, Alberts AR, et al. A role for the polymorphism at position 247 of the beta2-glycoprotein 1 gene and generation of anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1655–1651.
39. Atsumi T, Tsutsumi A, Amengual O, et al. Correlation between beta2-glycoprotein I valine/leucine 247 polymorphism and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 721–723.
40. Prieto GA, Cabral AR, Zapata-Zuniga M, et al. Valine/valine genotype at position 247 of the beta2-glycoprotein 1 gene in Mexican patients with primary antiphospholipid syndrome: association with anti-beta2-glycoprotein-I antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 471–474.
41. De Stefano, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 367–379.

42. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 89: 2871—2821.
43. Pablos JL, Caliz RA, Carreira PE, et al. Risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and factor V Leiden mutation. *J Rheumatol* 1999; 26: 588—590.
44. Simantov R, Lo SK, Salmon JE, Samaritano LR, Silverstein RL. Factor V Leiden increase risk of thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 1996; 84: 361—365.
45. Dizon-Townson D, Hutchison C, Silver R, Branch DW, Ward K. The factor V Leiden mutation which predisposes to thrombosis is not common in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1029—1031.
46. Montaruli B, Borchiellini A, Tamponi G, et al. Factor V Arg 506 Gln mutation in patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 303—306.
47. Chopra M, Koren S., Greer WL, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatology* 2002; 29: 1683—1688.
48. Решетняк ТМ, Патрушев ЛИ, Стукачева ЕА, Мирошников АИ, Тихонова ТЛ, Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС. Мутация Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Терапевт. архив*, 2000; 5: 34—38.
49. Dawson SJ, Hamsten A, Wiman B, et al. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 183—190.
50. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1032—1034.
51. Tassies D, Espinosa G, Munoz-Rodriguez FJ, et al. The 4G/5G polymorphism of the type 1 plasminogen activator inhibitor gene and thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2349—2358.
52. Karassa FB, Bijl M, Davies KA, et al. Role of the Fcg receptor IIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1930—1938.
53. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelism with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1996; 75: 563—541.
54. Kostulas K, Huang WX, Crisby M, et al. An angiotensin-converting enzyme gene polymorphism suggests a genetic distinction between ischemic stroke and carotid stenosis. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 478—483.
55. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 375—379.
56. Rigat B, Hubert C, Alhen-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene account for half the variance of serum enzyme. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343—1346.
57. Danser AH, Schalekamp MA, Box WA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 99:340—343.
58. Butler R, Morris AD, Burchell B, Struthers AD. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension* 1999; 33: 1164—1168.
59. Lewis NM, Katsumata K, Atsumi T, et al. An evaluation of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1655—1565.
60. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M. Polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inheritant risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1080—1094.
61. Bray PF. Platelet glycoprotein polymorphism as a risk factor for thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 284—289.
62. Byzova TV, Plow EF. The P1A2 allele and cardiovascular disease: the pros and cons. *J Clin Invest* 2000; 105: 697—698.
63. Sobel RE, Bray PF, Richardson C, Petri M, Salmon JE. The platelet glycoprotein IIIa poly-

*morphism P1A2 and risk of thrombotic events in patients with antiphospholipid antibodies Arthritis Rheum 1998; 41 (Suppl 9): S172.*

64. Tolusso B, Fabris M, Gremese E, et al. Platelet GPIIb/IIIa (P1A1/2) polymorphism in SLE: clinical and laboratory association. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 781–785.

65. Font J, Tassies D, Jimenez S, et al. Polymorphism of platelet glycoprotein Ib-alpha and Ia/II in the development of early atherosclerosis and arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome or with systemic lupus erythematosus. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2003; October 24–28, 319 (abst).*



## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Несмотря на очевидное клиническое и патогенетическое своеобразие АФС, изменения в сосудах при первичном и вторичном вариантах синдрома не являются патогномоничными. Тем не менее они отличаются от обнаруживаемых при системных васкулитах или атеросклерозе. Эти изменения получили общее название "васкулопатия".

Под термином "васкулопатия" понимают патологию сосудов, при которой отсутствуют четкие морфологические признаки воспалительно-клеточной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства<sup>1</sup>.

V.A. Alegre и R.K. Winkelmann<sup>2</sup> суммировали данные гистологических исследований кожи пациентов, в сыворотке которых был обнаружен ВА. В большинстве случаев они обнаружили невоспалительные тромботические изменения в сосудах кожи и подкожной жировой клетчатки в сочетании с пролиферацией капилляров субпапиллярной области, геморрагиями, отложениями гемосидерина и редко облитерирующим эндартериитом. Однако, несмотря на сходство гистологических изменений, наблюдаемых у больных с аФЛ, в ряде случаев имелись некоторые отличия. Так, при дистальной гангрене пальцев конечностей, как правило, отмечался тромбоз мелких сосудов кожи и подкожной жировой клетчатки,

а также геморрагии и гиалиновый некроз эпидермиса. При язвах преобладал тромбоз мелких папиллярных сосудов и сосудов мышц, иногда отмечались пролиферация капилляров субпапиллярной области и эндартериит. При этом указанные изменения сочетались с геморрагиями и отложением гемосидерина в папиллярной области или вокруг сальных желез, а периваскулярная инфильтрация и признаки повреждения сосудистой стенки практически отсутствовали. Патологические изменения при тромбофлебитах наиболее часто включали тромбоз сосудов с инфильтрацией сосудистой стенки мононуклеарами. А. O'Neill и соавт.<sup>3</sup> исследовали биоптаты кожи больной с распространенными геморрагическими высыпаниями на лице, туловище и конечностях. Авторы отметили интенсивные геморрагии, тромбоз капилляров, венул и артериол сетчатого слоя кожи, с незначительной нейтрофильной инфильтрацией и без признаков лейкоцитокластического васкулита. Своеобразную гистологическую картину АФС описали Е. Reyes и D. Alarcon-Segovia<sup>4</sup>. Они сообщили, что в биоптате кожи больной с первичным АФС и гигантской язвой на голени наблюдались пролиферация капилляров и венул в субпапиллярном слое кожи, с образованием узлов, погруженных в фиброзную ткань и напоминающих клубочки. Внутри клубочков отмечалась умеренная смешанноклеточная инфильтрация, сужение просвета сосудов, вплоть до окклюзии их фибриновыми тромбами. Интересно, что характер изменений в сосудах при АФС, по-видимому, претерпевает определенные стадии развития. К. J. Smith и соавт.<sup>5</sup> исследовали образцы биопсий кожи от 7 больных с аФЛ в крови при различных ревматических заболеваниях, СПИДе и первичном АФС. Забор материала проводился из участков некрозов, язвенных дефектов кожи, тромбофлебитов, острых и хронических геморрагий. На ранних стадиях поражения преобладали отек кожи, геморрагии с тромбозом артерий и вен во всех ее слоях, а также в подкожной жировой клетчатке. Изменения со стороны эндотелия характеризовались пикнозом ядер, коагуляционным некрозом цитоплазмы и реактивной пролиферацией эндотелиальных клеток. Между поврежденными эндотелиальными клетками располагались тромбы. Примечательно, что в этой стадии признаки повреждения эндотелия наблюдались даже при отсутствии тромбоза сосудов. Не отмечено некроза со-

судистой стенки, а изменения со стороны эпидермиса носили вторичный характер. Редко встречались периваскулярные лимфо-плазмоцитарные инфильтраты; деструкция или воспалительная инфильтрация сосудистой стенки отсутствовала. Практически не выявлялись участки сосудов, где бы изменения в сосудистой стенке предшествовали повреждению эндотелиальных клеток или тромбозу, что подчеркивает вторичность воспалительных явлений. В более поздние сроки наблюдался тромбоз артерий и вен кожи и подкожной жировой клетчатки, а также незначительные воспалительные изменения без признаков деструкции или инфильтрации стенок сосудов. При этом преобладали реактивная пролиферация сосудов и реканализация тромбов, с диффузными отложениями гемосидерина и эозинофильными глобулами в пролиферирующих эндотелиальных клетках. В более крупных артериальных и венозных сосудах обнаруживали тромбы различной степени давности при незначительной инфильтрации сосудистой стенки.

Большинство работ, посвященных исследованию морфологических особенностей васкулопатии при АФС, основывается на результатах биопсии кожно-мышечного лоскута. Поэтому большое значение приобретает сопоставление изменений в кожных сосудах с изменениями в сосудах внутренних органов. В настоящее время убедительно показано, что по своей морфологии изменения в сосудах внутренних органов и ЦНС практически идентичны таковым, наблюдаемым в сосудах кожи. Так, S.B. Ingram и соавт.<sup>6</sup> отметили, что тромботическая васкулопатия мелких сосудов кожи сочетается с такими же изменениями в сосудах ЦНС, сетчатки, почек и легких. По данным K.J. Smith и соавт.<sup>5</sup>, тромбоз сосудов кожи у больных с язвами, тромбофлебитами, сетчатым ливедо сочетался с преходящими нарушениями мозгового кровообращения, тромбозами артерий сетчатки, глубоких вен нижних конечностей и периферической гангреной. S.G. Greisman и соавт.<sup>7</sup> приводят результаты аутопсии 37-летней женщины, умершей от острой сердечной недостаточности в результате катастрофического АФС. У этой больной практически отсутствовали атеросклеротические изменения или некроз коронарных сосудов, однако в них обнаружены мягкие фибриновые тромбы с небольшими нейтрофильными инфильтратами в сосудистой стенке. Мягкие фибриновые тромбы также

найжены в сосудах головного мозга и печени. В почках отмечен диффузный пролиферативный гломерулонефрит с фибриновыми тромбами в афферентных артериолах. Н. Lochт и соавт.<sup>8</sup> описали пациентку 65 лет с первичным АФС, у которой характерные изменения в коже (фибриноидный тромбоз артерий и вен) сочетались с инсультами и периферической гангреной конечности. Ряд авторов указывает на преобладание у больных с аФЛ и легочной гипертензией тромботических изменений в крупных сосудах легких (легочный ствол, легочные артерии) над воспалительными<sup>9, 10</sup>. В основном наблюдается гиперплазия интимы с обструкцией просвета сосуда, признаки плексиформного повреждения, утолщение створок клапанного аппарата. P.L. Meconi и соавт.<sup>11</sup> приводят данные гистологического исследования у больной СКВ с клиническими проявлениями АФС (4 спонтанных аборта в анамнезе, петехии на коже, гемипарез, ЛПРВ, поражение ЦНС, почек — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, эндокарда — недостаточность митрального клапана). При этом наибольшие изменения в виде тромбоза и окклюзии были выявлены в мелких сосудах кожи и ЦНС. В почках наблюдалось утолщение интимы и гиперплазия средней мышечной оболочки.

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о взаимосвязи воспалительных и невоспалительных изменений в сосудах больных с аФЛ в крови. Как уже отмечалось, у таких больных при морфологическом исследовании кожи, почек, эндокарда и ЦНС в артериях и венах обнаруживают пролиферацию эндотелия и соединительно-тканых элементов сосудистой стенки различной степени выраженности, тромбоз и облитерацию просвета сосуда, как правило, без признаков воспаления или деструкции пораженных сегментов. Полагают, что подобные патологические изменения лежат в основе артериопатии при синдроме Снеддона, одном из вариантов первичного АФС (*глава 6*). При этом поражение сосудов у больных с первичным и вторичным АФС скорее обусловлено тромбозом, чем васкулитом<sup>12</sup>. Между тем у больных, имеющих в крови аФЛ, тромбоз сосудов может сочетаться с явлениями облитерирующего эндартериита<sup>2</sup>.

Несмотря на то что антифосфолипидная васкулопатия обусловлена исключительно тромбозами, J.T. Lie<sup>13</sup> считает, что по крайней мере у двух

категорий больных существует взаимосвязь АФС с васкулитом. Во-первых, это больные, страдающие одновременно двумя различными заболеваниями, — АФС и васкулитом. Во-вторых, это пациенты, у которых на фоне АФС развиваются воспалительные изменения в сосудах, прежде всего капилляриты, что, однако, встречается крайне редко<sup>14</sup>. Отсутствие четкой взаимосвязи между наличием в крови аФЛ и симптомами заболевания, а также редкое развитие классических проявлений АФС при васкулитах (*глава 9*) подтверждает эти положения. Однако результаты собственных наблюдений, а также данные других авторов, исследовавших лиц с аФЛ при узелковом полиартериите, синдроме Кавасаки и болезни Такаясу, свидетельствуют о возможной патогенетической взаимосвязи между васкулитом и выработкой аФЛ и/или реализацией патогенного потенциала аФЛ.

По нашим данным, при АФС имеются изменения сосудов микроциркуляторного русла, которые не укладываются в морфологические критерии васкулита. Эти признаки включают пролиферацию и отек эндотелиальных клеток, отек и пропитывание базальной мембраны плазменными белками, тромбозы, геморрагии и ангиоматоз. Отек и изменения базальной мембраны сосудов отмечены в 72% биоптатов кожи и лишь в 14% биоптатов мышц. В половине случаев можно выявить повреждение и пролиферацию эндотелия сосудов. Эти морфологические признаки встречаются чаще в сосудах мышц. В связи с длительным течением патологического процесса до момента взятия биопсии очаговый ангиоматоз является частым признаком АФС и может встречаться в 65% биоптатов. Описанные изменения сосудов сочетаются с геморрагиями, которые находят в 46% случаев. В коже описанные признаки более выражены, чем в скелетной мышце. По нашим данным, ангиоматоз выявляется преимущественно при АФС: у 64,5% больных с вторичным АФС и 77,5% — с первичным АФС. Отсутствует склероз сосудов<sup>15-18</sup>. Аналогичные изменения отмечены в сосудах внутренних органов. Сочетание альтеративных и пролиферативных изменений в сосудах различного калибра нередко сопровождается признаками склероза. Этот факт доказывает рецидивирующий характер поражения сосудов. При первичном АФС можно выявить множественные тромбозы сосудов и свежие сгустки фибрина. Поража-

ются не только артерии, но и капилляры клубочков почек, а также сосуды мозгового слоя. В клетчатке надпочечников обнаруживают свежие тромбы, а также организованные, с признаками реканализации.

Представляет интерес сопоставление морфологических изменений в коже с клиническими проявлениями. Для морфологического исследования целесообразно использовать кожно-мышечный лоскут, взятый из зоны поражения кожи, то есть из области ливедо, цианоза, узловой эритемы, эритематозных высыпаний, язвенно-некротических изменений. Сопоставив морфологические изменения сосудов с наиболее часто встречаемыми кожными симптомами, мы выявили, что кожное ливедо достоверно сочетается с васкулопатией, в частности с ангиоматозом. Свидетельством распространенного характера сосудистой патологии является наличие васкулопатии в макроскопически неизменной коже. Так как при АФС фоновым заболеванием нередко является СКВ, в биоптатах кожи, наряду с признаками АФС, можно обнаружить признаки волчаночного процесса — продуктивные васкулиты и изменения ядер клеток.

Сосудистые изменения сочетаются с патологией стромы и паренхимы различных органов. Расслоение и разрыв сосудов могут приводить к кровоизлияниям в белое вещество головного мозга, в интерстиций почек и строму печени. В миокарде, помимо поражения сосудов, возможно развитие интерстициального миокардита. Изменения сосудов скелетных мышц отмечают только в 30% случаев; они обычно связаны с миалгиями и миозитами. Примерно у 90% больных обнаруживают дистрофические изменения дермы, которые включают разволокнение, гомогенизацию и некроз коллагеновых волокон. Лишь у единичных больных морфология дермы не изменена. Изменения дермы (см. выше) у половины больных сочетаются с воспалительно-клеточными инфильтратами, расположенными между волокнами дермы и вокруг придатков кожи. В печени можно увидеть центрилобулярные некрозы, в почках — дистрофические и некротические изменения.

При АФС могут встречаться воспалительно-клеточные инфильтраты, проникающие в сосудистую стенку с формированием преимущественно продуктивного васкулита. Следует отметить, что лейкоцитарные инфильтраты отсутствуют. Четкие воспалительные изменения сосудов выявляют при обоих вариантах АФС: в 67% случаев вторичного и в 31% случаев пер-

вичного АФС. Отмечена статистически достоверная взаимосвязь васкулитов со вторичным АФС. Интересно, что у больных с первичным АФС на момент морфологического исследования могут отмечаться васкулиты и даже ядерная патология. Эти признаки мы рассматриваем как прогностические симптомы развития волчаночного процесса.

При морфологическом исследовании почек у больных АФС выявляют невоспалительную окклюзию почечных сосудов как на уровне капилляров, так и на уровне крупных артерий и вен<sup>19-24</sup>. В просвете сосудов обнаруживают тромбы, вызывающие реактивное утолщение интимы, субэндотелиальный фиброз и гиперплазию среднего слоя сосуда<sup>19</sup>. Иногда можно видеть очаговую атрофию коркового слоя почек в сочетании с интерстициальным фиброзом, что, вероятно, является отражением ишемии тканей. Сходные изменения выявляют и при других заболеваниях, для которых характерно развитие микротромбоза почечных клубочков, например, при гемолитико-уремическом синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре или склеродермии.

Одним из органов-мишеней при АФС является плацента. Ее изменения приводят к развитию фетоплацентарной недостаточности и связаны, с одной стороны, со сроком беременности, а с другой — с физиологическими и патологическими процессами, протекающими при ее созревании. Уже при осмотре плаценты видны распространенные инфаркты, чередующиеся с участками некроза и склероза. Морфологически основные изменения связаны с сосудистой патологией, которая обуславливает хроническую гипоксию плода. В препаратах выявляют децидуальные тромбозы, облитерирующую децидуальную васкулопатию и уменьшение общего числа сосудов в плаценте (гиповаскуляризация плаценты). Наряду с этим отмечается резкое уменьшение количества синцитио-васкулярных мембран, увеличение числа синцитиальных узелков. Эти признаки значительно чаще встречаются у больных с АФС и одновременным наличием в крови волчаночного антикоагулянта и антител к фосфолипидам, однако они не являются специфичными<sup>25, 26</sup>. Полученные нами данные свидетельствуют о широкой распространенности поражения сосудов при АФС и о возможности морфологической диагностики АФС с помощью выявления васкулопатии.

В целом для антифосфолипидной васкулопатии характерен широкий спектр морфологических изменений пораженных участков сосудов. Эти изменения включают не только венозные или артериальные тромбозы, но и пролиферацию интимы, средней оболочки, а также адвентицию крупных артерий, приводящую к их окклюзии, в сочетании с пролиферацией капилляров и облитерирующим эндартериитом мелких сосудов. Существует по крайней мере две особенности морфологии поражения сосудов при АФС: фибриноидный тромбоз мелких сосудов и их пролиферация. Эти особенности свидетельствуют о том, что в основе патогенеза антифосфолипидной васкулопатии лежит нарушение коагуляции и/или повреждение эндотелия сосудов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Belmont MH, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium *Arthritis Rheum* 1996; 39: 9–32.
2. Alegre VA, Winkelmann RK. Histopathologic and immunofluorescence skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19: 117–124.
3. O'Neill A, Gatenby PA, McKenzie B, et al. Widespread cutaneous necrosis associated with cardiolipin antibodies *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 356–359.
4. Reyes E, Alacon-Segovia D. Leg ulcers in the primary antiphospholipid syndrome. Report of a case with a peculiar proliferative small vessel vasculopathy. *Clin exp Rheumatol* 1991; 9: 63–66.
5. Smith KJ, Skelton HG, James WD, et al. Cutaneous histopathologic findings in antiphospholipid syndrome. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1176–1183.
6. Ingram SB, Goodniht SH, Bennett R.M. An unusual syndrome of a devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: report of two cases. *Arthr Rheum* 1987; 30: 1167–1172.
7. Greisman SG, Thayaparan RS, Godwin TA, Lockshin MD. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody. *Arch Intern Med* 1991; 151: 389–392.
8. Locht H, Lindstrom FD, Herder A. Large vessel occlusion, cerebral infarction and thrombocytopenia in the "primary" antiphospholipid syndrome. Response to anticoagulation *Clin exp Rheumatol* 1991; 9: 169–172.
9. Miyata M, Kida S, Kanno T, et al. Pulmonary hypertension in MCTD: Report of two cases with anticardiolipin antibody. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 195–201.
10. Luchi ME, Asherson RA, Lanita RG. Primary idiopathic hypertension complicated by pulmonary arterial thrombosis. *Arthr Rheum* 1992; 35: 700–705.
11. Meroni PL, Rivolta R, Ghidoni P. Histopathological findings in a case of systemic lupus erythematosus — associated anti-phospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 1991; 10: 211–214.
12. Lie JT. Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: Thrombosis or vasculitis, or both? *J Rheumatol* 1989; 16: 713–715.
13. Lie JT. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: Calprit or consort? *J Rheumatol* 1994; 21: 397–399.
14. Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome.



*pholipid syndrome. J Rheumatol* 1993; 20:1 224—1228.

15. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Раденска-Лоповок С.Г. и др. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. *Терапевт. архив*, 1995; 5: 41—44.

16. Раденска-Лоповок СГ, Насонова ВА. Васкулиты и васкулопатия — общие признаки и характерные особенности. *Терапевт. архив*, 1998; 11: 58—59.

17. Раденска-Лоповок СГ, Решетняк ТМ, Забек Я, Войцеховска Б. Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме. *Арх. патологии*, 2001; 6: 8—11.

18. Раденска-Лоповок СГ, Решетняк ТМ. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. *Арх. патологии*, 2002; 1: 54—57.

19. Kincaid-Smith P, Fairly KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988; 258: 795.

20. Nicholls K, Kincaid-Smith P. Antiphospholipid syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *J Nephrol* 1995; 8: 123.

21. Asherson RA, Harris EN. Anticardiolipin antibodies—clinical associations. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1081.

22. D'Agati V, Kunis C, Williams G, et al. Anticardiolipin antibody and renal disease. A report of three cases. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1:777.

23. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507.

24. Griffiths MH, Papadaki L, Neild GH. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: a distinctive form of endothelial injury. *QJM* 2000; 93: 457.

25. Ogishima D, Matsumoto T, Nakamura Y, et al. Placental pathology in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Pathol Int* 2000; 50: 3: 224—229.

26. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placenta from patients with intra-uterine fetal death and antiphospholipid antibodies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol* 1991; 41: 3: 179—186.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

Термином "гемостаз" обозначают процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае тромбоза сосуда<sup>1, 2</sup>. Основными компонентами системы гемостаза являются:

- тромбоциты и другие клетки крови;
- стенки сосудов (особенно эндотелий и субэндотелий);
- факторы свертывания крови и их ингибиторы;
- факторы фибринолиза и их ингибиторы;
- другие плазменные белки: фактор Виллебранда, клеточные молекулы адгезии, острофазовые белки, иммуноглобулины и др.;
- ионы кальция;
- цитокины;
- гормоны.

Три основных компонента гемостаза — активированные тромбоциты, белки коагуляционного каскада и фибринолиза — функционируют в тесной взаимосвязи.

Большинство белков плазмы, участвующих в процессах гемостаза, находятся в кровяном русле в неактивном состоянии. Их активация опо-

средуется серией (каскадом) ферментных реакций, в которых принимают участие следующие компоненты<sup>1, 2</sup>:

- фермент (например, активированный фактор свертывания крови);
- субстрат (проэнзим — подложка);
- активированный кофактор;
- ионы кальция;
- фосфолипиды или специфические рецепторы на клеточной мембране.

Процесс гемостаза можно условно разделить на несколько этапов, которые протекают параллельно (*рисунок 4.1*).

Вначале локальная вазоконстрикция, возникающая в ответ на повреждение эндотелия сосудов, ограничивает кровопотерю и способствует накоплению тромбоцитов и факторов свертывающей системы в месте повреждения. Затем в результате адгезии и агрегации тромбоцитов формируется тромбоцитарный тромб; активация свертывающей системы приводит к образованию фибрина, укрепляющего тромбоцитарный тромб. Процесс завершается восстановлением кровотока за счет активации механизмов фибринолиза.



**Рис. 4.1.** Стадии гемостаза

Образование тромба — финальный этап комплексного процесса, суть которого заключается во взаимодействии между компонентами сосудистой стенки, тромбоцитами, белками свертывающей и противосвертывающей системы крови. В норме для сосудистой стенки характерна тромборезистентность, которая обеспечивается следующими факторами<sup>3</sup>:

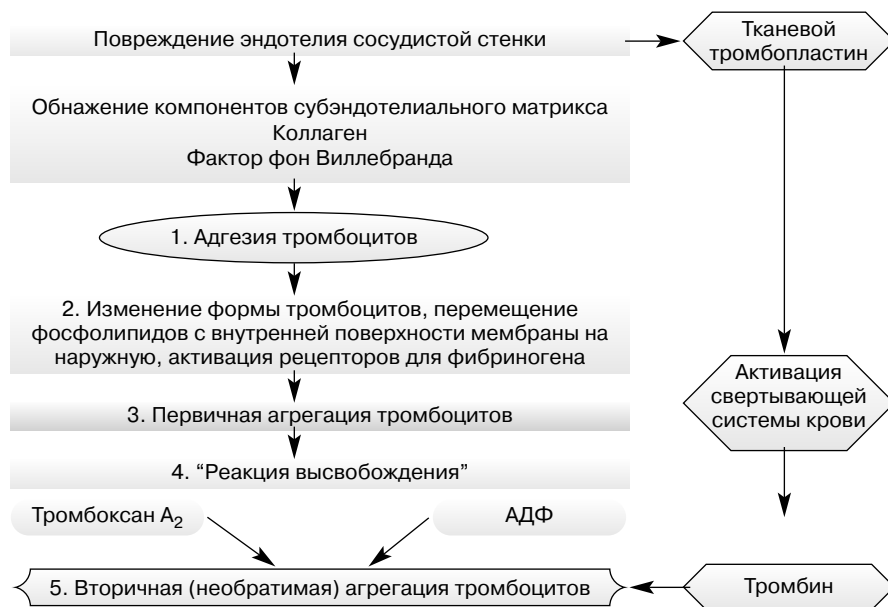
- отрицательным зарядом эндотелиальных клеток (ЭК) и тромбоцитов, что способствует их взаимному отталкиванию;
- синтезом простациклина (PGI<sub>2</sub>) и оксида азота (NO) (называемого еще эндотелиальным релаксирующим фактором);
- активностью фермента АДФазы. Напомним, что АДФаза расщепляет АДФ до АМФ. АДФ является одним из сильных стимуляторов агрегации тромбоцитов и обеспечивает рост тромбоцитарного тромба. В свою очередь АМФ, образующийся под действием АДФазы, является ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов<sup>3</sup>.

На мембране ЭК присутствует гликопротеид тромбомодулин, который связывает тромбин, локализующийся на внутренней поверхности сосудистой стенки. Комплекс тромбомодулин-тромбин стимулирует активацию белка С, который обладает сильной антикоагулянтной активностью. Вместе со своим кофактором, белком S, активированный белок С ускоряет расщепление до неактивных пептидов трех белков — активных форм факторов свертывания Va, VIHa и ингибитора тканевого активатора плазминогена. Таким образом, тромбомодулин в присутствии тромбина, белков С и S участвует в инактивации факторов свертывания и способствует фибринолизу. Наряду с тромбомодулином важными компонентами мембраны ЭК являются гепарин (частично синтезируется ЭК) и гепариноиды. Эти вещества связываются с антитромбином III и инактивируют тромбин. Кроме того, ЭК синтезируют активаторы плазминогена двух типов — тканевого и урокиназного, — которые играют важную роль в образовании плазмينا, принимающего участие в растворении фибрина. Прокоагулянтная функция ЭК связана с синтезом липопротеида тканевого тромбопластина — индуктора внешнего пути свертывания крови. Тканевой тромбопластин высвобождается только при повреждении ЭК, поэтому в норме антитромботическая активность ЭК преобладает над протромботической<sup>2</sup>.

Повреждение ЭК обуславливает взаимодействие сосудистой стенки с клетками крови, в первую очередь тромбоцитами. В месте повреждения начинается образование тромба, вначале тромбоцитарного<sup>1, 2</sup>.

Выделяют несколько этапов образования тромбоцитарного тромба (рисунок 4.2)<sup>3</sup>.

На первом этапе происходит адгезия тромбоцитов, параллельно с которой под воздействием внешних стимулов (коллаген, тромбин, адреналин) начинается агрегация тромбоцитов. Другими активаторами тромбоцитов являются АДФ, тромбоксан  $A_2$  ( $TxA_2$ ) и серотонин, которые высвобождаются из самих тромбоцитов. Эти тромбоцитарные факторы не только усиливают агрегацию, но и вызывают активацию других клеток. Действие всех активаторов тромбоцитов опосредуется через ионы  $Ca^{+2}$ . Активация тромбоцитов проявляется изменением их формы, секрецией содержимого гранул, синтезом  $TxA_2$ , активацией  $IIb/IIIa$ , выполняющего роль рецепторов для фибриногена и других адгезивных гликопротеинов (фибронектина, фактора Виллебранда, витронектина).

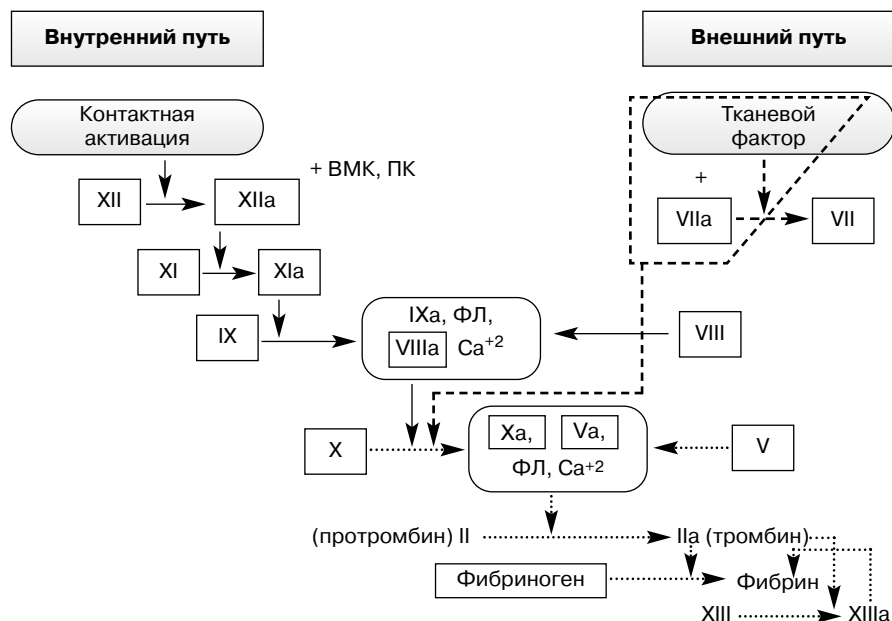


**Рис. 4.2.** Схема образования тромбоцитарного тромба

Наибольшей прокоагулянтной активностью обладают фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, которые в интактных клетках расположены на внутренней поверхности клеточной мембраны. Наружный молекулярный слой представлен холинсодержащими фосфолипидами (сфингомиелином и фосфатидилхолином). Подобная асимметрия ограничивает поперечную подвижность (flip-flop) мембранных фосфолипидов в покоящейся клетке. При активации тромбоцитов одновременно с изменением их формы изменяются и физико-химические свойства клеточных мембран. На внешней стороне мембраны повышается концентрация фосфолипидов, которые способствуют абсорбции плазменных факторов свертывания крови на активированных тромбоцитах. При этом мембранные фосфолипиды активированных тромбоцитов выступают в качестве основных кофакторов активации свертывающей системы крови. Фосфолипиды активированных тромбоцитов обеспечивают взаимодействие между факторами IX и VIII, а также между X и V и в целом стимулируют активацию свертывающей системы крови и ускоряют образование тромбина. Тромбин стимулирует превращение фибриногена в фибрин, кроме того, он является индуктором тромбоцитов.

Тромбоцитарный тромб — это соединенные с помощью молекулы фибриногена, активированные тромбоциты, прикрепленные с помощью фактора Виллебранда к субэндотелиальным структурам в месте повреждения эндотелия сосудистой стенки. Тромбоцитарный тромб, образующийся в месте повреждения эндотелия или субэндотелиального слоя, способен остановить кровотечение в мелких капиллярах и венах. Прочность этого тромба недостаточна, чтобы противостоять внутрисосудистому давлению, и он нуждается в укреплении фибрином, который образуется в процессе свертывания крови. Таким образом, конечным этапом свертывания крови является образование фибрина в результате серии последовательных протеазных реакций. Этому предшествует активация X-фактора и протромбина. Фактор X является кардинальным в механизме свертывания крови<sup>1, 2</sup>.

В зависимости от механизма активации фактора X условно различают два пути — внутренний и внешний (рисунки 4.3). Все необходимые факторы внутреннего пути свертывания присутствуют в циркулирующей крови,



**Рис. 4.3.** Схема свертывания крови

— внутренний путь свертывания крови

--- внешний путь свертывания

..... общий для обоих

ВМК — высокомолекулярный кининоген; ПК — прекалликреин

и активация свертывающей системы начинается при контакте с отрицательно заряженной поверхностью. Подобными поверхностями могут быть, например, стекло или пластик, обеспечивающие взаимодействие некоторых белков, которым необходимы негативно заряженные поверхности для их конформационных изменений и активации. Отрицательно заряженными биологическими поверхностями также могут служить коллаген и компоненты клеточных мембран, такие как сульфатиды. Последние относятся к кислым фосфолипидам, у которых в составе олигосахаридных цепей содержатся молекулы эфиров сульфатов. Они появляются в крови при повреждении клеток. В определенных ситуациях в этот процесс могут вовлекаться эндотелиальные клетки, содержащие цистеиновые протеазы. Внутренний путь также называют "контактной фазой" свертывания крови. Процесс свертывания крови по внутреннему пути инициируется за счет

формирования комплекса, состоящего из 2 факторов свертывания (XII и XI), высокомолекулярного кининогена (ВМК) и прекалликреина (ПК)<sup>4</sup> и ведет к активации фактора XII и превращения его в активированный фактор XIIa. Контактная фаза протекает по механизму положительной обратной связи: в присутствии ВМК прекалликреин превращается в активированный калликреин, стимулирующий переход фактора XII в XIIa, который в свою очередь активирует ВМК. Полагают, что в большинстве случаев внутренний путь менее важен, чем внешний путь свертывания крови, а контактная активация свертывания крови выполняет другие важные функции, участвуя в фибринолизе, регуляции артериального давления через систему ренин-ангиотензиноген и кинины и др.<sup>2</sup>.

После активации фактора X внутренний и внешний путь соединяются в один общий. На этом этапе происходит переход протромбина в тромбин и катализируемое тромбином превращение фибриногена в фибрин. Тромбин играет ключевую роль в процессе свертывания крови. Как только концентрация его достигает уровня, достаточного для преодоления действия антитромбинов, он быстро превращает растворимый фибриноген в фибрин-мономер. Длинные нерастворимые мономеры фибрина спонтанно связываются в зигзагообразные структуры, конечным этапом этого процесса является образование нерастворимого полимерного фибринового сгустка. На ранней стадии этот сгусток представляет собой рыхлое образование, целостность которого поддерживается за счет нековалентных связей между молекулами нерастворимых фибриновых мономеров.

Тромбин также активирует фактор XIII, под действием которого происходит полимеризация фибрина. Он как бы "сшивает" мономеры фибрина, образуя специфические изопептидные связи между  $\gamma$ -карбоксамидной группой глутамина и  $\epsilon$ -аминогруппой лизина. Кроме того, как уже отмечалось, тромбин индуцирует агрегацию тромбоцитов и стимулирует секрецию ЭК эндотелиального фактора релаксации. Тромбин играет важную роль в саморегуляции свертывающей системы крови по механизму положительной и отрицательной обратной связи. Существует несколько механизмов регуляции образования и разрушения тромбина в крови. Тромбин, активируя факторы V и VIII, усиливает свертывание



крови, а связываясь с тромбомодулином на мембранах ЭК и активируя белок С, способствует инактивации факторов Va и VIIa и усилению фибринолиза. Основным естественным ингибитором тромбина является АТ III. Инактивация тромбина антитромбином III ускоряется в присутствии эндогенного и экзогенного гепарина. Действие антитромбина III и активация белка С направлены на ограничение роста фибринового тромба. Такую же функцию выполняет фибринолитическая система, которая не только ограничивает рост фибринового тромба, но и обеспечивает удаление тромботических масс из тока крови.

Второй механизм регуляции образования тромбина состоит в том, что в организме синтезируется и циркулирует каталитически неактивный зимоген тромбина — протромбин. Активация протромбина (фактора II), синтезируемого в печени, происходит на тромбоцитах. В этом процессе участвуют анионные тромбоцитарные фосфолипиды, ионы  $Ca^{2+}$  факторы Va и Xa. В результате дегрануляции тромбоцитов под действием каких-либо агонистов (чаще всего коллагена) анионные фосфолипиды тромбоцитарных мембран переходят на наружную сторону и связывают ионы  $Ca^{2+}$  и протромбин. Тромбоциты содержат фактор V, который в активированной форме соединяется со специфическими рецепторами на мембране тромбоцитов. В свою очередь фактор V является рецептором для фактора Xa, который связывает протромбин и каталитически расщепляет неактивную молекулу протромбина с образованием полипептида тромбина.

Внешний путь активации фактора X запускается под действием фактора VIIa и тканевого фактора (ТФ) после повреждения ткани<sup>5</sup>. Предшественник фактора VIIa — фактор VII — синтезируется в печени и может активироваться тромбином или фактором Xa. Фактор VII обладает довольно высокой эндогенной активностью. Небольшое его количество (около 1% от общего количества VII фактора) постоянно находится в плазме в активированном состоянии. Только в присутствии ТФ фактор VII активирует факторы X и IX. Существует два пути активации X фактора комплексом ТФ:VIIa. Первый (его еще называют альтернативным) включает превращение связанного с эндотелием фактора IX в IXa, который в присутствии фактора VIIa и  $Ca^{2+}$  превращает фактор X в Xa. Этот

путь свертывания, в котором участвуют компоненты внешнего и внутреннего пути свертывания, менее эффективен, чем классический быстрый внешний путь, при котором комплекс ТФ:VIIa непосредственно гидролизует фактор X в Xa<sup>2,5</sup>. Таким образом, эти два пути активации фактора X связаны взаимной активацией факторов XII и VII, VII и IX. Необходимо помнить, что важную роль в гемостазе играет положительная и отрицательная обратная связь. Многие реакции каскада свертывания крови регулируются с помощью механизма положительной обратной связи. Например, при активации VII фактора свертывания крови возможна реакция аутоактивации.

## Ингибиторы свертывания крови

Естественные механизмы ограничения тромбообразования включают две системы ингибиторов, контролирующих активацию свертывания крови<sup>1,2</sup> (таблица 4.1.):

- ингибиторы сериновых протеаз — ингибируют активированные факторы свертывания крови;
- система белка C — инактивирует активированные кофакторы.

**Таблица 4.1. Наиболее важные белковые ингибиторы протеаз крови**

Ингибиторы	Специфичность
Антитромбин III	Факторы IIa, Xa, IXa
$\alpha_2$ -макроглобулин	Неспецифический
Ингибитор тканевого фактора (TFPI)	Фактор Xa, VIIa/ТФ-комплекс
Кофактор гепарина II	Фактор IIa, химотрипсинподобные энзимы
$\alpha_1$ -ингибитор протеаз	Эластаза, факто IXa
C1-ингибитор	Фактор XIIa, фактор IXa, калликреин, C1s (система комплемента)

Кроме того, в плазме присутствуют фосфолипидсвязывающие белки, участвующие в регуляции свертывания, такие как аннексин V или  $\beta_2$ -ГП-I (см. ниже), которые нейтрализуют активированные фосфолипиды.

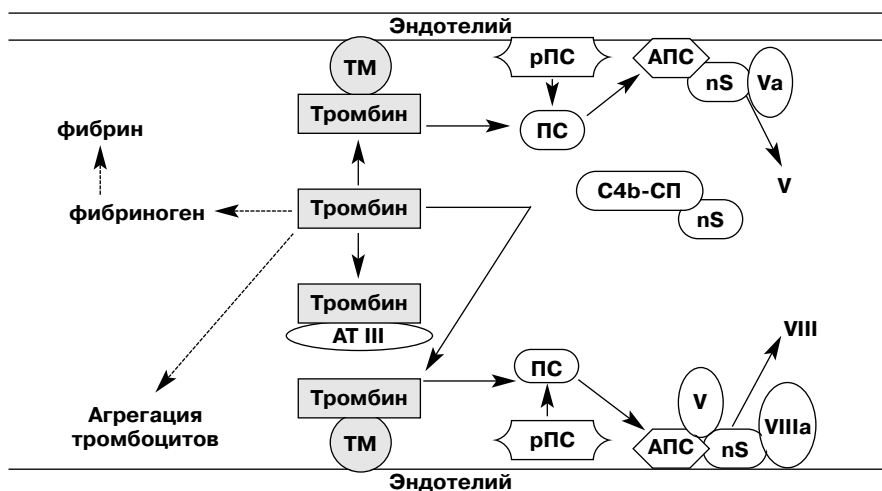
Одним из наиболее важных антикоагулянтов плазмы крови является АТ III, который ингибирует тромбин, факторы Ха и IXa, а также, вероятно, фактор VIIa. АТ III, связывая гепариноподобные протеогликаны на поверхности ЭК, способствует инактивации тромбина. Взаимодействие АТ III с гепариноподобными протеогликанами стимулирует образование  $PGI_2$ . Ингибирующая активность АТ III усиливается в присутствии отрицательно заряженных гликозаминогликанов (гепаран сульфат).

Ингибитор ТФ (TFPI — Tissue Factor Pathway Inhibitor) — уникальный ингибитор, имеющий два активных центра<sup>2</sup>. TFPI ингибирует фактор Ха и комплекс ТФ: VIIa, но не свободный VIIa. Основная часть этого ингибитора находится в комплексе с липопротеидами низкой и высокой плотности и только 10% циркулирует в свободной форме. Большая часть TFPI (примерно от 50 до 90%) связывается с гликозаминогликанами стенки сосудов. Эта фракция TFPI высвобождается в плазму при поступлении гепарина в кровь. Наибольшей антикоагулянтной активностью обладает свободная форма TFPI. Небольшое количество TFPI хранится в тромбоцитах и выделяется при их активации.

Механизм ингибирования свертывания крови TFPI достаточно сложен и до конца не изучен. Установлено, что TFPI ингибирует Ха и комплекс ТФ:VIIa, в присутствии ионов  $Ca^{+2}$  формируя четырехкомпонентный комплекс (ТФ:VIIa:ТФ:Ха).

Наряду с АТ III и TFPI важным компонентом противосвертывающей системы является белок С — витамин К-зависимый белок протромбиназного комплекса.

Механизм антикоагулянтного действия системы БС представлен на *рисунке 4.4*. Тромбин, вымываемый током крови из мест повреждения эндотелия, контактирует с неповрежденным эндотелием, где он может инактивироваться АТ III либо связаться с тромбомодулином. На поверхности ЭК некоторых сосудов экспрессируются рецепторы белка С, которые, связывая активированный белок С, в комплексе с тромбин-тромбомодулином ускоряют его активацию. Образованный активированный белок С (АБС) короткое время остается связанным с эндотелиальными рецепторами БС. При диссоциации комплекса активированный белок С-рецептор, активированный белок С связывает белок S.



**Рис. 4.4.** Антикоагулянтный механизм системы протеина С

*Примечание:* Тромбин связывает тромбомодулин (ТМ) и быстро активирует протеин С (ПС). Этот процесс усиливается рецепторами протеина С (рПС), которые удерживают способность активированного ПС (АПС) связывать, но связанный АПС, по-видимому, не способен выполнять антикоагулянтную функцию. После отделения АПС от рПС, АПС связывает протеин S (nS), и этот комплекс активирует активированный Va фактор свертывания крови серией ограниченных протеолитических реакций. В случае инактивации фактора VIIIa фактор V служит как дополнительный кофактор. C4b-CP — система протеина, связывающая компонент комплемента C4b

Образующийся комплекс инактивирует факторы Va и VIIIa на поверхности активированных тромбоцитов, ЭК и других клетках крови. Известно, что белок S циркулирует в двух формах: свободной и в составе бимолекулярного комплекса с компонентом комплемента C4b. При этом только свободный белок S может выполнять роль кофактора активированного белка С.

Резистентность к активированному белку С (АБС) означает устойчивость фактора Va к инактивации под действием активированного белка С. При этом состоянии не происходит удлинения времени свертывания плазмы после добавления к плазме активированного белка С. Наследственная форма резистентности АБС может быть связана с мутацией гена V фактора свертывания крови (т.н. лейденская мутация). Эта мутация характеризуется заменой аргинина на глицин в полипеп-

тидной цепи нуклеотида 1691 в положении 506, что приводит к развитию нечувствительности фактора V к активированному белку C и сопровождается повышением уровня этого фактора в плазме и, соответственно, усилением образования тромбина. Более того, мутантный фактор V уменьшает кофакторную активность в системе нейтрализации VIIIa фактора активированным белком C. Обе эти аномалии приводят к феномену резистентности Va фактора к АБС и патологии свертывания крови<sup>6</sup>. В *таблице 4.2* приведены состояния, при которых встречается резистентность к АБС.

**Таблица 4.2. Состояния, при которых возможна резистентность к активированному белку C**

Состояния	Механизм
Воспаление любой локализации и/или беременность	Увеличение уровня C4b-связывающего белка, который приводит к функциональному дефициту pS
Повышение фактора VII	Острофазовый белок, иногда может повышаться спонтанно
АФС	Аутоантитела к различным компонентам системы белка C
Мутация протромбина G20210A	Повышенное образование тромбина ведет к высокому потреблению БС
Дефицит компонентов системы системы AT III, белков C и S	Наследственный и/или приобретенный

Как видно из *таблицы 4.2*, причины резистентности к АБС могут быть генетическими и приобретенными. Приобретенная резистентность к АБС возможна при беременности или любом воспалении, что, возможно, отчасти связано с увеличением уровня C4b-связывающего белка и функциональным дефицитом протеина S. Повышение уровня VIII фактора свертывания крови — спонтанное или при воспалении — также может быть причиной резистентности к АБС.

## Система фибринолиза

В норме восстановление нормального кровотока после повреждения ткани зависит от функции системы фибринолиза (*таблица 4.3*).

**Таблица 4.3. Наиболее важные компоненты системы фибринолиза**

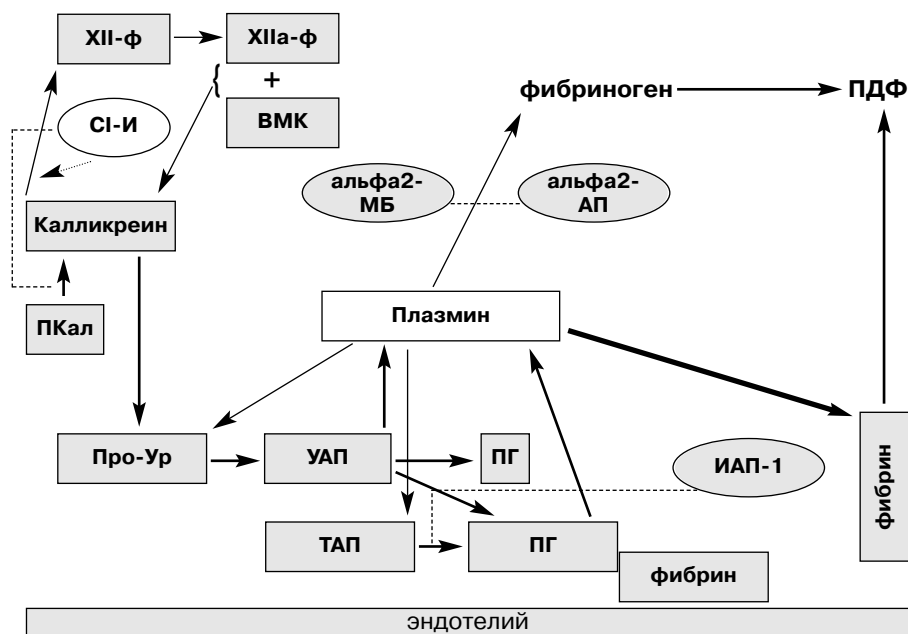
<b>Белки</b>	<b>Основная функция</b>	<b>Дефицит↓ повышение↑</b>
$\alpha_2$ -антиплазмин	Ингибитор плазмينا, ТАП, ИАП-1	↓кровотечение ↑тромбоз?
Пламиноген	Лизис сгустка фибрина; расщепление фибриногена → ПДФ	↓кровотечение ↑тромбоз
ТАП	Активация пламиногена	↑кровотечение ↓тромбоз
УАП	Активация пламиногена	↑кровотечение ↓тромбоз
ИАП-1	Ингибирование ТАП и УАП	↓тромбоз ↑кровотечение
ИАП-2	Ингибирование ТАП и УАП	↓? ↑?
ТАФИ	Ингибирование взаимодействия пламиногена с фибрином	↑тромбоз ↓?

Действие АТ III и активация белка С направлены на ограничение роста фибринового тромба. Такую же функцию выполняет система фибринолиза, которая не только ограничивает рост, но и обеспечивает растворение фибринового тромба. Система фибринолиза имеет некоторое сходство с системой свертывания крови. Факторы и ингибиторы системы гомологичны их аналогам в системе свертывания и являются результатом трансформации общих предшественников в процессе молекулярной эволюции. Так же как и в свертывающей системе, кофакторы играют важную роль в процессе фибринолиза<sup>2</sup>. Подобно свертыванию крови условно выделяют два пути фибринолиза: плазминзависимый и плазминнезависимый.

Основным ферментом, ответственным за протеолитическую деградацию фибрина до растворимых фрагментов, является плазмин (рисунок 4.5). Плазмин образуется из пламиногена под действием активаторов пламиногена тканевого и урокиназного типов, которые синтезируются ЭК. Образование плазмина начинается тогда, когда синтезируемый в печени пламиноген и активатор пламиногена присоединятся к фибрину. Благодаря своему более высокому сродству к фибрину, активатор плаз-

миногена тканевого типа играет более важную роль в формировании пламина, чем активатор урокиназного типа. Оба активатора пламиногена находятся в токе крови в комплексе со специфическими и неспецифическими ингибиторами, среди которых наибольшее значение имеет ингибитор активатора пламиногена 1 (ИАП-1). Предполагают, что активатор пламиногена тканевого типа и ИАП-1 высвобождаются неповрежденным эндотелием, но при этом ИАП-1 инактивируется активированным белком С.

Как и свертывание крови, процесс фибринолиза происходит по двум основным путям (рисунок 4.5). Первый, фибринзависимый, начинается



**Рис. 4.5.** Основные реакции системы фибринолиза

*Примечание:* В овальном круге изображены ингибиторы фибринолиза, ингибция указана штриховой линией; более жирной стрелкой обозначены основные реакции; ВМК — высокомолекулярные кининогены; С1-И — ингибитор системы комплемента; Пкал — прекалликреин, Про-Ур — проурокиназа; УАП — урокиназный активатор пламиногена, который может активировать как свободный, так и связанный с фибрином пламиноген (ПГ); ТАП — тканевой активатор ПГ, активирует ПГ только связанный с фибрином; ИАП-1 — ингибитор пламиногена-1; альфа2-МБ — альфа2-макроглобулин; альфа2-АП — альфа2-антиплазмин

с момента формирования фибринового сгустка. Контактная активация фибринолиза урокиназным активатором плазминогена запускается после начала контактной фазы свертывания крови. Активация предшественника УАП, проурокиназы (циркулирует в плазме в низких концентрациях как одноцепочечная молекула), и его переход в высокоактивную двухцепочечную молекулу УАП опосредуется фактором XIIa, калликреином и плазмином по механизму положительной обратной связи. В регуляции фибринолиза важную роль играет ИАП, синтезируемый ЭК.

Второй путь — это плазминнезависимый фибринолиз. Образование фибрина сопровождается активацией тромбоцитов, которые экспрессируют селектин, CD154 и различные рецепторы для лейкоцитов. Связывание лейкоцитов с рецепторами приводит к высвобождению различных протеаз. В растворении фибрина участвуют гранулоцитарная эластаза и, возможно, катепсин G и моноцитарный катепсин D. Некоторые продукты такого растворения (расщепления) фибрина определяются обычными лабораторными методами (например D-димеры). Эластазы также могут расщеплять плазминоген до миниплазминогена, который намного легче активируется активаторами плазминогена. Снижение активности фибринолиза связано с развитием тромбоэмболических осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Leung LLK. Overview of hemostasis. *UpToDate* 2004; 11.3.
2. Kolde H-J. Haemostasis. *Physiology. Pathology. Diagnostics. Pentapharm Ltd., Basel. Switzerland* 2001; 135 p.
3. Панченко ЕП, Добровольский АБ. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва: 1999; 458 с.
4. Sumpio BE, Roley JT, Dardik A. Molecules in focus. Cells in focus: endothelial cell. *Intern.J. Biochem. Cell Biology* 2002; 34: 1508—1512.
5. Morrissey JH. Tissue factor: An enzyme cofactor and true receptor. *Thromb Haemost* 2001; 86: 66—74.
6. Патрушев ЛИ. Генетические механизмы нарушения гемостаза (обзор). *Биохимия.* 2002; 67: 40—56.



## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

По современным представлениям, аФЛ не только серологический маркер, но и важный "патогенетический" медиатор, вызывающий развитие основных клинических проявлений АФС — тромбозов, акушерской патологии и цитопений и др. <sup>1-7</sup>. Обсуждается участие аФЛ в атерогенезе как при АФС (*глава 12*), так и при сердечно-сосудистых заболеваниях (*глава 6*). В целом аФЛ обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции гемостаза, нарушение которых приводит к гиперкоагуляции.

Об участии аФЛ в патогенезе АФС свидетельствуют следующие факты<sup>1</sup>:

- у лабораторных животных с индуцированным или спонтанным синтезом аФЛ развиваются некоторые проявления АФС, включая акушерскую патологию и тромбоцитопению;
- введение моноклональных аФЛ, полученных при гибридизации лимфоцитов больных АФС, лабораторным животным *in vivo* приводит к развитию венозных тромбозов;
- молекулы, с которыми реагируют аФЛ, принимают участие в регуляции свертывания крови;
- уровень аФЛ коррелирует с частотой (или риском) развития тромбозов.

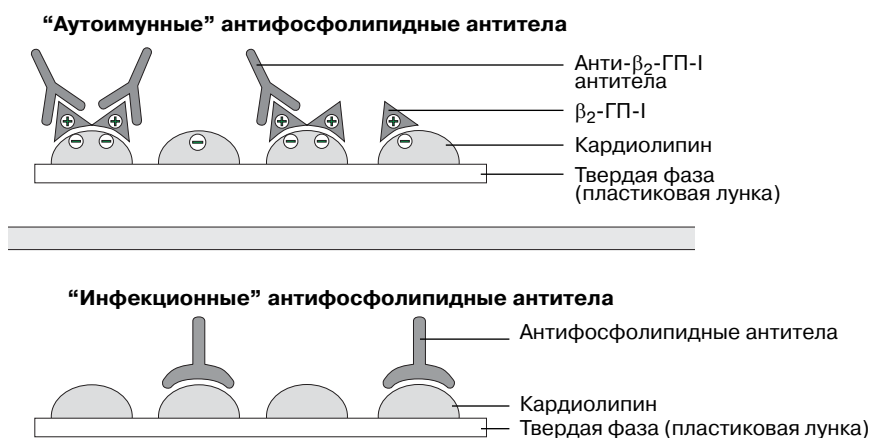
Тем не менее, по мнению многих исследователей, один только синтез аФЛ у человека не может спровоцировать клинически значимые нарушения гемостаза. Это послужило основанием для гипотезы "двойного удара" (two-hit hypothesis), согласно которой аФЛ ("первый удар") создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами ("второй удар"), усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ<sup>2</sup>. Действительно, имеются данные о том, что частота тромбозов у пациентов с аФЛ в крови существенно нарастает при наличии других факторов риска гиперкоагуляции, например, беременности, курения, хирургических операций и особенно врожденных тромбофилий (*глава 13*). Кроме того, аФЛ — это чрезвычайно гетерогенная популяция аутоантител, каждый вид которых обладает своим уникальным патогенным потенциалом<sup>8</sup>. Поэтому неудивительно, что клиническая картина АФС чрезвычайно разнообразна, то есть у пациентов могут преобладать отдельные проявления АФС, например, венозные или артериальные тромбозы (редко сочетаются у одного больного), акушерская патология (также включающая широкий спектр нарушений) или цитопения. Кроме того, у некоторых больных АФС повышен риск атеросклероза, что также может отражать наличие "атерогенного" подтипа аФЛ (*глава 12*). Таким образом, развитие АФС реализуется за счет нескольких взаимодополняющих аФЛ-зависимых и аФЛ-независимых механизмов.

Взаимодействие аФЛ с ФЛ — сложный феномен, в реализации которого ключевую роль играют так называемые кофакторы. В 1990 году три группы авторов независимо друг от друга установили, что необходимым условием для связывания аКЛ, выделенных из сыворотки пациентов с АФС, с кардиолипином является наличие так называемого "аКЛ кофактора", который был идентифицирован как  $\beta_2$ -гликопротеин I ( $\beta_2$ -ГП-I)<sup>9-11</sup>. Вскоре было показано, что при АФС наряду с  $\beta_2$ -ГП-I в качестве "кофакторов" (или аутоантигенов?) могут выступать другие белки, многие из которых принимают непосредственное участие в свертывании крови. К ним относят протромбин (фактор II), белок С, белок S, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII/VIIa и XII, высокомолекулярный и низкомолекулярный кининоген, гепарин и многие другие<sup>6, 7</sup>.

Как уже отмечалось, аФЛ, синтезирующиеся при АФС, распознают не сами ФЛ, а антигенные детерминанты ФЛ-связывающих белков, в первую очередь  $\beta_2$ -ГП-I. Напротив, при инфекционных заболеваниях аФЛ взаимодействуют непосредственно с отрицательно заряженными (анионными) ФЛ<sup>12, 13</sup>. Это послужило основой для разделения аФЛ на 2 основные подтипа: "аутоиммунные" (или патогенные) и "инфекционные" (таблица 5.1; рисунок 5.1).

**Таблица 5.1. Сравнительная характеристика "аутоиммунных" и "инфекционных" аФЛ**

Признак	"Аутоиммунные" аФЛ	"Инфекционные" аФЛ
Титр	Высокий	Низкий
Изотип	IgG>IgM	IgM>IgG
Авидность	Низкая	Очень низкая
Подкласс IgG	IgG <sub>2</sub> , IgG <sub>4</sub>	IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>3</sub>
Легкие цепи, тип	$\lambda$	$\kappa$
Связывание с ФЛ в присутствии $\beta_2$ -ГП-I	Усиление	Подавление

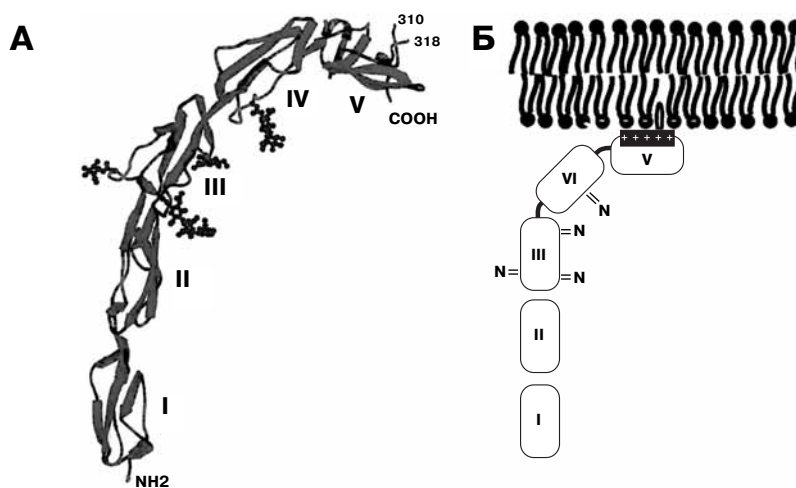


**Рис.5.1** Характеристика антифосфолипидных антител

## $\beta_2$ -гликопротеин I ( $\beta_2$ -ГП-I)

$\beta_2$ -ГП-I — одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 42 кДа. Он состоит из 326 аминокислот, его концентрация в плазме у здоровых людей составляет примерно 200 мкг/мл.  $\beta_2$ -ГП-I циркулирует в крови в комплексе с ЛП: он входит в состав хиломикронов, ЛВП, а также, вероятно, Лп(а). Поэтому он также обозначается, как аполипопротеин Н<sup>14</sup>.

$\beta_2$ -ГП-I относится к суперсемейству белков, контролирурующих комплемент (complement control proteins), состоит из 5 характерных повторяющихся ("sushi") доменов, включающих примерно 60 аминокислотных остатков<sup>15-18</sup>. Структура  $\beta_2$ -ГП-I изучена достаточно подробно, в том числе и путем рентгеноструктурного анализа<sup>17, 18</sup> (рисунк 5.2). Установлено, что пятый домен характеризуется aberrантной структурой, со вставкой 5 аминокислот и С-концевым "расширением" (19 аминокислот), связанным с областью встав-



**Рис. 5.2.** Структура  $\beta_2$ -гликопротеина

**А.** Модель  $\beta_2$ -ГП-I, основанная на кристаллографической структуре: белок состоит из 5 SCR доменов, имеющих "fishhook" вид. Структура SCR домена V формирует фосфолипидсвязывающий участок.

**Б.** Анализ структуры позволяет предположить наличие простого мембрансвязывающего механизма, посредством которого катионный участок домена V обладает высокой афинностью к анионным фосфолипидам. Участок Ser<sup>311</sup>-Lys<sup>317</sup> формирует гидрофобную петлю, погруженную в липидный бислой, а участок Trp<sup>316</sup> расположен во внутренней зоне между ациловыми цепями и фосфатной "головой" липидов. Это позволяет  $\beta_2$ -ГП-I связываться с клеточной мембраной.

ки дополнительной С-концевой дисульфидной связи. Эксперименты по ингибированию взаимодействия  $\beta_2$ -ГП-I и ФЛ с помощью синтетических пептидов, а также исследование "мутантных" вариантов  $\beta_2$ -ГП-I свидетельствуют о том, что именно катионный (богатый лизином) участок пятого домена (Cys<sup>281</sup>-Lys-Asn-Lys-Glu-Lys-Lys-Cys<sup>288</sup>) принимает участие в связывании  $\beta_2$ -ГП-I с анионными ФЛ<sup>19</sup>.

Наряду с ЛП,  $\beta_2$ -ГП-I связывается (по крайней мере *in vitro*) с различными белками плазмы или поверхностными мембранными молекулами и может влиять на их функциональную активность (таблица 5.2.).

**Таблица 5.2. Свойства  $\beta_2$ -ГП-I<sup>20-30</sup>**

<b>Связывание с:</b>	<b>Функциональная активность</b>
— анионными ФЛ (особенно фосфатидилсеринем и фосфатидилинозитолом)	— ингибирует протромбиназу
— С4-связывающим белком (физиологический "переносчик" белка S).	— ингибирует контактную активацию свертывания крови
— кальмодулином	— ингибирует АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов
— аннексином II	— ингибирует образование фактора Ха тромбоцитами
	— модулирует антикоагулянтный эффект белков С и S
	— участвует в клиренсе оЛНП
	— участвует в клиренсе апоптотных клеток.
— сульфатидами	— взаимодействуют с молекулами адгезии, участвующими в гемостазе (фактор фон Виллебранда, тромбоспондин, селектины, ламинин) — активирует фактор свертывания XII — адгезия и агрегация тромбоцитов (рецептор для Р-селектина)

Тем не менее физиологическое значение  $\beta_2$ -ГП-I остается неясным. Гетерозиготный и гомозиготный дефицит  $\beta_2$ -ГП-I не приводят к увеличению риска тромбозов<sup>31, 32</sup>. Описан только один пациент с гомозиготным

дефицитом  $\beta_2$ -ГП-I и тромботическими осложнениями. Однако у его также гомозиготного брата и у нескольких гетерозиготных кровных родственников не было отмечено склонности к развитию тромбозов<sup>33</sup>. Данные о связи между развитием тромбозов и мутациями гена  $\beta_2$ -ГП-I суммированы в *главе 2*. У мышей без гена  $\beta_2$ -ГП-I (knock-out) отмечена тенденция к нарушению образования тромбина, а также снижение фертильности. Это дало основание предположить, что  $\beta_2$ -ГП-I может принимать участие в ранних стадиях процесса репродукции<sup>34</sup>.

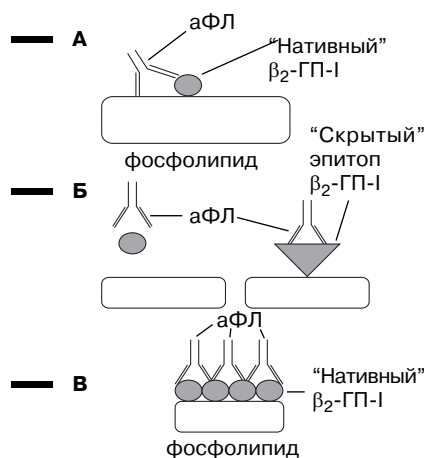
Очевидно, что развитие тромбозов при АФС нельзя объяснить только врожденным или приобретенным дефицитом  $\beta_2$ -ГП-I. Кроме того, многие биологические эффекты  $\beta_2$ -ГП-I проявляются только *in vitro*, при использовании  $\beta_2$ -ГП-I в "супрафизиологических" концентрациях и/или в присутствии буферов с высокими (нефизиологическими) значениями pH. Существует предположение, что связывание  $\beta_2$ -ГП-I с фосфолипидной биомембраной *in vivo* значительно слабее, чем связывание с ней "классических" факторов свертывания и других ФЛ-связывающих белков, участвующих в регуляции гемостаза. Поэтому  $\beta_2$ -ГП-I не может конкурировать с этими белками за мембранное связывание с ФЛ.

В то же время имеются многочисленные доказательства важной роли  $\beta_2$ -ГП-I в индукции синтеза аФЛ. Об этом, в частности, свидетельствуют

— с комплексом ФЛ- $\beta_2$ -ГП-I;

— со "скрытым" (конформационным) эпитопом, формирующимся в процессе взаимодействия  $\beta_2$ -ГП-I и отрицательно заряженных молекул (анионные ФЛ) или поверхностей ( $\gamma$ -облученный полистирол);

— бивалентное связывание с нативным  $\beta_2$ -ГП-I, иммобилизованным с высокой плотностью на поверхности анионных ФЛ или  $\gamma$ -облученном полистироле.



**Рис 5.3.** Типы взаимодействия аФЛ с  $\beta_2$ -ГП-I

данные экспериментальных исследований о синтезе аКЛ у лабораторных животных при их иммунизации "чистым"  $\beta_2$ -ГП-I<sup>35, 36</sup>. Полагают, что *in vivo*  $\beta_2$ -ГП-I может образовывать "иммуногенный" комплекс с ФЛ, способный индуцировать синтез аФЛ.

Всего рассматривают три принципиально возможных типа  $\beta_2$ -ГП-I-зависимого взаимодействия "антиген—антитело" (рисунок 5.3)<sup>15</sup>.

В настоящее время преобладает точка зрения, что основные антигенные детерминанты  $\beta_2$ -ГП-I расположены в первом домене молекулы<sup>37, 38</sup>. Действительно, исходя из кристаллографической структуры  $\beta_2$ -ГП-I, именно первый и второй домены наиболее доступны для взаимодействия с антителами, в то время как пятый домен, благодаря высокому положительному заряду, обеспечивает связывание  $\beta_2$ -ГП-I с анионными ФЛ. Однако, по данным спектроскопии, установлено, что в процессе взаимодействия  $\beta_2$ -ГП-I и КЛ наблюдаются конформационные изменения структуры обеих молекул. Моноклональные антитела, полученные путем гибридизации лимфоцитов больных АФС, взаимодействуют с участками четвертого домена  $\beta_2$ -ГП-I. Это дает основание предположить, что антигенными детерминантами  $\beta_2$ -ГП-I могут быть "конформационные" или линейные эпитопы, локализующиеся в четвертом домене молекулы  $\beta_2$ -ГП-I<sup>15</sup>.

Такие предположения согласуются с нашими результатами изучения ингибирующей активности пептидных фрагментов  $\beta_2$ -ГП-I<sup>39</sup>. Мы обнаружили, что пептид (FCKNKEKCS), соответствующий последовательности 274—288 в четвертом домене молекулы  $\beta_2$ -ГП-I, обладает способностью ингибировать связывание IgG фракции, выделенной из сыворотки больных АФС с КЛ.

Следует подчеркнуть, что циркулирующие антитела к  $\beta_2$ -ГП-I ( $\alpha\beta_2$ -ГП-I) в большинстве случаев характеризуются низкой аффинностью ( $K_d$  —  $10^{-5}$ )<sup>40, 41</sup>. Поэтому в кровяном русле они не образуют комплексов с  $\beta_2$ -ГП-I и, следовательно, не вызывают "потребления"  $\beta_2$ -ГП-I за счет клиренса комплексов  $\beta_2$ -ГП-I- $\alpha\beta_2$ -ГП-I. Однако при иммобилизации  $\beta_2$ -ГП-I на твердой фазе  $\alpha\beta_2$ -ГП-I приобретают способность к высокоавидному мультивалентному связыванию с  $\beta_2$ -ГП-I. Такой характер взаимодействия "антиген-антитело" может приводить к неблагоприятным последст-

виям, что и определяет важное патогенетическое значение  $\beta_2$ -ГП-I-зависимых аФЛ для развития АФС.

### Протромбин

Другим фосфолипидсвязывающим кофакторным белком является протромбин (ПТ) <sup>42</sup>. Напомним, что ПТ (фактор II) — это витамин К-зависимый гликопротеин, который образуется в печени и в норме циркулирует в крови в концентрации около 100 мкг/мл. У человека ПТ представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 79 кДа, состоящий из 579 аминокислотных остатков и включающий 3-углеводородные цепи и 10 остатков  $\gamma$ -карбоглутаминовой кислоты. ПТ подвергается  $\gamma$ -карбоксилированию в процессе биосинтеза в печени.  $\gamma$ -карбоксиглутаминовые остатки образуют так называемый GLA домен, который и принимает участие в связывании ПТ с ФЛ. В процессе этого взаимодействия происходит конверсия ПТ в биологически активный  $\alpha$ -ПТ. За GLA доменом следует "kringle" домен, содержащий 2 "kringle" структуры (последовательность, для которой характерны 3 внутренние дисульфидные связи) и С-концевую сериновую протеазу. Эта структура, характерная для многих белков плазмы, обычно определяет взаимодействие белков с различными кофакторными рецепторами, а в молекуле ПТ принимает участие в связывании тромбина с фибриногеном. Механизмы, определяющие участие ПТ в регуляции свертывания крови, подробно рассмотрены выше. Отметим лишь, что комплекс ПТ-тромбин *in vivo* фактически проявляет активность непрямого антикоагулянта.

Описано два типа аПТ: функциональные аПТ (обладающие активностью ВА) и нефункциональные. Вероятно, эти различия зависят от эпитопной специфичности аПТ. Скорее всего, механизмы ВА-активности аПТ сходны с таковыми у  $\alpha\beta_2$ -ГП-I. Комплекс, состоящий из аПТ и ПТ, связывается с анионными ФЛ с высокой avidностью, вытесняя другие факторы свертывания. Кроме того, аПТ могут нарушать сборку протромбиназного комплекса или напрямую замедлять активацию ПТ фактором Ха. Иногда можно обнаружить синтез высокоavidных аПТ, которые вызывают гипопротромбинемия за счет об-



разования и последующего клиренса комплексов аПТ-ПТ. У таких пациентов выявляют повышенную кровоточивость, а не тромбозы. Более подробно механизмы, определяющие участие аПТ в развитии АФС, рассмотрены в обзоре О. Amengual и соавт.<sup>42</sup> и будут обсуждены в общем контексте патогенетического значения аФЛ.

## Патогенетическое значение аФЛ

Патогенный потенциал аФЛ может реализовываться на гуморальном и клеточном уровнях (таблица 5.3).

**Таблица 5.3. Возможные механизмы патогенетической активности аФЛ**

Гуморальные	Клеточные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Белок С               <ul style="list-style-type: none"> <li>— угнетение активации белка С</li> <li>— приобретенная резистентность к активированному белку С</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндотелий сосудов               <ul style="list-style-type: none"> <li>— апоптоз ЭК</li> <li>— высвобождение связанных с мембраной микрочастиц</li> <li>— экспрессия КМА</li> <li>— экспрессия ТФ</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Экспозиция анионных ФЛ в результате разрушения анексина V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоциты               <ul style="list-style-type: none"> <li>— активация тромбоцитов</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ослабление ФЛ-зависимой активации фактора XII и угнетение фибринолиза</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингибирование комплекса гепарин-АТ III</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Другие               <ul style="list-style-type: none"> <li>— нарушение синтеза простагландинов</li> <li>— увеличение синтеза эндотелина-1</li> <li>— перекрестная реактивность с оЛНП (и другими ЛП)</li> <li>— увеличение синтеза ингибитора активатора плазминогена-1</li> <li>— активация системы комплемента</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Моноциты               <ul style="list-style-type: none"> <li>— индукция экспрессии ТФ</li> </ul> </li> </ul>

Следует еще раз подчеркнуть, что, хотя определенная популяция высокоаффинных нейтрализующих аФЛ может непосредственно угнетать функциональную активность белков, участвующих в свертывании крови (или снижать их уровень за счет клиренса образующихся комплексов "антиген-антитело"), в целом аФЛ редко вызывают клинически значимое снижение концентрации этих белков в кровяном русле.

Более вероятный патогенетический механизм связан со способностью кофактор-зависимых аФЛ к образованию высокоаффинных мультивалентных комплексов с соответствующими белками каскада свертывания на фосфолипидных мембранах клеток. В результате возможно нарушение функции этих белков, что в свою очередь приводит к нарушению регуляции всей ФЛ-зависимой коагуляции. Кроме того, поскольку многие мембранные молекулы, взаимодействующие с аФЛ, связаны с рецепторными "сигнальными" белками, аФЛ могут вызывать внутриклеточный сигнал, приводящий к изменению функциональной активности клеток-мишеней.

### **Взаимодействие с белками системы свертывания и другими факторами гемостаза**

Полагают, что аФЛ могут влиять на свертывание крови за счет следующих механизмов<sup>43-55</sup>:

- подавление образования тромбина;
- угнетение активности АТ III;
- снижение активности белка С;
- блокада сборки комплекса белка С;
- напрямую или опосредовано (через кофакторный белок S) угнетение активности белка С;
- связывание с факторами свертывания Va и VIIa и защита их от расщепления активированным белком С;
- индукция дефицита белка S;
- подавление аутоактивации фактора XII.

Особое значение имеет способность аФЛ угнетать белок С-зависимую антикоагуляцию, поскольку именно дефицит белка С (или белка S)<sup>43</sup>, а также резистентность к активированному белку С рассматривается в качестве одного из фундаментальных механизмов развития тромбоза<sup>44</sup> (см. выше).

Совсем недавно было показано, что аФЛ обладают способностью взаимодействовать с комплексом, состоящим из  $\beta_2$ -ГП-I и сульфатидов<sup>30</sup>. Напомним, что сульфатиды (галактозил-3' сульфат церамиды) представляют собой кислые фосфолипиды, содержащие в составе олигосахаридных цепей молекулы эфиров сульфатов. У млекопитающих сульфатиды

присутствуют в нервной ткани, почках, эритроцитах, тромбоцитах и гранулоцитах, а также в сыворотке. Взаимодействуя с клеточными молекулами адгезии (таблица 5.2), сульфатиды играют важную роль в регуляции гемостаза. Предполагают, что взаимодействие аФЛ с комплексом  $\beta_2$ -ГП-I-сульфатиды может иметь патогенетическое значение при АФС — не только в связи с развитием гемостатических нарушений, но и за счет прямого взаимодействия аФЛ с сульфатидами, локализующимися в нервной ткани и мочеполовой системе у женщин.

### Взаимодействие с эндотелиальными и другими клетками

аФЛ обладают способностью перекрестно реагировать с ЭК, вызывая их активацию или повреждение<sup>56-60</sup>. Наши результаты<sup>59</sup> и данные других авторов<sup>56, 57</sup> свидетельствуют о том, что аФЛ взаимодействуют с ЭК при участии  $\beta_2$ -ГП-I. Недавно установлено, что  $\beta_2$ -ГП-I связывается с ЭК посредством домена V<sup>61</sup> и аннексина II (рецептор ЭК для тканевого активатора плазминогена)<sup>61</sup>.

В опытах *in vitro* и *in vivo* показано, что  $\beta_2$ -ГП-I-зависимое связывание аФЛ с ЭК вызывает разнообразные изменения фенотипа ЭК, которые можно охарактеризовать как "проадгезивные", "провоспалительные" и "прокоагулянтные". Кроме того, аФЛ нарушают в ЭК синтез эйкозаноидов и ряда медиаторов, принимающих участие в регуляции сосудистого тонуса.

Инкубация аффинноочищенных аФЛ с ЭК *in vitro* вызывает экспрессию КМА (Е-селектин, VCAM-1, ICAM-1) и синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6)<sup>60</sup>. Увеличение экспрессии КМА также было обнаружено у пациентов с АФС на пораженных клапанах сердца<sup>62</sup>.

По данным экспериментальных исследований, введение аФЛ, выделенных из сывороток пациентов с АФС, лабораторным животным приводит к образованию тромба и увеличению адгезии лейкоцитов к механически поврежденной вене<sup>63</sup>. Тромбоз не развивался у мышей с дефицитом ICAM-1 и ICAM-1/P-селектина, а также при введении мышам моноклональных антител к VCAM-1<sup>64</sup>. Важно, что активация ЭК развивается и у мышей с дефицитом Fc-рецепторов, у которых она вызывается моноклональными аФЛ класса IgM<sup>64,65</sup> и, следовательно, зависит от специфи-

ческого распознавания  $\beta_2$ -ГП-I (или другого антигена-мишени) на ЭК, а не от неспецифического перекрестного связывания FcR, экспрессирующихся на ЭК. В недавних исследованиях было показано, что индуцированная  $\alpha\beta_2$ -ГП-I гиперэкспрессия E-селектина на мембране ЭК связана с транслокацией NF- $\kappa$ B<sup>66</sup>. Аналогичный механизм активации ЭК характерен для провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) и ЛПС (глава б). Установлено также, что антиген, с которым взаимодействуют  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, индуцируя активацию ЭК, тесно связан с семейством рецепторов Толл/ИЛ-1<sup>67</sup>.

Таким образом, в целом по характеру действия на сосудистый эндотелий аФЛ как бы имитируют действие "провоспалительных" цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), обладающих выраженной "прокоагулянтной" активностью (глава б).

Наши результаты<sup>68</sup> и данные других авторов<sup>69</sup> свидетельствуют об увеличении уровня растворимых КМА (особенно рVCAM-1) у пациентов со вторичным и первичным АФС.

Нами обследовано 108 больных (40 мужчин и 68 женщин). Из них 26 пациентов страдали первичным АФС, 52 пациента — СКВ с АФС. Концентрацию растворимых (р) КМА (рЕ-селектин, рР-селектин, рICAM-1 и рVCAM-1) определяли ИФМ с использованием коммерческих наборов (R&D Systems, США) Верхняя граница нормы для рVCAM-1 составила 658,0 нг/мл, для рР-селектина — 160,0 нг/мл, для рЕ-селектина — 51,0 нг/мл, рICAM-1 — 369 нг/мл.

Результаты определения концентрации рКМА в сыворотке обследованных больных и доноров представлены в *таблице 5.4*.

**Таблица 5.4. Средние уровни рКМА в группах больных и здоровых доноров**

Показатели	Первичный АФС (n=26)	СКВ с АФС (n=52)	Доноры (n=30)
рVCAM-1, нг/мл	1055±681*	1043±577*	589±37
рР-селектин, нг/мл	130±68	144±72*	100±28
рЕ-селектин, нг/мл	55,1±16,3*	49,2±19,6	37,3±12,5
рICAM-1, нг/мл	278±96	289±120	288±66

\* p<0,05 по сравнению с донорами

Как видно из *таблицы 5.4*, средний уровень pVCAM-1 у пациентов с АФС был достоверно выше, чем у доноров. Концентрация pP-селектина у пациентов СКВ с АФС была достоверно выше этого показателя у доноров, а у пациентов с первичным АФС не отличалась от нормы. Напротив, уровень E-селектина был наиболее высоким у пациентов с первичным АФС. Концентрация pICAM-1 при АФС не отличалась от нормы. Не было выявлено достоверных различий в уровне pKMA между больными с первичным АФС и больными СКВ с АФС ( $p > 0,05$  во всех случаях).

У больных с первичным АФС при наличии тромботических осложнений уровень pVCAM-1 был достоверно выше ( $1071 \pm 684$  нг/мл) по сравнению с больными без тромбозов ( $601 \pm 106$  нг/мл) (*таблица 5.5*). Концентрации pE-селектина и pICAM-1 не различались, а уровень pP-селектина у больных с тромбозами был недостоверно выше, чем у больных без тромбозов ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 5.5. Уровни pKMA сыворотки крови у больных с первичным АФС при наличии или отсутствии тромботических осложнений**

Показатели	С тромбозами	Без тромбозов	p
pVCAM-1, нг/мл	$1124 \pm 709$ (18)*	$601 \pm 106$ (13)*	$< 0,025$
pP-селектин, нг/мл	$140 \pm 66$ (21)*	$96 \pm 29$ (34)*	нд
pE-селектин, нг/мл	$52 \pm 17$ (13)*	$44 \pm 16$ (11)*	нд
pICAM-1, нг/мл	$282 \pm 105$ (9)*	$285 \pm 65$ (20)*	нд

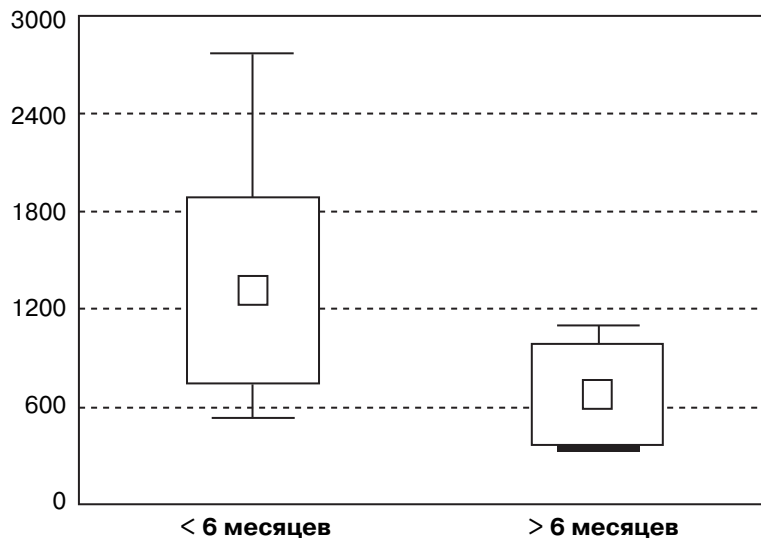
\* В скобках — число больных, у которых определяли уровень pKMA

Уровень pVCAM-1 был связан с локализацией тромботических осложнений. Концентрация pVCAM-1 была наиболее высокой у больных с сочетанием артериальных и венозных тромбозов ( $1651 \pm 840$  нг/мл) и с венозными тромбозами ( $1192 \pm 540$  нг/мл). У больных с артериальными тромбозами концентрация pVCAM-1 была сопоставима с таковой у больных без тромбозов ( $754 \pm 580$  нг/мл и  $601 \pm 106$  нг/мл соответственно).

В зависимости от длительности посттромботического периода больные с тромботическими осложнениями были разделены на две группы. Была выявлена зависимость уровня pVCAM-1 от длительности посттромботического периода. У больных с коротким посттромботическим

периодом (<6 месяцев) уровень pVCAM-1 составил  $1430 \pm 755$  нг/мл и был достоверно выше, чем у больных с длительным посттромботическим периодом (>6 месяцев), у которых концентрация pVCAM-1 составила  $671 \pm 284$  нг/мл,  $p < 0,05$  (рисунок 5.4).

ТФ — трансмембранный гликопротеин с молекулярным весом 47 кДа, выполняющий роль рецептора для факторов VII и VIIa на анионной фосфолипидной мембране клеток. Полагают, что ТФ играет важную роль в "патологической" гиперкоагуляции при сепсисе, злокачественных новообразованиях, атеросклерозе<sup>70</sup>, а также АФС<sup>71, 72</sup>. Имеются данные о том, что аФЛ обладают способностью индуцировать экспрессию ТФ в культуре ЭК<sup>73-75</sup>, а также усиливают синтез ТФ лейкоцитами<sup>76</sup>.  $\beta_2$ -ГП-I стимулирует синтез ТФ моноцитами, выделенными из крови пациентов с АФС, причем этот эффект зависит от присутствия CD4+Т-лимфоцитов и требует экспрессии антигенов класса II ГКГ<sup>77</sup>. Примечательно, что аФЛ-стимулированный синтез ТФ моноцитами ассоциируется со снижением уровня свободного белка S и увеличением концент-



**Рисунок 5.4.** Концентрация pVCAM-1 в сыворотке крови больных первичным АФС в зависимости от длительности посттромботического периода

рации сывороточных маркеров гиперкоагуляции<sup>78</sup>. В недавних исследованиях было показано, что  $\alpha\beta_2$ -ГП-I индуцированная экспрессия ТФ ЭК опосредуется NF- $\kappa$ B<sup>75, 79</sup>. Кроме того, повышение активности ТФ при АФС может быть обусловлено тем, что аФЛ подавляют активность ингибитора ТФ<sup>80, 81</sup>.

Один из возможных механизмов "прокоагулянтной" активности аФЛ, возможно, имеющей особое значение для акушерской патологии, связан с аннексином V. Напомним, что аннексины — семейство белков, имеющих 4 повторяющихся гомологичных домена, каждый из которых состоит примерно из 70 аминокислотных остатков. Аннексин V — мощный антикоагулянт, активность которого обусловлена его высокой аффинностью к анионным ФЛ и способностью вытеснять факторы свертывания крови с поверхности фосфолипидных мембран<sup>82</sup>. Установлено, что аннексин V экспрессируется на трофобластах плаценты и ЭК, а антитела к аннексину V индуцируют прокоагулянтную активность ЭК. аФЛ обладают способностью снижать экспрессию аннексина V на поверхности мембран, причем этот эффект зависит от присутствия  $\beta_2$ -ГП-I<sup>83-86</sup>.

Другой важный механизм патогенеза АФС связан с нарушением баланса между синтезом простациклина (PGI<sub>2</sub>) и тромбксана (TxA<sub>2</sub>)<sup>87-89</sup> в сторону избыточного образования TxA<sub>2</sub>, обладающего "прокоагулянтной" и "сосудосуживающей" активностью.

Наряду с увеличением TxA<sub>2</sub> в сыворотке пациентов с АФС с артериальными тромбозами наблюдается увеличение концентрации другого мощного вазоконстриктора и прокоагулянта — эндотелина-1<sup>90</sup>. При этом моноклональные аФЛ индуцируют экспрессию иРНК препроэндотелина-1 в большей степени, чем контрольные антитела.

Взаимодействие моноцитов и ЭК играет ключевую роль в развитии тромбоза, воспаления и атеросклероза. Важный этап этого взаимодействия — локальное образование хемоаттрактантов, стимулирующих адгезию моноцитов к ЭК в зоне повреждения. Наиболее важный из них — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (МХБ-1). Оказалось, что поликлональные и моноклональные аФЛ индуцируют *in vitro* локальную продукцию МХБ-1 эндотелиоцитами, причем этот эффект зависит от

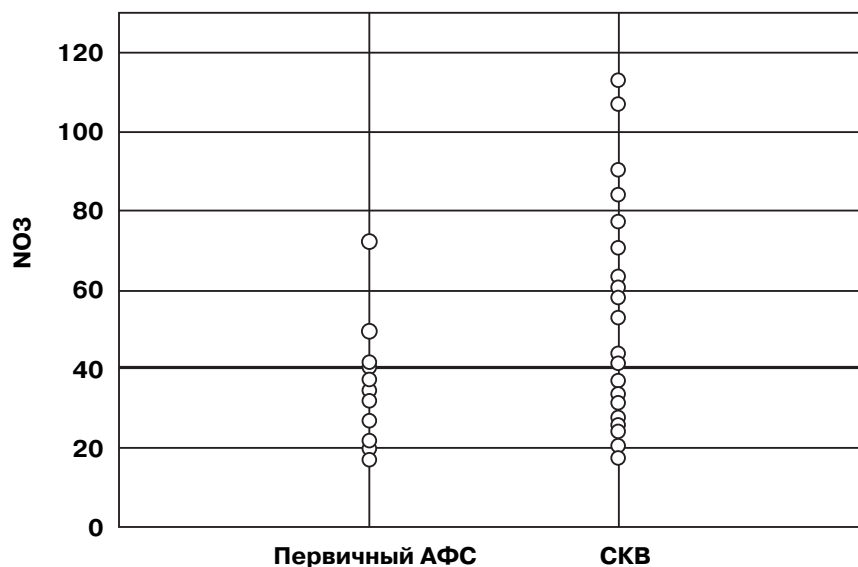
присутствия  $\beta_2$ -ГП-I<sup>91</sup>. У пациентов с СКВ отмечена корреляция между увеличением концентрации IgG аКЛ и МХБ-1, уровень которого существенно выше у пациентов с тромбозами, чем без тромбозов. Это свидетельствует о том, что аФЛ-индуцированный синтез МБХ-1 — важный механизм развития тромбозов при АФС.

Оксид азота (NO) регулирует многие физиологические процессы и принимает участие в развитии многих патологических состояний<sup>92, 93</sup> (глава 6). Поскольку NO является короткоживущей молекулой с периодом полураспада от 3 до 50 секунд<sup>93</sup>, его продукцию косвенно оценивают по концентрации стабильных метаболитов (нитраты), уровень которых отражает синтез и клиренс оксида азота. Мы обследовали 27 пациентов с СКВ (в том числе 9 пациентов со вторичным АФС) и 14 больных с первичным АФС. Концентрация нитратов в сыворотке крови определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Средняя концентрация нитратов при СКВ составила  $49,8 \pm 27,5$   $\mu\text{моль/л}$  и была выше, чем при первичном АФС ( $33,7 \pm 14,7$   $\mu\text{моль/л}$ ), однако различия были статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ) (рисунок 5.5). Примечательно, что у пациентов с тромбозом на момент обследования или более чем с двумя тромботическими осложнениями в анамнезе ( $n=7$ ) уровень нитратов ( $41,2 \pm 15,8$   $\mu\text{моль/л}$ ) был достоверно выше, чем у пациентов с двумя и менее тромбозами в анамнезе и/или с другими клиническими проявлениями АФС ( $25,4 \pm 7,5$   $\mu\text{моль/л}$ ,  $p < 0,05$ ). По нашему мнению, увеличение концентрации нитратов у пациентов с АФС и тяжелыми рецидивирующими тромбозами может отражать нарушение функции эндотелия (в первую очередь эндотелийзависимой вазодилатации), характерное для этой патологии и, вероятно, связанное с окислительным стрессом (глава 6).

По данным Y.J. Shin и соавт.<sup>94</sup>, у больных СКВ с АФС концентрация нитратов была достоверно выше, чем у лиц без АФС ( $p < 0,001$ ), и коррелировала с концентрацией IgG аКЛ ( $p < 0,001$ ). Примечательно, что обработка культивированных ЭК моноклональными аКЛ ассоциировалась с дозозависимым увеличением синтеза NO, гиперэкспрессией и РНК iNOS и выработкой нитротирозина. Эти данные свидетельствуют о патогене-





**Рисунок 5.5.** Концентрация нитратов в плазме крови больных СКВ и первичным АФС

тическом значении индуцированной аФЛ индукции синтеза NO в нарушении функции эндотелия при АФС.

### Влияние на тромбоциты и эритроциты

Тромбоцитопения является одним из частых проявлений АФС и развивается при моделировании АФС на лабораторных животных. При АФС наблюдается активация тромбоцитов<sup>95</sup>, аФЛ стимулируют агрегацию (при субоптимальной стимуляции агонистами)<sup>96, 97</sup> и агглютинацию<sup>98</sup> тромбоцитов. Косвенным подтверждением активации тромбоцитов при АФС является увеличение экскреции ТхА<sub>2</sub><sup>99</sup>, что соответствует полученным нами данным<sup>89</sup>. В других исследованиях было показано, что у пациентов с АФС возрастает экскреция ТхВ<sub>2</sub>, которая коррелирует с повышением уровня фрагмента F1-2 протромбина и антигена фактора Виллебранда<sup>100</sup>. Это может свидетельствовать о взаимосвязи между синтезом аФЛ, активацией тромбоцитов и ЭК при АФС. Кроме того, у пациентов

с первичным АФС наблюдается увеличение экспрессии CD36 на мембране тромбоцитов и концентрации Р-селектина в сыворотке крови<sup>101</sup>. *In vitro* было показано, что активацию нормальных тромбоцитов<sup>102, 103</sup> и усиление синтеза ТхА<sub>2</sub><sup>104</sup> вызывают только  $\beta_2$ -ГП-I-зависимые аФЛ. Наконец, имеются данные, что при АФС развитие тромбоцитопении связано с увеличением концентрации иммунных комплексов, состоящих из  $\beta_2$ -ГП-I и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I<sup>105</sup>.

В то же время нельзя исключить, что активация тромбоцитов связана не с аФЛ, а с действием антитромбоцитарных антител (реагируют с GP IIb-IIIa или GP Ib-IX-V), которые часто обнаруживают при СКВ с тромбоцитопенией, независимо от наличия или отсутствия в крови аФЛ<sup>100</sup>. Однако, по данным экспериментальных исследований, аФЛ в определенной степени имитируют активность тромбоцитарных агонистов (АДФ, тромбин), индуцируя экспрессию GPIIa/III на мембране тромбоцитов. Недавно был идентифицирован молекулярный механизм тромбоцитарной активации аФЛ, связанный с индукцией фосфорилирования митоген-активированной протеинкиназы (p38 MAPK)<sup>106</sup>. В других исследованиях было показано, что у пациентов с АФС наблюдается увеличение концентрации в сыворотке антител к CD36<sup>107, 108</sup>. Напомним, что CD36 (гликопротеин IV) — мембранный антиген, экспрессирующийся на тромбоцитах и других клетках<sup>109</sup>, а антитела к CD36 вызывают активацию тромбоцитов.

Развитие одного из гематологических проявлений АФС — "идиопатической" гемолитической анемии — связывают с синтезом  $\beta_2$ -ГП-I-независимых аФЛ класса IgM, распознающих нейтральный фосфолипид — фосфатидилхолин.

### Механизмы развития акушерской патологии

Патогенетические механизмы акушерской патологии при АФС до конца не ясны и могут быть связаны не только с тромбогенной активностью аФЛ. Морфологические изменения, выявляемые в плаценте при АФС, не являются специфичными для этой патологии<sup>110</sup>. Одной из причин внутриутробной гибели плода может быть гипоксия, обусловленная недостаточным утероплацентарным кровотоком вследст-

вие тромбоза сосудов плаценты, а также нарушением имплантации эмбриона<sup>111</sup>.

Инфаркт плаценты может быть связан с аФЛ-зависимым снижением экспрессии анексина V на поверхности плацентарных ворсинок<sup>85, 112</sup>, способностью аФЛ перекрестно реагировать с клетками трофобласта<sup>113</sup>. IgG-фракция, выделенная из сыворотки, содержащей ВА, увеличивает синтез плацентарного ТхА<sub>2</sub>, без компенсаторного увеличения продукции PGI<sub>2</sub><sup>114</sup>. Этот механизм может иметь значение при развитии акушерской патологии во втором триместре беременности при АФС.

Полагают, что аФЛ обладают особым тропизмом к ткани плаценты — сильно связываются с микроворсинчатой поверхностью трофобласта и периваскулярными участками<sup>115</sup>. Одним из антигенов-мишеней может быть отрицательно заряженный ФЛ фосфатидилсерин, который экспрессируется на поверхности клеток трофобласта в период дифференцировки и инвазии<sup>116</sup>. В недавних исследованиях было показано, что *in vitro* аФЛ обладают способностью подавлять пролиферацию и дифференцировку трофобласта и стромальную децидуализацию<sup>117</sup>. При этом β<sub>2</sub>-ГП-I, связываясь с фосфатидилсерином, может формировать эпитоп, с которым взаимодействуют аФЛ<sup>118</sup>. В других исследованиях было показано, что поликлональные аКЛ ингибируют синтез хорионического гонадотропина<sup>119</sup>.

Недавно получены данные о важной роли аФЛ-зависимой активации системы комплемента в развитии акушерской патологии при АФС<sup>120</sup>. Напомним, что система комплемента, состоящая из более чем 30 белков, играет важную роль в развитии воспаления, иммунного ответа и аутоиммунитета<sup>121</sup>, а также фетальной толерантности. Хотя активированные компоненты комплемента обнаруживают в нормальной плаценте, полагают, что при нормальной беременности активация комплемента находится под контролем регуляторных белков (DAF, MCP, CD59) на мембране трофобласта. По данным экспериментальных исследований, у мышей с дефицитом белка Cггу (аналога ингибитора классического и альтернативного пути активации комплемента у человека) отмечается тяжелая акушерская патология, приводящая к гибели эмбриона. J. E. Salmon и соавт.<sup>120</sup> показали, что у мышей с дефицитом Cггу блокада активации комплемента с

помощью рекомбинантного Crgy-Ig предотвращает гибель эмбриона. У мышей с дефицитом компонента комплемента C3 не удается индуцировать акушерскую патологию при введении аФЛ. Более того, введение Crgy-Ig предотвращает развитие воспалительных изменений в плаценте, вызываемых аФЛ. В последующих исследованиях, выполненных той же группой авторов<sup>122</sup>, было установлено, что C5a и нейтрофилы являются основными медиаторами, вызывающими патологию плода при экспериментальном АФС, индуцированном введением IgG аФЛ человека. При этом МАТ к C5a и пептиды, блокирующие взаимодействие C5a с C5a-рецепторами, предотвращали развитие акушерской патологии. По мнению авторов, индуцированное аФЛ поражение плода протекает в несколько этапов. Вначале аФЛ реагируют с клетками плаценты и вызывают активацию комплемента по классическому пути, что в свою очередь приводит к образованию анафилотоксинов, в первую очередь C5a. C5a индуцирует активацию нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, их накопление в зоне повреждения, высвобождение медиаторов воспаления, включая окисленные формы кислорода, протеолитические ферменты, хемокины, цитокины, C3 компонент комплемента и пропердин. Секретция C3 и пропердина нейтрофилами, а также присутствие апоптозных и некротизированных децидуальных клеток вызывают активацию альтернативного пути, тем самым усиливая реакции воспалительного каскада, в частности лейкоцитарную инфильтрацию и дополнительную активацию C3 и C5a. При этом исходы индуцированного аФЛ повреждения плаценты — внутриутробная гибель или задержка роста плода — зависят от выраженности воспалительной реакции.

Совсем недавно было установлено, что провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  является ведущим медиатором аФЛ-зависимой активации комплемента. Оказалось, что у трансгенных C5+/C5+ мышей (в отличие от C5-/C5-мышей) на фоне введения аФЛ человека наблюдается выраженное увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  в плазме, ассоциирующееся с выраженной экспрессией ФНО- $\alpha$  в зоне поражения плаценты. О роли ФНО- $\alpha$  свидетельствует и тот факт, что у трансгенных ФНО—/— мышей введение аФЛ не приводило к столь выраженной резорбции плода, как у ФНО+ /+ мышей<sup>123</sup>.

## Механизмы поражения ЦНС

Многие, хотя и далеко не все, типы поражения ЦНС (*глава 6*) можно объяснить "тромбогенным" действием аФЛ. Полагают, что аФЛ могут оказывать прямое повреждающее действие на нейрональные или глиальные клетки, приводя к нарушению их функции. Например, по данным К.Н. Sun и соавт.<sup>124</sup>, аФЛ способны подавлять пролиферацию астроцитов в культуре клеток мозга мышей. В других исследованиях было показано, что при СКВ аКЛ сильно реагируют с миелином<sup>125</sup>. АФЛ, изолированные из сыворотки больных с АФС с судорожным синдромом, угнетают ток хлора в нейронах, действуя на рецепторы гамма-аминобутириловой кислоты<sup>126</sup>. Это позволяет предположить, что аФЛ обладают способностью напрямую снижать судорожный порог. Кроме того, аФЛ могут связываться с эпендимой и миелином фиксированных клеток головного мозга у кошек и крыс<sup>127, 128</sup>.

## Антиэндотелиальные клеточные антитела

Антиэндотелиальные клеточные антитела (АЭКА) — гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными антигенами мембраны ЭК<sup>129, 130</sup>. Они реагируют с эндотелием за счет F(a $\beta$ )<sub>2</sub> фрагмента и могут представлять собой иммуноглобулины классов IgG, IgM и IgA. Предполагают, что АЭКА способны распознавать разные типы эндотелиальных антигенов<sup>131</sup>. АЭКА обнаруживают при очень многих заболеваниях, включая системные васкулиты, системные ревматические заболевания, различные заболевания воспалительной природы и инфекциях<sup>131</sup>.

С высокой частотой АЭКА обнаруживаются при СКВ. При этом частота выявления и уровень АЭКА коррелирует с активностью СКВ и развитием волчаночного нефрита<sup>132-137</sup>.

Особенно большой интерес представляет тот факт, что антиэндотелиальной активностью обладают а $\beta$ <sub>2</sub>-ГП-I и характерный для СКВ серологический маркер — антитела к ДНК. Считают, что это обусловлено способностью соответствующих антител распознавать антигены, которые связываются с мембраной ЭК за счет своих адгезивных свойств или специфических рецепторных взаимодействий<sup>59, 138</sup>.

Таким образом, аФЛ фактически представляют собой разновидность АЭКА. Как уже отмечалось, поликлональные и моноклональные аФЛ и  $\alpha\beta$ -ГП-1 могут не только связываться с ЭК, но и вызывать изменения, характерные для "проадгезивного" фенотипа (экспрессия КМА), а также индуцировать секрецию "провоспалительных" цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6). В то же время следует подчеркнуть, что в сыворотке больных СКВ и АФС присутствуют АЭКА, которые обладают способностью активировать ЭК, но не проявляют активность анти-ДНК или аФЛ<sup>139-142</sup>.

Наши результаты<sup>143-146</sup> и данные других авторов<sup>147-149</sup> свидетельствуют о тесной связи между обнаружением аФЛ и АЭКА при АФС.

Мы обследовали 38 мужчин, страдающих СКВ, из них у 13 был диагностирован АФС<sup>143</sup>. Уровень АЭКА определяли иммуноферментным методом с использованием эндотелиальной гибридной клеточной линии Eahy 926. Результаты выражали в индексе связывания (и.с.)

АЭКА были обнаружены у 24 (63,2%) из 38 больных. У больных с АЭКА отмечено достоверное увеличение среднего значения индекса активности SLAM ( $16,2 \pm 5,9$ ) по сравнению с больными без АЭКА ( $12,2 \pm 5,9$ ) ( $p < 0,05$ ). Отмечена корреляция между увеличением концентрации АЭКА и IgG аКЛ. Средний уровень АЭКА в группе больных, положительных по IgG аКЛ (более 19 ед. GPL), был достоверно выше, чем у больных, отрицательных по IgG аКЛ (менее 19 ед. GPL) ( $86,4 \pm 68,5$  и  $39,0 \pm 35,8$ , соответственно;  $p < 0,05$ ). При анализе связи между гиперпродукцией АЭКА и клиническими проявлениями СКВ установлено, что в группе больных с АЭКА достоверно чаще наблюдается поражение почек, также отмечена тенденция к увеличению числа больных с АФС и поражением эндокарда. Наиболее высокий уровень АЭКА был зарегистрирован у тех пациентов, у которых поражение почек сочеталось с АФС, а наиболее низкий — у больных без почечной патологии и АФС (таблица 5.6). Средний уровень АЭКА во всех группах больных с поражением почек и/или АФС был достоверно выше, чем в группах больных без этих клинических проявлений ( $p < 0,05$  во всех случаях).

**Таблица 5.6. Частота обнаружения и уровень АЭКА в зависимости от наличия нефрита и АФС**

Подгруппы больных	n	Число больных с АЭКА		
		N	%	M±σ
Нефрит+/АФС+	4	4	100	142,6±96,5
Нефрит+/АФС—	10	9	90	61,3±31,5
Нефрит—/АФС+	9	6	67	67,6±46,1
Нефрит—/АФС—	15	5	33	23,6±25,5

В другом исследовании уровень АЭКА определяли у 39 пациентов с синдромом Снеддона<sup>145</sup>. АЭКА обнаружили у 12 (31%) из 39 больных. При сравнении клинических и некоторых лабораторных данных установлено, что у АЭКА-положительных больных чаще, чем у АЭКА-отрицательных, имелись признаки поражения почек (протеинурия, умеренное повышение уровня креатинина) (у 50 и 8% больных соответственно,  $p<0,01$ ), а также выявлялись ВА (у 67 и 30% больных соответственно,  $p<0,05$ ) и аФЛ (аКЛ + ВА) (92 и 30% соответственно,  $p<0,01$ ).

Особенно большой интерес представляют наши данные, касающиеся связи между АЭКА и поражением клапанов сердца, которое, как отмечается в *главе 7*, наряду с тромботическими нарушениями, является одним из наиболее характерных клинических признаков АФС. Нами обследован 31 больной с АФС (15 женщин и 16 мужчин), из них у 24 был вторичный АФС на фоне СКВ и у 7 больных — первичный АФС<sup>146</sup>.

В целом увеличение уровня АЭКА (индекс связывания более 22%) было выявлено у 18 больных АФС (58,1%) из 31, в том числе у 17 (70,8%) из 24 больных с вторичным АФС и у 5 (71,4%) из 7 больных с первичным АФС. Как видно из *таблицы 5.7*, поражение клапанов сердца было обнаружено у 17 из 21 больного с АЭКА и только у 1 из 10 больных без АЭКА ( $p=0,0003$ ).

**Таблица 5.7. Поражение клапанов сердца у больных АФС с АЭКА в крови и без АЭКА**

Поражение клапанов	АЭКА-положительные (n=21)	АЭКА-отрицательные (n=10)
Всего с поражением клапанов	17	1

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

Поражение клапанов	АЭКА-положительные (n=21)	АЭКА-отрицательные (n=10)
Митральный клапан		
Утолщение	5	1
Регургитация	13	1
Стеноз	1	Нет
Веgetации	2	Нет
Аортальный клапан		
Утолщение	4	Нет
Регургитация	4	Нет
Стеноз	2	Нет
Веgetации	2	Нет
Трехстворчатый клапан		
Утолщение	1	Нет
Регургитация	3	Нет
Стеноз	1	Нет
Веgetации	Нет	Нет
Всего без поражения клапанов	4	9

Среднее значение индексов связывания АЭКА у больных с поражением клапанов было достоверно выше, чем у больных без поражения клапанов ( $p=0,03$  по Mann—Witney) (рисунок 5.6).

**Рисунок 5.6.** Уровни АЭКА у больных АФС с поражением и без поражения клапанов сердца и у доноров

По оси абсцисс — группы больных:

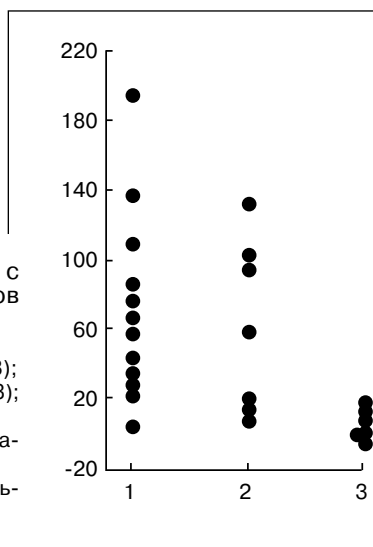
1 — больные АФС с поражением клапанов (n=18);

2 — больные АФС без поражения клапанов (n=13);

3 — доноры.

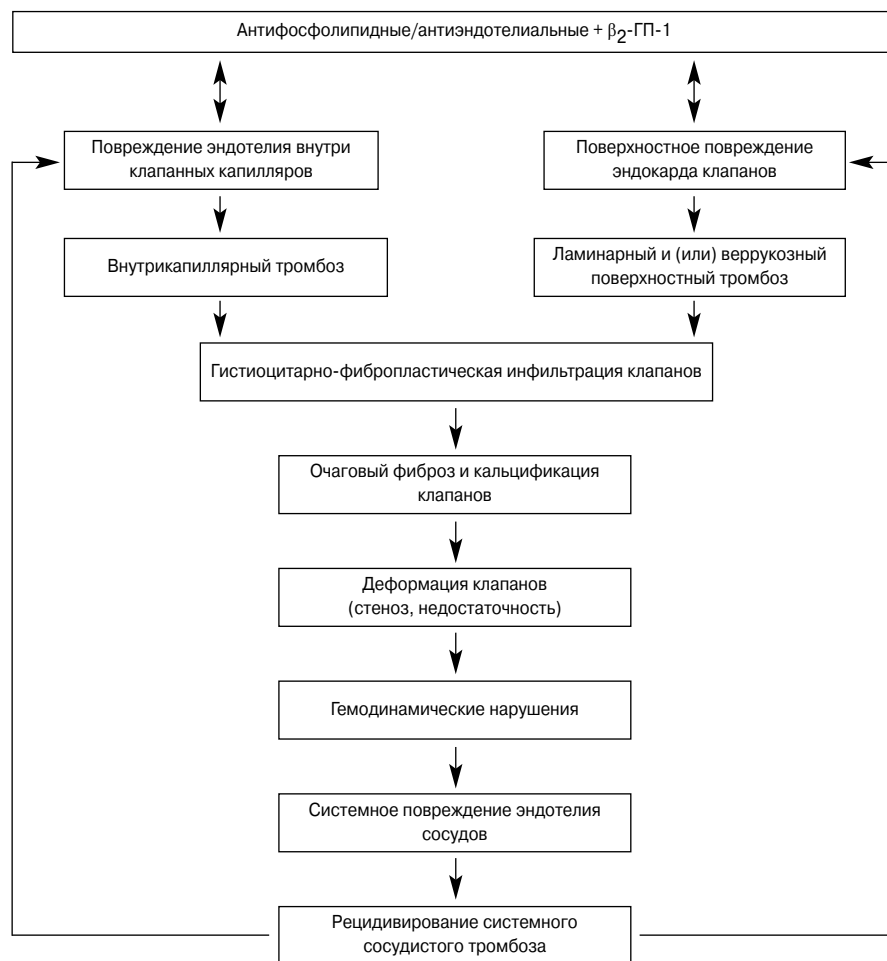
По оси ординат — уровень АЭКА (индекс связывания, в %).

Черные кружки — уровень АЭКА у отдельных больных.





Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что синтез АЭ-КА является одним из вероятных патогенетических факторов клапанной патологии при АФС. Гипотетическая схема патогенеза поражения клапанов сердца при АФС представлена на *рисунке 5.7*.



**Рисунок 5.7.** Возможные патогенетические механизмы поражения клапанов сердца при АФС (по R. Garcia-Torres и соавт.<sup>149</sup>, в собственной модификации)

## Роль антител к ламину В1

По данным ряда авторов, выявление ВА, тромбоцитопении, аКЛ Кумбс-положительной гемолитической анемии и нейтропении ассоциируется с увеличением концентрации антител к ламину В1<sup>150, 151</sup>. В то же время, по данным J.L. Senecal и соавт.<sup>152</sup>, у ВА-положительных пациентов с высокими титрами антител к ламину В1 в крови риск развития тромботических осложнений ниже, чем у пациентов без этих антител. Эти данные свидетельствуют об определенном протективном значении антител к ламину В1 у пациентов с АФС.

## Роль С-реактивного белка

В настоящее время СРБ рассматривается не только как наиболее чувствительный маркер субклинического воспаления сосудистой стенки, но и как возможный медиатор атеротромбоза (*глава б*). Поэтому изучение связи между уровнем СРБ и клиническими проявлениями АФС представляет особый интерес. Мы определяли уровень СРБ с помощью высокочувствительного ИФМ у 44 пациентов мужского пола с СКВ<sup>153</sup>. При этом из анализа были исключены 6 пациентов, имевшие признаки интеркуррентной инфекции. Как видно из *таблицы 5.8*, при СКВ увеличение концентрации СРБ коррелирует с развитием тромботических осложнений (в первую очередь артериальных тромбозов) в рамках АФС, а также с увеличением концентрации IgG аКЛ.

**Таблица 5.8. Тромботические осложнения и уровень аФЛ у 38 больных СКВ без инфекционных осложнений в зависимости от уровня СРБ**

Показатели	СРБ>15 мкг/мл (n=9)	СРБ<15 мкг/мл (n=29)	P
Тромбозы			
• Венозные	4 (44,4%)	4 (13,8%)	<0,05
• Артериальные	4 (44,4%)	0	<0,001
• Всего	7 (77,8%)	4(13,8%)	<0,001
IgG аКЛ			
• Высокопозитивный	5 (55,5%)	0	<0,001
• Умеренно-/низкопозитивный	2 (22,2%)	10	нд
АФС	7 (77,8%)	9 (31,0%)	<0,005

Эти данные позволяют рассматривать СРБ как маркер, а возможно, и медиатор развития тромбозов при АФС.

### Клеточный иммунный ответ

Анализ результатов, полученных в процессе изучения Т-лимфоцитов<sup>154</sup>, антигенов HLA<sup>155</sup>, распределения IgG субклассов аФЛ<sup>156</sup>, V-генов аКЛ<sup>157</sup>, свидетельствует о том, что синтез аФЛ контролируется Т-лимфоцитами. Кроме того, по данным экспериментальных исследований, Т-лимфоциты определяют возможность переноса АФС реципиентам при пересадке костного мозга от мышей с АФС<sup>158</sup>. Установлено также, что  $\beta_2$ -ГП-I индуцирует клеточный иммунный ответ лимфоцитов, выделенных из крови пациентов с АФС<sup>159-161</sup>. Иммунный ответ является антигенспецифичным, CD4+-Т-зависимым и связан с экспрессией HLA класса II на антигенпрезентирующих клетках. Это свидетельствует о том, что развитие АФС (как и атеросклероза) ассоциируется с Th1 типом иммунного ответа ( $\beta_2$ -ГП-I зависимый синтез интерферона- $\gamma$  CD4+-Т-лимфоцитами)<sup>159</sup>, в то время как при СКВ без АФС преобладает Th2 тип иммунного ответа. По данным N. Hattori и соавт.<sup>160</sup>, CD4+-Т-лимфоциты больных АФС специфически распознают антигенный пептид, локализующийся в IV/V доменах молекулы  $\beta_2$ -ГП-I. *In vitro*  $\beta_2$ -ГП-I стимулируют синтез а $\beta_2$ -ГП-I в культуре лимфоцитов, выделенных из крови  $\beta_2$ -ГП-I-положительных пациентов.

Кроме того, было установлено, что у пациентов с АФС  $\beta_2$ -ГП-I стимулирует секрецию ТФ моноцитами<sup>177</sup>. Ранее было показано, что именно Th1 лимфоциты индуцируют секрецию ТФ моноцитами<sup>162</sup>, что частично связано с синтезом интерферона- $\gamma$ . Предполагается, что синтез интерферона- $\gamma$  специфическими Т-лимфоцитами, активированными  $\beta_2$ -ГП-I, может играть определенную роль в развитии акушерской патологии при АФС. Известно, что при нормальной беременности преобладает синтез Th2 цитокинов фетоплацентарной тканью (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10)<sup>163</sup>. Напротив, цитокины Th1 типа (в первую очередь интерферон- $\gamma$ ) оказывают неблагоприятное влияние на развитие нормальной беременности<sup>164</sup>.

Таким образом, аФЛ обладают мощной прокоагулянтной активностью, которая опосредуется их способностью воздействовать на ряд ключевых механизмов, принимающих участие в регуляции свертывания крови. Однако конкретные точки приложения действия аФЛ при различных вариантах АФС и на разных этапах развития патологии изучены далеко не полностью. Дальнейшее изучение этой проблемы имеет важное значение для расшифровки патогенетических механизмов нарушений свертывания крови и разработки новых подходов к профилактике и лечению тромботических нарушений при заболеваниях человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Кобылянский АГ, Кузнецова ТВ и др. Современные представления о патогенезе антифосфолипидного синдрома. *Клин. медицина*, 1998; 9: 9—14.
2. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenetic mechanism mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatology* 2001; 13: 377—382.
3. Bernas BL, Schur PH. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *UpToDate* 2003; 11.2.
4. Rand JH. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res* 2002; 90: 29—37.
5. Sherer V, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: insight from animal models. *Curr Opin Haematol* 2000; 7: 321—324.
6. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1444—1454.
7. Roubey RAS. Antiphospholipid antibodies. In: *Vascular manifestations of systemic autoimmune diseases*. Ed. RA Asherson, R, Cervera, XRC Press 2001; 33—46.
8. Lieby P, Soley A, Levallois H, Hugel B, Freyssinet JM, Cerutti M, Pasquali JL, Martin T. The clonal analysis of anticardiolipin antibodies in a single patient with primary antiphospholipid syndrome reveals an extreme antibody heterogeneity. *Blood* 2001; 97: 3820—3828.
9. Galli M, Comfurius H, Hemker M, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 952—953.
10. Matsuura E, Igarashi M, Fujimoto K, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; 336: 177—178.
11. 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: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120—4124.
12. Hunt JE, McNeil HP, Morgan GJ, Cramer RM, Krilis SA. A phospholipid-beta 2-glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992; 1: 75—81.
13. Кузнецова ТВ, Тищенко ВА, Кобылянский АГ, Палькекева МЕ, Новиков АА, Решетняк ТМ, Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Зависимые от  $\beta_2$ -гликопротеина I антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме. *Терапевт. архив*, 1999; 12: 41—44.
14. Polz E, Wurm H, Kostner GM. Investigations on beta2-glycoprotein-1 in the rat: isolation from serum and demonstration in lipoprotein density fractions. *J. Biochem.* 1980; 11: 265—270.
15. Giles IP, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. How do antiphospholipid antibodies bind to  $\beta_2$ -glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2111—2121.
16. Bouma B, de Groot PG, van den Elsen JM, Ravelli RB, Schouten A, Simmelink MJ, Derksen RH, Kroon J, Gros P. Adhesion mechanism of

- human  $\beta_2$ -glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *EMBO J* 1999; 18: 5166—5174.
17. Schwarzenbacher R, Zeth K, Diederichs K, Gries A, Kostner GM, Laggner P, Prassl R. Crystal structure of human  $\beta_2$ -glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome. *EMBO J* 1999; 18: 6228—6239.
18. Lutters BCH, de Droot P, Derksen RHHM.  $\beta_2$ -glycoprotein I — a key player in the antiphospholipid syndrome. *JMAJ* 2002; 4 (Suppl): 958—962.
19. Hunt J, Krilis S. The fifth domain of beta2-glycoprotein I contains a phospholipid binding site (cys<sup>281</sup>-cys<sup>288</sup>), and region recognised by anti-cardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994; 152: 653—659.
20. Kertesz Z, Yu B, Steinkasserer A, et al. Characterization of binding of human beta2-glycoprotein I to cardiolipin. *Biochem J* 1995; 310:315—321.
21. Wurm H. Beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) interactions with phospholipid vesicles. *Int J Biochem* 1984; 16: 511—515.
22. Kochl S, Fresser F, Lobentanz E, et al. Novel interaction of apolipoprotein (a) with  $\beta_2$ -glycoprotein I mediated by the kringle IV domain. *Blood* 1997; 90: 1482—1489.
23. Rojkaer R, Klaerke DA, Schousboe I. Characterisation of the interaction between  $\beta_2$ -glycoprotein I and calmodulin, and identification of the binding sequence in  $\beta_2$ -glycoprotein I. *Biochem Biophys, Acta Protein Struct Mol Enzymol* 1997; 1339: 217—225.
24. Ma K, Zhang J-C, Wan K, et al. The binding of  $\beta_2$ -glycoprotein I ( $\beta_2$ -GPI) to endothelial cells mediated through a high affinity interaction with annexin II. *Blood* 1998; 92L; 172A.
25. Chonn A, Semple SC, Cullis PR.  $\beta_2$ -glycoprotein I is a major protein associated with very rapidly cleared liposomes in vitro, suggesting a significant role in the immune clearance of "non-self" particles. *J Biol Chem* 1995; 270: 25845-25849.
26. Balasubramanian K, Chandra J, Schroit AJ. Immune clearance of phosphatidylserine-expressing cells by phagocytes. The role of  $\beta_2$ -glycoprotein I in macrophage recognition. *J Biol Chem* 1997; 272: 31113—31117.
27. Borchman D, Harris EN, Pierangeli SS, Lamba OP. Interactions and molecular structure of cardiolipin and beta2-glycoprotein I (beta2-GPI). *Clin Exp. Immunol* 1995; 102:37.
28. Chonn A, Semple SC, Cullis PR.  $\beta_2$ -Glycoprotein I is a major protein associated with very rapidly cleared liposomes in vivo, suggesting a significant role in the immune clearance of "non-self" particles. *J Biol Chem* 1995; 270: 25845—25849.
29. Manfredi AA, Rovere P, Galati G, Heltai S, Bozzolo E, Soldini L, Davoust J, Balestrieri G, Tincani A, Sabbadini MG. Apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus, I: opsonization by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 205—214.
30. Merten M, Motamedy S, Ramamuthy S, et al. Sulfatides. Targets for antiphospholipid antibodies. *Circulation* 2003; 108: 2082—2087.
31. Cleve H. Genetic studies on the deficiency of  $\beta_2$ glycoprotein I of human serum. *Humangenetik* 1968; 5: 294—304.
32. Yasuda S, Tsutsumi A, Chiba H, Yanai H, Miyoshi Y, Takeuchi R, Horita T, Atsumi T, Ichikawa K, Matsuura E, Koike T.  $\beta_2$ -Glycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis. *Atherosclerosis* 2000; 152: 337—346.
33. Bancsi LF, van der Linden IK, Bertina RM.  $\beta_2$ -Glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb Haemost* 1992; 67: 649—653.
34. Sheng Y, Reddel SW, Herzog H, Wang YX, Brighton T, France MP, Robertson SA, Krilis SA. Impaired thrombin generation in  $\beta_2$ -glycoprotein I null mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 13817—13821.
35. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, Elkon KB. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with  $\beta_2$ -glycoprotein I (apolipoprotein H). *J Clin Invest* 1992; 90: 1105—1109.
36. Gharavi AE, Sammaritano LR, Bovastro JL, Wilson WA. Specificities and characteristics of  $\beta_2$ -glycoprotein I induced antiphospholipid antibodies. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 775—778.
37. Reddel SW, Wang YX, Sheng YH, Krilis SA. Epitope studies with anti- $\beta_2$ -glycoprotein I anti-

bodies from autoantibody and immunized sources. *J Autoimmun* 2000; 15: 91–96.

38. McNeeley PA, Dlott JS, Furie RA, Jack RM, Ortel TL, Triplett DA, Victoria EJ, Linnik MD.  $\beta_2$ -Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies preferentially bind the amino terminal domain of  $\beta_2$ -glycoprotein I. *Thromb Haemost* 2001; 86: 590–595.

39. Палькеева МЕ, Сидорова МВ, Кузнецова ТВ, Кобылянский АГ, Тищенко ВА, Насонов ЕЛ, Беспалова ЖД, Евстигнеева ПП. Синтез и исследование антигенных свойств пептидных фрагментов бета2-гликопротеина-1. *Биоорганическая химия*, 1996; 9: 678–685.

40. Roubey RAS, Eisenberg RA, Harper MF, Winfield JB. "Anticardiolipin" antibodies recognize  $\beta_2$ -glycoprotein I in the absence of phospholipid. Importance of antigen density and bivalent binding. *J Immunol* 1995; 154: 954–960.

41. Tincani A, Spatola L, Pratt E, et al. The anti- $\beta_2$ -glycoprotein I activity in human antiphospholipid syndrome sera is due to monoreactive low-affinity autoantibodies directed to epitope located on native  $\beta_2$ -glycoprotein I and preserved during species evolution. *J Immunol* 1996; 157: 5732–5738.

42. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Specificities, properties, and clinical significance of anti-prothrombin antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 886–895.

43. de Groot PG, Derksen RHWM. The influence of antiphospholipid antibodies on the protein C pathway. In *Hughes Syndrome, Antiphospholipid Syndrome*. Edited by Khamashta MA. London: Springer-Verlag; 2000; 307–316.

44. Dahlback B. Physiological anticoagulation: resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *J Clin Invest* 1994; 94: 923–927.

45. Koike T, Hughes GRV. Binding of anticardiolipin antibodies to protein C via beta 2 glycoprotein I: a possible mechanism in inhibitory effect of antiphospholipid antibodies on the protein C system. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 325–333.

46. Galli M, Ruggeri L, Barbui T. Differential effects of anti-beta 2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibody on the anticoagulant activity of

activated protein C. *Blood* 1998; 91: 1999–2004.

47. Male C, Mitchell L, Julian J, et al. Acquired activated protein C resistance is associated with lupus anticoagulants and thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2001; 97: 844–849.

48. Ieko M, Sawada KI, Koike T, et al. The putative mechanism of thrombosis in antiphospholipid syndrome: impairment of the protein C and the fibrinolytic systems by monoclonal anticardiolipin antibodies. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 503–507.

49. Esmon CT. The anticoagulant and anti-inflammatory roles of the protein C anticoagulant pathway. *J Autoimmun* 2000; 15: 113–116.

50. Ames PR, Tommasino C, Iannaccone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V. Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies—a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 76: 190–194.

51. Crowther MA, Johnston M, Weitz J, Ginsberg JS. Free protein S deficiency may be found in patients with antiphospholipid antibodies who do not have systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 689–691.

52. Shibata S, Harpel PC, Gharavi A, Rand J, Fillit H. Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of antithrombin III-thrombin complexes. *Blood* 1994; 83: 2532–2540.

53. Schousboe I, Rasmussen MS. Synchronized inhibition of the phospholipid mediated autoactivation of factor XII in plasma by beta2-glycoprotein I and anti-beta2-glycoprotein I. *Thromb Haemost* 1995; 73: 798–804.

54. Jones DW, Gallimor MJ, MacKie IJ, et al. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII. *Br J Haematol* 2000; 110: 721–726.

55. Sugi T, Makino T. Plasma contact system, kallikrein/kinin system and antiphospholipid-protein antibodies in thrombosis and pregnancy. *J Reprod Immunol* 2000; 47: 169–184.

56. Dueymes M, Levy Y, Ziporen L, Jamin C, Piette JC, Shoenfeld Y, Youinou P. Do some antiphospholipid antibodies target endothelial

- cells? *Ann Med Interne (Paris)*. 1996; 147 (Suppl 1): 22–23.
57. Matsuda J, Gotoh M, Gohchi K, Kawasugi K, Tsukamoto M, Saitoh N. Anti-endothelial cell antibodies to the endothelial hybridoma cell line (EAHy926) in systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1997; 97: 227–232.
58. Navarro M, Cervera R, Teixido M, Reverter JC, Font J, Lopez Soto A, Monteagudo J, Escolar G, Ingelmo M. Antibodies to endothelial cells and to  $\beta_2$ -glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome: prevalence and isotype distribution. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 523–528.
59. Le Tonqueze M, Salozhin K, Dueyems M, Nasonov E, Piette J-C, Youinou P. Role of  $\beta_2$ -glycoprotein I in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells. *Lupus*, 1995; 7: 179–186.
60. Meroni PL, Raschi E, Camera M, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, Khamashta MA, Balestrieri G, Tremoli E, Hess DC. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun.* 2000; 15: 237–240.
61. Keying M, Simantov R, Jing-Chuan Z, et al. High affinity binding of  $\beta_2$ -glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by Annexin II. *J Biol Chem* 2000; 20: 15541–15548.
62. Afek A, Shoenfeld Y, Manor R, et al. Increased endothelial cell expression of  $\alpha_3\beta_1$  integrin in cardiac valvulopathy in primary (Hughes) and secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1999; 8: 502–507.
63. Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, et al. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation* 1999; 99: 1997–2002.
64. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, et al. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res* 2001; 88: 245–250.
65. Del Papa N, Sheng YH, Raschi E, et al. Human 2-glycoprotein I binds to endothelial cells through a cluster of lysine residues that are critical for anionic phospholipid binding and offers epitopes for anti-2glycoprotein I antibodies. *J Immunol* 1998; 160: 5572–5578.
66. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by anti-phospholipid (anti- $\beta_2$ -glycoprotein I) antibodies: effect on the pro-adhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2870–2878.
67. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2003; 101: 3495–3500.
68. Александрова ЕН, Новиков АА., Решетняк ТМ, Ключкина НГ, Решетняк ДВ, Самсонов МЮ, Насонов ЕЛ. Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме, связанном с системной красной волчанкой, и первичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевт. архив*, 2002; 5: 23–27.
69. Kaplanski G, Cacoub P, Farnarier C, et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: correlations with the severity of thrombosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 55–64.
70. Penn MS, Topol EJ. Tissue factor, the emerging link between inflammation, thrombosis, and vascular remodeling. *Circ Res* 2001; 89: 1–2.
71. Dobado-Berrios F-M, Lopez-Pedraza C, Velasco F, Cuadrado M-J. The role of tissue factor in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2467–2476.
72. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA. Tissue factor in the antiphospholipid syndrome: shifting the focus from coagulation to endothelium. *Rheumatology* 2003; 43: 1–3.
73. Branch DW, Rodgers GM. Induction of endothelial cell tissue factor activity by sera from patients with antiphospholipid syndrome: a possible mechanism of thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 206–210.
74. Kornberg A, Renaudineau Y, Blank M, Youinou P, Shoenfeld Y. Anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies and anti-endothelial cell antibodies induce tissue factor in endothelial cells. *Isr Med Assoc J* 2000; 2 (Suppl 1): 27–31.
75. Cuadrado MJ, Buendia P, Lopez-Pedraza C, et al. Increased tissue factor expression in monocytes from patients with antiphospholipid syndrome depends on NF $\kappa$ B activation.

ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2003; October 24–28, 322 (abst).

76. Martini F, Farsi A, Gori AM, Boddi M, Fedi S, Domeneghetti MP, Passaleva A, Prisco D, Abbate R. Antiphospholipid antibodies (aPL) increase the potential monocyte procoagulant activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 206–211.

77. Visvanathan S, Geczy CL, Harmer JA, McNeil HP. Monocyte tissue factor induction by activation of  $\beta_2$ -glycoprotein-1-specific T lymphocytes is associated with thrombosis and fetal loss in patients with antiphospholipid antibodies. *J Immunol.* 2000; 165: 2258–2262.

78. Reverter JC, Tassies D, Font J, Monteagudo J, Escolar G, Ingelmo M, Ordinas A. Hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome is related to high induced tissue factor expression on monocytes and to low free protein s. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1319–1326.

79. Dunoyer-Geindre S, De Moerloose P, Galve-De Rochemonteix B, et al. NF- $\kappa$ B is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Thromb Haemost* 2002; 88: 851–857.

80. Salemink I, Blezer R, Willems GM, Galli M, Bevers E, Lindhout T. Antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I associated with antiphospholipid syndrome suppress the inhibitory activity of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2000; 84: 653–656.

81. Adams MJ, Donohoe S, Mackie IJ, Machin SJ. Anti-tissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2001; 114: 375–379.

82. Andree HAM, Hermens WT, Hemker HC, Willems GM. Displacement of factor Va by annexin V. In: Andree HAM, ed. *Phospholipid Binding and Anticoagulant Action of Annexin V*. Maastricht, The Netherlands: Universitaire Pers Maastricht 1992: 73–85.

83. Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, Lockwood CJ. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1566–1572.

84. Rand JH, Wu XX, Guller S, Scher J, Andree HAM, Lockwood CJ. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 918–923.

85. Vogt E, Ng AK, Rote NS. Antiphosphatidylserine antibody removes annexin-V and facilitates the binding of prothrombin at the surface of a choriocarcinoma model of trophoblast differentiation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 964–972.

86. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, Alexander Ross JB, Rosinova E, Gascon-Lema MG, Calandri C, Harpel PC. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids: a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood.* 1998; 92: 1652–1660.

87. Carreras L, Forastiero R, Martinuzzo M: Interaction between antiphospholipid antibodies and eicosanoids. In *Hughes Syndrome, Antiphospholipid Syndrome*. Edited by Khamashta MA. London: Springer-Verlag; 2000: 337–347.

88. Lellouche F, Martinuzzo M, Said P, Maclouf J, Carreras LO. Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991; 78: 2894–2899.

89. Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ и др. Уровни тромбксана и простаглицлина у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. *Клин. медицина*, 1994; 6: 31–35.

90. Atsumi T, Khamashta MA, Haworth RS, Brooks G, Amengual O, Ichikawa K, Koike T, Hughes GR. Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role for endothelin 1. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 800–807.

91. Cho C-S, Cho M-L, Chen PP, et al. Antiphospholipid antibodies induce monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells. *J Immunol* 2002; 168: 4209–4215.

92. Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1141–1151.

93. Кобылянский АГ, Кузнецова ТВ, Соболева ГН и др. Определение оксида азота в сыроворотке и плазме крови человека. *Метод высо-*



коэффициентной жидкостной хроматограф-фии. *Биомедицинская химия*, 2003; 6 с.

94. Shin Y-J, Min S-Y, Cho M-L, et al. Enhanced nitric oxide production in endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2003, October 24—28*; 320 (abst).

95. Emmi L, Bergamini C, Spinelli A, Liotta F, Marchione T, Caldini A, Fanelli A, De-Cristofaro MT, Dal-Pozzo G. Possible pathogenetic role of activated platelets in the primary antiphospholipid syndrome involving the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 823: 188—200.

96. Campbell AL, Pierangeli SS, Wellhausen S, Harris EN. Comparison of the effects of anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome and with syphilis on platelet activation and aggregation. *Thromb Haemost* 1995; 73: 529—534.

97. Nojima J, Suehisa E, Kuratsune H, Machii T, Koike T, Kitani T, Kanakura Y, Amino N. Platelet activation induced by combined effects of anticardiolipin and lupus anticoagulant IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus—possible association with thrombotic and thrombocytopenic complications. *Thromb Haemost* 1999; 81: 436—441.

98. Wiener MH, Burke M, Fried M, Yust I. Thromboagglutination by anticardiolipin antibody complex in the antiphospholipid syndrome. a possible mechanism of immune-mediated thrombosis. *Thromb Res* 2001; 103: 193—199.

99. Ferro D, Basili S, Roccaforte S, et al. Determinants of enhanced thromboxane biosynthesis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2689—2697.

100. Reverter JC, Tassies D. Mechanisms of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: binding to platelets. In *Hughes Syndrome, Antiphospholipid Syndrome*. Edited by Khamashta MA. London: Springer—Verlag; 2000: 290—298.

101. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, et al. Platelet activation markers and the primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Lupus* 1998; 7 (Suppl 2): S48—S51.

102. Reverter JC, Tassies D, Font J, et al.: Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor

expression on monocytes. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1420—1427.

103. Lackner KJ, von Landenberg C, Barlage S, et al. Analysis of prothrombotic effects of two human monoclonal IgG antiphospholipid antibodies of apparently similar specificity. *Thromb Haemost* 2000; 83: 583—588.

104. Robbins DL, Leung S, Miller-Blair DJ, et al. Effect of anticardiolipin/beta2-glycoprotein I complexes on production of thromboxane A2 by platelets from patients with the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 51—56.

105. George J, Gilburd B, Langevitz P, et al. Beta 2 glycoprotein I containing immune-complexes in lupus patients: association with thrombocytopenia and lipoprotein (a) levels. *Lupus* 1999; 8: 116—120.

106. Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS, et al. Phosphorylation of P38MAPK is involved in antiphospholipid antibody mediated platelet activation. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, October, 2003*; 24—28; 318 (abst).

107. Rock G, Chauhan K, Jamieson GA, et al. Anti-CD36 antibodies in patients with lupus anticoagulant and thrombotic complications. *Br J Haematol* 1994; 88: 878—880.

108. Pegri Y, Cerrato G, Martinuzzo LO, et al. Link between anti-CD36 antibodies and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 221—224.

109. Daviet L, McGregor JL. Vascular biology of CD36: roles of this new adhesion molecule family in different disease states. *Thromb Haemost* 1997; 78: 65—69.

110. Stone S, Khamashta MA, Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome. *Lupus* 2001; 10: 67—74.

111. Stthoeger ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6464—6467.

112. Rand JH, Wu X-X, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. *New Engl J Med* 1997; 337:154—160.

113. McCrae KR, DeMichele AM, Pandhi P, et al. Detection of antitrophoblast antibodies in the sera of patients with anticardiolipin antibodies and fetal loss. *Blood* 1993; 82: 2730—2741.

114. Peacem AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fraction from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 199: 1403–1406.
115. Donohoe S, Kingdom JCP, Mackie IJ: Affinity purified human antiphospholipid antibodies bind normal term placenta. *Lupus* 1999; 8: 525–531.
116. Rote NS, Vogt E, DeVere G, et al. The role of placental trophoblast in the pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1998, 39: 125–136.
117. Chamley LW, Duncalf AM, Mitchell MD, et al. Action of anticardiolipin and antibodies to beta 2 glycoprotein I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet* 1998; 352: 1037–1038.
118. Di Simone N, Meroni PL, Del Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotrophin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta 2 glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 140–153.
119. Shurtz SR, et al. In vitro effects of anticardiolipin autoantibodies upon total and pulsatile placental hCG secretion during early pregnancy. *Am J Reptoduct Immunol* 1993; 29: 206–210.
120. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: (Suppl II): ii46–ii50.
121. Atkinson JP. Complement system on the attack in autoimmunity. *J Clin Invest* 2003; 112: 1639–1641.
122. Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophil mediated fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2003; 112: 1644–1654.
123. Berman J, Girardi G, Salmon JE, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is an important effector in antiphospholipid-induced pregnancy loss in mice. *ACR/ARHP Annual Acientific Meeting, October, 2003, 24–28; 1115 (abst)*.
124. Sun KH, Liu WT, Tsai CY, Liao TS, Lin WM, Yu CL. Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of anticardiolipin antibodies purified from lupus serum. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 707–12.
125. Khalili A, Cooper RC. A study of immune responses to myelin and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 365–72.
126. Liou HH, Wang CR, Chou HC et al. Anticardiolipin antisera from lupus patients with seizures reduce a GABA receptor—mediated chloride current in snail neurons. *Life Sci* 1994; 54: 1119–25.
127. Kent M, Alvarez F, Vogt E, Fyffe R, Ng AK, Rote N. Monoclonal antiphosphatidylserine antibodies react directly with feline and murine central nervous system. *J Rheumatol* 1997; 24: 1725–33.
128. Kent MN, Alvarez FJ, Ng AK, Rote NS. Ultrastructural localization of monoclonal antiphospholipid antibody binding to rat brain. *Exp Neurol* 2000; 163: 173–9.
129. D'Cruz D, Hughes G. Antiendothelial cell antibodies, antiphospholipid antibodies and vascular disease. *Vasculitis Science and practice. B Ansell, P Bacon, J Lie, H Yazici (eds). Chapman & Hall Medical* 1996; 65–82.
130. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Издательство "Верхняя Вола", 1999; 613 с.
131. Praprotnic S, Blank M, Meroni PL, et al. Classification of anti-endothelial cell antibodies into antibodies against microvascular and macrovascular endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1483–1494.
132. D'Cruz D, Houssiau FA., Ramirez G, et al. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 254–261.
133. Navarro M, Cervera R, Font J, et al. Anti-endothelial antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance. *Lupus* 1997; 6: 521–526.
134. Nylander-Lundqvist E, Back O, Nilsson TK, Rantapaa-Dahlqvist S. Prevalence of anti-endothelial antibodies in patients with autoimmune disease. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 248–263.
135. Van der Zee JM, Siegert CE, de Vreede TA, et al. Characterisation of anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1991; 84:238–244.

136. Perry GJ, Elston T, Khouri NA, et al. Anti-endothelial cell antibodies in lupus: correlation with renal injury and circulating marker of endothelial damage. *Q J Med* 1993; 86: 727–734.
137. Chan TM, Yu PM, Tsang LC, Cheng IKP. Endothelial cell binding by human polyclonal anti-DNA antibodies: relationship to disease activity and endothelial function alteration. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 506–513.
138. Del Papa N, Guidali L, Spatola L, et al. Relationship between anti-phospholipid and antiendothelial cell antibodies III: beta 2 glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induce the expression of adhesion molecules. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 179–185.
139. Garvalho D, Savage COS, Isenberg D, Pearson JD. IgG anti-endothelial cell autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus or systemic vasculitis stimulate the release of two endothelial cell-derived mediators, which enhance adhesion molecule expression and leukocyte adhesion in an autocrine manner. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 631–640.
140. McGrae KR, de Michele A, Samuels P, et al. Detection of endothelial cell reactive immunoglobulin in patients with anti-phospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1991; 79: 595–605.
141. Del Papa N, Raschini E, Moroni G, et al. Anti-endothelial cell IgG fraction from systemic lupus erythematosus patients bind to human endothelial cell and induce a pro-adhesive and pro-inflammatory phenotype in vitro. *Lupus* 1999; 8: 423–429.
142. Hill MB, Philips JL, Hughes P, Greaves M. Anti-endothelial cell antibodies in primary antiphospholipid syndrome and SLE: pattern of reactivity with membrane antigens on microvascular and umbilical venous cell membranes. *Br J Haematol* 1998; 103: 416–421.
143. Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС, Саложин КВ, Клюквина НГ, Александрова ЕН, Баранов АА, Ле Тонкез М, Юну П. Антиэндотелиальные антитела при системной красной волчанке у мужчин: связь с поражением почек и антифосфолипидным синдромом. *Терапевт. архив*, 1996; 6: 46–49.
144. Калашникова ЛА, Саложин КВ, Насонов ЕЛ, Кошелева НМ, Решетняк ТМ, Стоянович ЛЗ. Антитела к эндотелию при синдроме Снеддона. *Терапевт. архив*, 1996; 1: 54–57.
145. Frances G, Le Tonqueze M, Salozhin K, Kalasdnikova L, Piette J-C, Nasonov EL, Godeau P, Youinou P. Prevalence of anti-endothelial cell antibodies in patients with Sneddon's syndrome. *J Amer Acad Dermatol* 1995; 33: 64–68.
146. Насонов ЕЛ, Саложин КВ, Фомичева ОА, Клюквина НГ, Карпов ЮА, Вильчинская МЮ, Александрова ЕН, Алекберова ЗС, Баранов АА, Сергакова ЛМ. Антиэндотелиальные антитела и поражение клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме: анализ патогенетических механизмов. *Клин. медицина*, 1997; 2: 17–21.
147. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity* 1991; 11: 1–6.
148. Walker TS, Triplett DA, Javed N, et al. Evaluation of lupus anticoagulants: antiphospholipid antibodies, endothelium associated immunoglobulin in patients with anti-phospholipid antibodies *Thromb Res* 1988; 51: 595–605.
149. Garcia-Torress R, Amogo M-C, de la Rossa A, Reyes PA. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. *Lupus* 1996; 5: 56–61.
150. Guilly MN, Danon F, Brouet JC, et al. Autoantibodies to nuclear lamin B in patients with thrombocytopenia. *Eur J Cell Biol* 1987; 43: 266–272.
151. Lassoued K, Guilly MN, Danon F, et al. Antinuclear autoantibodies specific for lamins: characterization and clinical significance. *Ann Intern Med* 1988; 108: 829–833.
152. Senecal J-L, Rauch J, Grodzicky T, et al. Strong association of autoantibodies to human nuclear lamin B1 with lupus anticoagulant antibodies in systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1347–1353.
153. Клюквина НГ, Баранов ЕЛ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. С-реактивный белок при системной красной волчанке у мужчин: связь с тромботическими осложнениями. *Клин. медицина*, 1997; 8: 24–26.

154. Papo T, Piette J-C, Legao E, et al. T lymphocytes subsets in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 2242–2245.
155. Arnett FC, Olsen ML, Anderson KL, Reveille JD. Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1991; 87: 1490–1495.
156. Loizou S, Cofiner C., Weetman AP, Walport MJ. Immunoglobulin class and IgG subclass distribution of anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and associated disorders. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 434–439.
157. Kita Y, Sumida T, Iwamoto I, et al. V gene analysis of anti-cardiolipin antibodies from (NZWXBXSJ) F1 mice. *Immunology* 1994; 82: 494–501.
158. Blank M, Krause I., Lanir N, et al. Transfer of experimental antiphospholipid syndrome by bone marrow cell transplantation: the importance of the T cell. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 115–122.
159. Visvanathan S, McNeil HP. Cellular immunity to  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *J Immunol* 1999; 162: 6919–6925.
160. Hattori N, Kuwana M, Kabukai J, et al. T cell that are autoreactive to  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome and healthy individuals. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 65–75.
161. Davies ML, Young SP, Welsh K, et al. Immune responses to native  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002; 41: 395–400.
162. Del Prete G, De Carli M, Lammel RM, et al. Th1 and Th2 T-helper cells exert opposite regulatory effects on procoagulant activity and tissue factor production by monocytes. *Blood* 1995; 250 (abst).
163. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 13: 353.
164. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18: 478.

## ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В последние годы благодаря успехам фундаментальной биологии и медицины созданы реальные предпосылки для расшифровки механизмов иммунопатологических процессов, запускающих и поддерживающих хроническое воспаление. Результаты этих исследований позволили установить, что хроническое воспаление играет роль при значительно большем числе заболеваний, чем это считалось ранее<sup>1</sup>. К таким воспалительным заболеваниям относится и атеросклеротическое поражение сосудов<sup>2</sup>, в основе патогенеза которого лежат два взаимосвязанных процесса: дислипидемия и хроническое воспаление<sup>3-5</sup>, которое может быть индуцировано и поддерживается разнообразными инфекционными агентами<sup>6-8</sup>. По современным представлениям, локальное (в атеросклеротической бляшке) и системное воспаление играет фундаментальную роль в развитии атеросклероза и его осложнений. Хотя истинные этиологические факторы (а точнее, триггерные механизмы) атерогенного воспалительного ответа до конца не ясны, обсуждается роль очень большого числа медиаторов, многие из которых являются хорошо известными факторами риска возникновения атеросклероза (*таблица б.1*).

**Таблица 6.1. Медиаторы и факторы риска атеросклеротического поражения сосудов**

<b>Фактор</b>	<b>Возможный патогенетический механизм</b>
<p>Инфекционные</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бактериальные: <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, возбудители заболеваний пародонта (<i>Porphyromonas gingivi</i>, <i>Streptococcus sanguis</i>, <i>Streptococcus viridans</i>), <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, возбудители респираторных и урогенитальных инфекций</li> <li>• Вирусные агенты: <i>Cytomegalovirus</i>, вирусы простого герпеса (HSV-1, HSV-2), вирус Эпштейна-Барр, вирусы гепатитов А и С, вирус гриппа, ВИЧ</li> </ul>	Индукция синтеза медиаторов воспаления
<p>Липопротеины</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оЛНП</li> <li>• Лп(а)</li> <li>• Маленькие плотные частицы ЛНП</li> </ul>	<p>Воспаление</p> <p>Пролиферация ГМК, блокада активации плазминогена</p> <p>Чувствительны к окислению, обладают сильным сродством к протеогликану сосудистой стенки</p>
<p>Воспалительные</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• СРБ</li> </ul>	<p>Дисфункция эндотелия</p> <p>Протромботический и провоспалительный эффекты</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• КМА</li> </ul>	Активация эндотелия, воспаление
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛП-ассоциированная ФЛА<sub>2</sub></li> </ul>	Образование лизолицитина (молекула воспаления) и гидролиз окисленных ФЛ с образованием атерогенных фрагментов
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-<math>\alpha</math></li> </ul>	Провоспалительные и атерогенные цитокины
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндотелиальная NO-синтаза</li> </ul>	Дисфункция эндотелия
<p>Нейроэндокринные</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• РАС</li> </ul>	Провоспалительный эффект; окислительный стресс
<p>Факторы свертывания крови</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ТФ</li> </ul>	Активация свертывания крови

<b>Фактор</b>	<b>Возможный патогенетический механизм</b>
• Фибриноген	Увеличение вязкости крови, агрегации тромбоцитов, стимуляция пролиферации ГМК
• тИАП-1	Ослабление фибринолиза
Гомоцистеин	Дисфункция эндотелия, митогенный эффект в отношении ГМК, гиперкоагуляция
Аутоантитела к: • $\beta_2$ -ГП-I • оЛНП и другим фосфолипидам • HSP 60/65	Активация эндотелия, воспаление, гиперкоагуляция
<b>Факторы риска:</b> • артериальная гипертония • диабет • резистентность к инсулину • метаболический синдром • курение • алкоголь • активация симпатoadреналовой системы • почечная недостаточность • хронические воспалительные заболевания (РА и др.) • аутоиммунные заболевания (СКВ и др.) • депрессия	

оЛНП — окисленный липопротеин низкой плотности; Лп(а) — липопротеин (а); СРБ — С-реактивный белок; ГМК — гладкомышечные клетки; КМА — клеточные молекулы адгезии; ЛП — ассоциированная ФЛА<sub>2</sub> — ассоциированная с липопротеином фосфолипаза А<sub>2</sub>; ИЛ — интерлейкин; NO — оксид азота; РАС — ренин-ангиотензиновая система; ТФ — тканевой фактор; тИАП-1 — тканевой ингибитор активатора плазминогена-1;  $\beta_2$ -ГП-I —  $\beta_2$ -гликопротеин-I; HSP — "стрессорные" белки теплового шока

В нашу задачу не входит систематический анализ всех широко изучаемых в настоящее время проблем иммунопатологии атеросклероза. Коротко будут рассмотрены лишь механизмы, потенциально участвующие в развитии атеросклероза СКВ и АФС.

Патогенез атеросклероза (и его осложнений) включает несколько последовательных этапов, в развитии каждого из которых принимают участие медиаторы воспаления<sup>2-4</sup>:

1. Дисфункция эндотелия.
2. Формирование жировых пятен в стенке сосуда.
3. Формирование атеросклеротической бляшки.

4. Нестабильность атеросклеротической бляшки.
5. Тромботическая окклюзия сосудов.

## Эндотелий сосудов

Эндотелий — высокоспециализированный и метаболически активный монослой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов, клапаны сердца и некоторые полости организма. Уникальная локализация позволяет эндотелиальным клеткам (ЭК) воспринимать "сигналы", поступающие из кровяного русла и отвечать на них синтезом вазоактивных медиаторов, цитокинов и факторов роста<sup>9-11</sup>. ЭК являются одной из важных мишеней действия цитокинов, при этом сами ЭК вырабатывают ряд цитокинов и факторов роста (таблица 6.2).

**Таблица 6.2. Аутокринные и паракринные медиаторы, регулирующие функцию ЭК**

Свойства	Медиаторы
Сосудистый тонус • Вазоконстрикция  • Вазодилатация	Эндотелин-1 AT-II ТхА <sub>2</sub> РGH <sub>2</sub> Кислородные радикалы  NO Брадикинин Эндотелиальный фактор гиперполяризации PGI <sub>2</sub> Адреномедуллин Натрийуретический пептид типа С
Тромборезистентность • Антитромботические/ антикоагулянтные	PGI <sub>2</sub> NO Экто-АДФаза (CD39) Активатор плазминогена Белок С Фактор Виллебранда Гепариноподобный протеогликан Тромбомодулин
• Протромботические/ прокоагулянтные	Эндотелин-1 Кислородные радикалы Ингибитор активатора плазминогена-1 ТхА <sub>2</sub> Фибриноген ТФ



<b>Свойства</b>	<b>Медиаторы</b>
Модуляция сосудистого тонуса	PGI <sub>2</sub> NO Эндотелиальный фактор гиперполяризации АПФ (катализирует превращение АТ-I в АТ-II, который вызывает вазоконстрикцию) Эндотелин-1
Пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток • Стимуляция  • Угнетение	Эндотелин-1 Тромбоцитарный фактор роста А/В Фактор роста фибробластов Инсулиноподобный фактор роста-1 АТ-II Цитокины  NO Гепарин сульфат PGI <sub>2</sub> ТФР-β
Ангиогенез	Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР)
Селективная проницаемость	"Junction" белки Рецепторы эндцитоза Поверхностный клеточный гликокаликс Рецептор для конечных продуктов гликирования
Воспаление • Усиление  • Подавление	КМА (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1), Хемоаттрактанты/активаторы (ИЛ-8, МХБ-1, ФАТ)  Противовоспалительные цитокины (таблица 6.3)

Эндотелий, тонко реагируя как на провоспалительные, так и противовоспалительные сигналы, принимает активное участие в регуляции свертывания крови, сосудистого тонуса, интенсивности воспалительных реакций и предотвращении повреждения тканей<sup>9-13</sup> (таблица 6.3).

**Таблица 6.3. Провоспалительные и противовоспалительные факторы, вырабатываемые и/или воспринимаемые сосудистым эндотелием<sup>13</sup>**

<b>Типы факторов</b>	<b>Провоспалительные сигналы</b>	<b>Противовоспалительные сигналы</b>
Цитокины	ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-8, ИФН-γ, онкостатин, ИЛ-4, ИЛ-13,	ТФР-β, ИЛ-10, раИЛ-1, ИЛ-13

Типы факторов	Провоспалительные сигналы	Противовоспалительные сигналы
Ангиогенные факторы	СЭФР	СЭФР, ангиопоэтин 1
Факторы роста	ТФР	ФРФ-1, ФРВ-2
Вазоактивные агенты	АТ II, эндотелин-1	NO
Нейропептиды	Субстанция Р	
Ядерные рецепторы		РАПП
Факторы транскрипции/гены	NF-κB	ВсI-2, ВсI-х, A20, сериновый ингибитор протеиназ 9, HO-1, Fas лиганд
Механические факторы	Растяжение	Сдвиг
Другие	ЛПС, тромбин, оЛНП	ЛВП, n3-жирные кислоты

При хронической активации системы иммунитета и у генетически предрасположенных лиц создаются условия для преобладания провоспалительных факторов над противовоспалительными. Результатом этого дисбаланса и является развитие тех сосудистых нарушений, которые составляют основу атеросклероза: дисфункция эндотелия, вазоконстрикция, перекисное окисление ЛП, гиперкоагуляция и т.д.

### Молекулы адгезии

Поступление и накопление лейкоцитов в зоне воспаления опосредуются серией специфических взаимодействий по типу лиганд-рецептор между клеточными молекулами адгезии (КМА), представленными как на мембране ЭК, так и на мембране лейкоцитов. В тонкой регуляции этих реакций участвуют цитокины<sup>12, 14, 15</sup>. По биохимическим свойствам КМА относятся к белкам, гликопротеинам или лектинам. Их функция заключается в регуляции межклеточных взаимодействий, приводящих к активации клеток.

В настоящее время описано более 30 КМА, которые разделяются на 3 основные семейства: селектины, интегрины и суперсемейство иммуноглобулинов (таблица 6.4).

Таблица 6.4. Характеристика КМА<sup>12, 14</sup>

Эндотелиальные КМА	Лейкоцитарные КМА	Функция	Индуктор
Семейство селектинов <ul style="list-style-type: none"> <li>• L-селектин (CD62L)</li> <li>• P-селектин</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>• E-селектин</li> </ul>	P- и E- селектины L-селектин, гликопротеиновый лиганд P-селектина L-селектин	Перекатывание (rolling) Перекатывание  Перекатывание	Тромбин, гистамин, форболовый эфир ФНО, ИЛ-1, ЛПС
Суперсемейство интегринов <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD11a/CD18</li> <li>• CD11b/CD18</li> <li>• CD11x/CD18, CD49b/CD29 (VLA-4)</li> <li>• CD49/b7</li> </ul>	ICAM-1, 2 ICAM-1, iC3b Fb, ic3b VCAM-1 MAdCAM-1	Адгезия/миграция Адгезия/миграция ? Адгезия Адгезия	
Суперсемейство иммуноглобулинов <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICAM-1</li> <li>• ICAM-2</li> <li>• VCAM-1</li> <li>• PECAM-1</li> </ul>	CD11a/CD18  CD11a/b/CD18  VLA-4  PECAM-1	Адгезия/миграция Адгезия/миграция Адгезия/миграция Адгезия/перекатывание Адгезия/миграция	ИЛ-1, ФНО, ЛПС, кислородные радикалы ИЛ-1, ФНО-β, ЛПС ИЛ-1, ФНО, ЛПС

Селектины — гликопротеины, экспрессирующиеся на лейкоцитах, тромбоцитах и ЭК. Они состоят из N-терминального лектиноподобного  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого домена, за которым идет последовательность пептидов, подобная эпидермальному фактору роста, и короткий повтор, напоминающий последовательность в белках, регулирующих активацию комплемента. Идентифицировано 3 типа селектинов:

- L-селектин (лейкоцитарная молекула адгезии) экспрессируется почти на всех лейкоцитах, рассматривается как основной "homing"-рецептор, регулирующий процесс миграции лейкоцитов;

- Р-селектин (гранулярный мембранный белок 140) хранится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и секреторных гранулах (тельца Weibel-Palade) ЭК, участвует в адгезии нейтрофилов и моноцитов к ЭК;
- Е-селектин (эндотелиальная лейкоцитарная молекула адгезии 1; ELAM-1) экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток (в течение нескольких часов после их активации) ИЛ-1 $\alpha$ / $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИФ- $\gamma$ , ЛПС, С1q-ИК и при взаимодействии CD40-CD40L. Участвует в начальном взаимодействии лейкоцитов и ЭК в зоне воспаления.

Интегрины — семейство родственных молекул адгезии, опосредующих связывание клеток с матриксом и межклеточные взаимодействия. Они присутствуют на лимфоцитах, моноцитах, тромбоцитах, эпителиальных клетках и ЭК. Интегрины состоят примерно из 15  $\alpha$ - (молекулярный вес 120—180 кДа) и  $\beta$ -субъединиц (90—110 кДа), образующих около 20 гетеродимеров. В зависимости от структуры  $\beta$ -цепи они подразделяются на 3 подкласса, каждый из которых имеет общую  $\beta$ -цепь, нековалентно связанную с  $\alpha$ -цепью. Описано 3 подсемейства интегринов ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ).  $\beta_1$  интегрины (CD29 или VLA белки) имеют общую  $\beta_1$ -цепь (130 кДа) и одну из 6 возможных  $\alpha$ -цепей (150—200 кДа).  $\beta_1$ - и  $\beta_3$ -интегрины являются рецепторами для фибронектина, ламинина, витронектина, гликопротеина тромбоцитов IIb/IIIa. Они участвуют в адгезии фактора Виллебранда.  $\beta_2$ -интегрины (CD11a,b,c/CD18) находятся на мембране лейкоцитов, где участвуют в адгезии к эндотелию и миграции в ткани.  $\beta_2$ -интегрины также связываются с компонентами комплекса и факторами свертывания. Представители этого подсемейства состоят из 3 различных  $\alpha$ -цепей (CD11a,b,c) и общей  $\beta_2$ -субъединицы (CD18). Большинство интегринов связывается с общей аминокислотной последовательностью аргинин-глицин-аспарагин, присутствующей в составе различных белковых молекул.

Суперсемейство иммуноглобулинов экспрессируется на ЭК. Являясь лигандами для лейкоцитарных интегринов, эти молекулы участвуют в процессах взаимодействия ЭК и лейкоцитов. К ним относятся межклеточная молекула адгезии 1 [ICAM-1; CD54], межклеточная молекула адгезии 2, тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии 1 [PECAM-1;

CD31], сосудистая молекула адгезии 1 [VCAM-1], а также молекулы ГКС I и II классов. Экспрессия VCAM-1 и ICAM-1 индуцируется ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИФ- $\gamma$ .

КМА выполняют 3 основные функции: привлечение клеток в лимфоидную ткань, обеспечение их миграции в зону воспаления, а также костимуляцию при активации лимфоцитов. Взаимодействие лейкоцитов и ЭК лежит в основе физиологической рециркуляции и направленной миграции лейкоцитов в лимфоидные ткани и зоны воспаления. Этот комплексный процесс регулируется каскадом молекулярных взаимодействий, напоминающих реакции активации системы комплемента или свертывания крови<sup>12</sup>.

В покое (при отсутствии воспаления) спонтанная адгезия лейкоцитов к эндотелию и их миграция через эндотелиальный барьер ограничены, но резко усиливаются под влиянием провоспалительных цитокинов и других стимулов. Для перехода из кровяного русла в ткани лейкоциты должны вначале прилипнуть к сосудистому эндотелию. Прилипание (адгезия) и трансэндотелиальная миграция происходят в специализированных участках сосудистого русла, а именно в посткапиллярных венах нелимфоидных тканей и высокоэндотелиальных венах лимфатических узлов. Каскадные процессы взаимодействия эндотелия и лейкоцитов условно подразделяются на несколько этапов.

- Фаза ограничения (tethering) заключается в замедлении скорости движения лейкоцитов в кровяном русле. Затем лейкоциты начинают перекатываться (rolling) вдоль стенки сосуда. В это время их адгезия к эндотелию сравнительно слаба и обеспечивается только L-селектинами. В местах активации эндотелия наблюдается более тесная адгезия лейкоцитов к ЭК, опосредуемая взаимодействием L- и P-селектинов или E-селектина с соответствующими рецепторами лейкоцитов.
- Пусковая фаза (triggering) характеризуется активацией КМА лейкоцитов (интегринов) цитокинами, синтезирующимися непосредственно эндотелием.
- Фаза сильной адгезии клеток обусловлена интегринзависимым связыванием лейкоцитов с КМА, представленными на ЭК. В результате этого процесса движение лейкоцитов замедляется, а затем останавливается.

- Фаза миграции лейкоцитов в ткани происходит под влиянием хемокинов.

Эндотелий быстро реагирует на некоторые вещества, например, гистамин, тромбин и др. Однако только действие провоспалительных цитокинов вызывает выраженные изменения морфофункциональных характеристик эндотелия (гиперэкспрессия генов и увеличение синтеза белков) в направлении к провоспалительному/протромботическому фенотипу. Это состояние и определяют как активацию эндотелия.

### Роль молекул адгезии в атерогенезе

Один из ранних этапов атерогенеза — привлечение лейкоцитов (моноцитов и Т-клеток) из кровяного русла в сосудистую стенку и накопление в ней. Этот процесс регулируется NF- $\kappa$ B-зависимой экспрессией КМА (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин). Ее усиливают провоспалительные цитокины и другие провоспалительные макромолекулы (ЛПС, лизофосфатидилхолин и другие оЛП). Как уже отмечалось, адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке начинается с "перекатывания" лейкоцитов по поверхности эндотелиального слоя, которое обусловлено взаимодействием селектинов, а затем других молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и др.) с интегринами, присутствующими на мембране лейкоцитов. Поскольку VLA-4 (very-late activation antigen-4) — основной контррецептор VCAM-1 — экспрессируется на лимфоцитах и моноцитах, но не на гранулоцитах, именно мононуклеарные клетки избирательно привлекаются в зону атеросклеротического повреждения сосудов. Экспрессия Р-селектина и VCAM-1 предшествует накоплению макрофагов и лимфоцитов в стенке сосуда на фоне гиперхолестеринемии. У мышей с дефицитом Р-селектина замедляется развитие атеросклеротического поражения сосудов и гиперплазии интимы после механического повреждения. Важность селектинов в развитии атеросклероза подчеркивается тем фактом, что у мышей, дефицитных по E-селектину и Р-селектину, при скрещивании с мышами, лишенными гена (knockout — KO) апо-E KO, не наблюдается развитие атеросклероза. Экспрессия ICAM-1 выявляется во всех типах атеросклеротических бляшек. Установлено, что гиперхолестеринемия при-

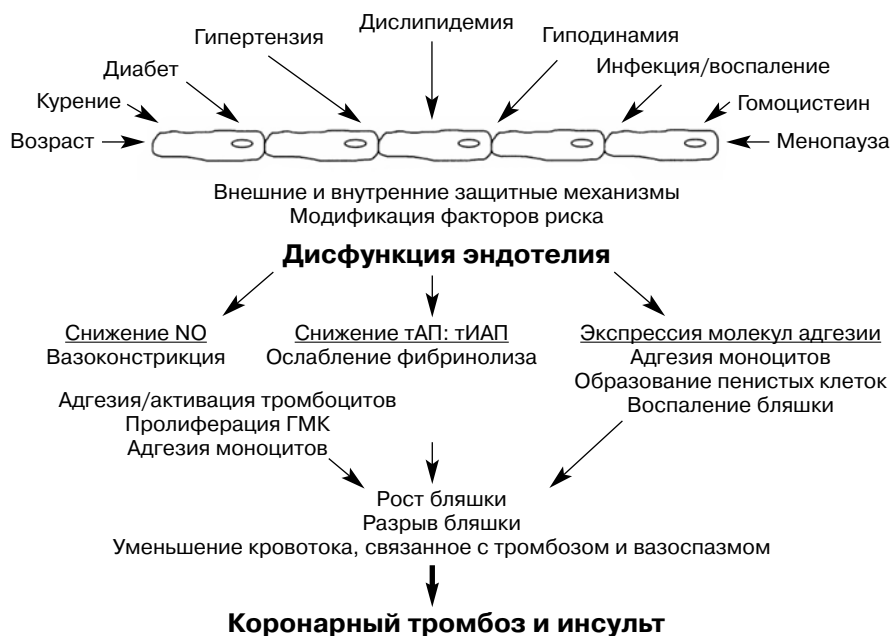
водит не только к отложению и окислению ЛП в интиме сосудов, но и стимулирует экспрессию ICAM-1. Полагают, что именно этот механизм определяет прямую связь между гиперхолестеринемией и воспалительной активацией клеток сосудистой стенки. Кроме того, ICAM-1 индуцируется на ЭК под действием гемодинамического стресса, в том числе связанного с АГ. Все это вместе взятое позволяет объяснить, почему именно гиперхолестеринемия и АГ являются двумя основными факторами риска атеросклеротического поражения сосудов.

Особое значение в развитии атеросклероза сосудов придают VCAM-1<sup>16</sup>. Так, показано, что у ЛНП-дефицитных мышей (обычно характеризующихся тяжелым спонтанным атеросклеротическим поражением сосудов) при отсутствии одного лигандсвязывающего участка VCAM-1 (VCAM-1D4D/D4DLDR1—/—) атеросклероз не развивался. Кроме того, у этих мышей не наблюдалось замедления пролиферации неоинтимы сосудов после механического повреждения. При этом гипоморфные мутации ICAM-1 не предохраняли мышей от развития атеросклероза. Следует заметить, что гиперэкспрессия VCAM-1 может также играть важную роль в тромбообразовании при АФС (*глава 5*).

### **Дисфункция эндотелия**

Оксид азота (NO) — ключевой медиатор, поддерживающий базальный тонус и реактивность сосудистой стенки и уравнивающий действие вазоконстрикторов (эндотелин-1, ангиотензин II и др.). NO образуется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы (NOS), которая существует в нескольких изоформах. NOS-I и NOS-III относят к конститутивным ферментам. Их образование регулируется комплексом Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин с NADPH, флавинаденидинуклеотидом/-моонуклеотидом и тетрагидробиоптерином в качестве кофакторов. Эндотелиальная NOS (eNOS) III типа играет особенно важную роль в регуляции сосудистого тонуса и гемостаза (агрегация тромбоцитов и др.) в ответ на различные, в том числе провоспалительные и атерогенные стимулы. NOS II и NOS IV (макрофагальные) относятся к индуцируемым ферментам, поскольку их экспрессию отмечают только при активации иммунной системы.

Не существует универсального определения термина "эндотелиальная дисфункция", которое бы охватывало весь спектр возможных нарушений нормальной функции ЭК. В узком смысле слова термин "дисфункция эндотелия" определяется как потеря способности к вазодилатации (например, в ответ на стимуляцию синтеза NO). Но в более широком смысле слова этот термин отражает генерализованный дефект всех механизмов, поддерживающих целостность сосудистого эндотелия, в том числе нарушение продукции (и биодоступности NO) в сочетании с нарушением баланса между синтезом сосудорасширяющих и сосудосуживающих медиаторов<sup>17</sup>. Дисфункция эндотелия наблюдается при очень многих воспалительных заболеваниях<sup>18</sup> и на всех стадиях прогрессирования атеросклероза (рисунки 6.1)<sup>18-21</sup>. Данные длительного наблюдения за пациентами с неизменными коронарными артериями, но с выраженной эндотелиальной дисфункцией свидетельствуют о том, что этот фактор оказывает влияние на прогноз сердечно-сосудистых катастроф<sup>22</sup>.



**Рисунок 6.1.** Механизмы развития эндотелиальной дисфункции



## Фактор транскрипции NF-kB

Молекулярными посредниками медиаторов воспаления являются факторы транскрипции (NF-kB, AP-1, NFAT, STAT и др.), которые после передачи внутриклеточного сигнала связываются с промоторными участками генов и индуцируют экспрессию иРНК. Полагают, что, поскольку гены многих медиаторов воспаления имеют сходные распознающие последовательности ("отвечающие элементы"), блокада небольшого числа ключевых факторов транскрипции позволит контролировать синтез многих медиаторов воспаления. Особое значение имеет ядерный фактор NF-kB (nuclear factor kB), которому отводят универсальную роль в развитии воспаления при многих заболеваниях, в том числе ревматических, а также в атеросклеротическом поражении сосудов<sup>23-26</sup>.

NF-kB относится к семейству молекул Rel, которые имеют 300 гомологичных аминокислот (т.н. Rel-гомологичный домен). Этот домен опосредует димеризацию молекулы NF-kB, ядерную транслокацию, связывание с ДНК и взаимодействие с ингибиторами. Активация NF-kB контролируется семейством ингибиторов (IkB), которые связываются с димерами NF-kB и как бы маскируют ядерную локализацию NF-kB, благодаря чему комплекс NF-kB — IkB задерживается в цитоплазме.

NF-kB активирует широкий спектр генов, принимающих участие в регуляции воспаления (*таблица 6.5*).

**Таблица 6.5. Гены медиаторов воспаления, регулирующие NF-kB<sup>25, 26</sup>**

Гены цитокинов <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФНО-<math>\alpha</math></li> <li>• ИЛ-1</li> <li>• ИЛ-6</li> <li>• ИЛ-11</li> <li>• ГМ-КСФ<math>\beta</math></li> </ul>	Гены хемокинов <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИЛ-8</li> <li>• МВБ-1</li> <li>• МХБ-1</li> <li>• RANTES</li> <li>• Эотаксин</li> </ul>
Гены ферментов <ul style="list-style-type: none"> <li>• Индуцируемая синтетаза NO</li> <li>• ЦОГ-2</li> <li>• Цитозольная ФЛА2</li> <li>• 5-липоксигеназа</li> </ul>	Гены клеточных молекул адгезии <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICAM-1</li> <li>• VCAM-1</li> <li>• E-селектин</li> </ul>

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

Гены антиапоптозных белков

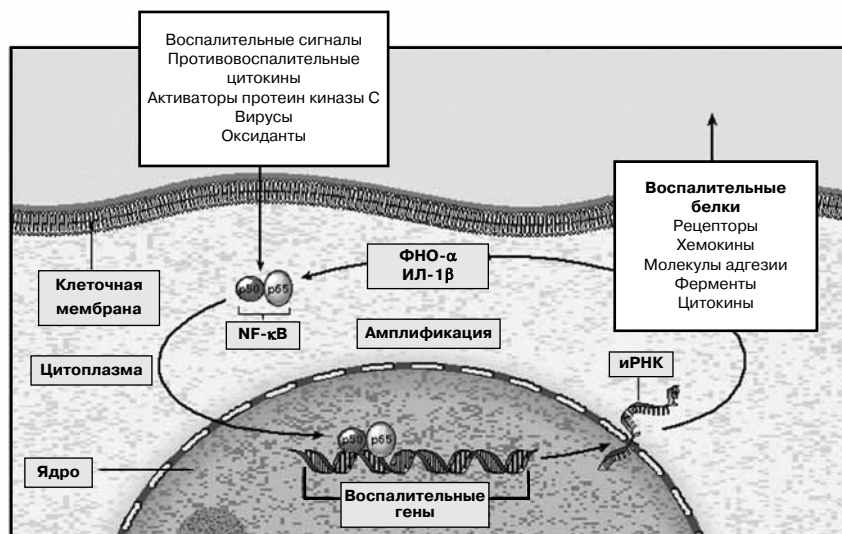
- TRAP-1 и 2
- CIAP1 и 2
- Гомологи Bcl-2, A/BFI-1, Bcl-XI

Активность NF-κB в свою очередь контролируется многими провоспалительными и противовоспалительными стимулами (таблица 6.6). Провоспалительные сигналы вызывают фосфорилирование и активацию IκB-киназного комплекса (ИКК), который состоит из ИКК-α и ИКК-β гетеродимеров, ИКК-γ субъединиц и др. После отделения от ингибитора димер NF-κB транслоцируется из ядра в цитоплазму, где связывается с рядом генов-мишеней и стимулирует их транскрипцию (рисунки 6.2).

**Таблица 6.6. Медиаторы, активирующие и ингибирующие NF-κB**

<b>Активаторы</b>	<b>Ингибиторы</b>
Цитокины <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФНО-α</li> <li>• ИЛ-1β</li> <li>• ИЛ-17</li> </ul>	Цитокины <ul style="list-style-type: none"> <li>• ТФР-β</li> <li>• ИЛ-10</li> </ul>
Оксиданты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перекись водорода</li> <li>• Озон</li> </ul>	Липиды <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛВП?</li> </ul>
Активаторы протеинкиназы <ul style="list-style-type: none"> <li>• Форболовый эфир</li> <li>• ФАТ</li> </ul>	Лекарственные препараты <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аспирин</li> <li>• Антиоксиданты</li> <li>• Глюкокортикоиды</li> <li>• Сульфасалазин</li> <li>• Ингибиторы протеаз</li> </ul>
Вирусы <ul style="list-style-type: none"> <li>• Риновирус</li> <li>• Вирус гриппа</li> <li>• Вирус Эпштейна-Барр</li> <li>• Цитомегаловирус</li> <li>• Аденовирус</li> </ul>	
Иммунные стимулы <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антигены</li> <li>• Аутоантитела</li> <li>• аФЛ</li> </ul>	

Воздействие основных факторов риска атеросклероза (окислительный стресс, дислипидемия АГ, сахарный диабет, гипергомоцистениемия, ге-



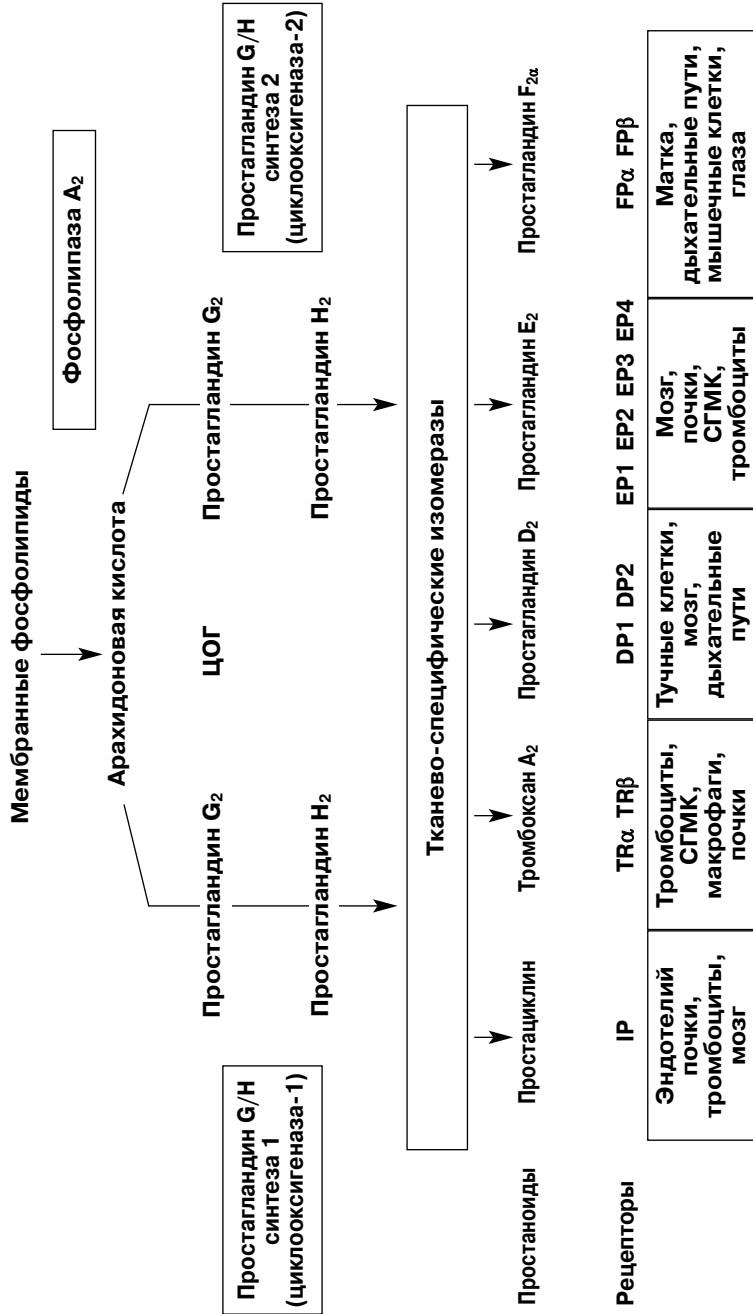
**Рисунок 6.2.** Роль NF-κB в регуляции воспаления

модинамические факторы, инфекция) приводит к активации NF-κB в сосудистой стенке<sup>25, 26</sup>. Предполагается, что сосудистая патология при АФС также связана с аФЛ-зависимой активацией NF-κB (глава 5).

## Эйкозаноиды

Эйкозаноиды являются естественными медиаторами воспаления и образуются из арахидоновой кислоты<sup>27</sup> (рисунок 6.3). Арахидоновая кислота — C<sub>20</sub>-полиненасыщенная органическая жирная кислота, принадлежащая к группе органических кислот с длинными водородными цепочками, — входит в состав нескольких классов мембранных фосфолипидов, в частности фосфатидилхолина. К продуктам метаболизма арахидоновой кислоты относятся простагландины (PG), тромбоксан (TxA<sub>2</sub>), простациклин (PGI<sub>2</sub>), эндопероксиды PG, гидропероксиэйкозатетрановые кислоты (HPETE), гидроксиэйкозатетрановые кислоты (HETE), лейкотриены и др.

Запасы эйкозаноидов в клетках отсутствуют; эти вещества быстро синтезируются в ответ на различные стимулы (гормоны, химические



**Рис. 6.3.** Биосинтез и биологические эффекты простагландинов

медиаторы, повреждение клеток и др.), превращаются в неактивные продукты и выводятся из организма. Многие клетки в той или иной степени обладают способностью синтезировать эйкозаноиды, однако эти вещества преимущественно образуются в различных специализированных клетках.

Все основные типы клеток, принимающие участие в развитии воспалительных и иммунных реакций, способны образовывать PG. Однако наиболее важным источником PG является эндотелий сосудов (где происходит синтез  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGI}_2$ ), моноциты/макрофаги (синтезируют все типы PG, включая  $\text{PGE}_2$  и  $\text{PGI}_2$  и  $\text{TxA}_2$ , которые выявляются в очаге воспаления, начиная с ранней фазы (острый отек) и кончая стадией хронического воспаления. Тромбоциты являются основным источником  $\text{TxA}_2$ , а тучные клетки —  $\text{PGD}_2$ . Нейтрофилы синтезируют PG в незначительном количестве, однако они активно вырабатывают лейкотриены, особенно лейкотриен  $\text{B}_4$ . PG вызывают расширение сосудов, гиперемия, лихорадку, являются синергистами веществ, вызывающими боль за счет повышения чувствительности рецепторов афферентных нервов к действию брадикинина и гистамина.

В отличие от гормонов, которые оказывают разнообразное системное действие, но синтезируются в определенном эндокринном органе, PG относятся к числу важнейших паракринных и аутокринных медиаторов. Описано 2 класса PG-рецепторов: рецепторы первого класса, G-цитоплазматические рецепторы (EP-4 для  $\text{PGE}_2$ ), передают сигнал, связываясь с соответствующим лигандом; рецепторы второго класса, ядерные PPAR рецепторы ( $\text{PPAR}\alpha$ ,  $\text{PPAR}\gamma$ ,  $\text{PPAR}\delta$ ), при связывании с лигандом действуют напрямую как факторы транскрипции.

Существует несколько путей метаболизма арахидоновой кислоты, в каждом из которых участвуют специфические ферменты. Универсальную роль играет фосфолипаза  $\text{A}_2$ , которая обеспечивает образование достаточного количества свободной арахидоновой кислоты для действия специфических ферментов арахидонового каскада: циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (ЛОГ). ЦОГ-зависимый путь обеспечивает синтез эндопероксидов PG, самих PG,  $\text{PGI}_2$  и  $\text{TxA}_2$ , а ЛОГ-зависимый — синтез HPETE, HETE и лейкотриенов.

ЦОГ (PG-эндопероксидсинтаза) — бифункциональный, связанный с мембраной гемо- и гликопротеин, который находится в эндоплазматическом ретикулуме и на ядерной мембране PG-образующих клеток вблизи места высвобождения арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. ЦОГ представляет собой димер, в каждый мономер которого входит каталитический домен, содержащий гем, и связанный с мембраной домен, соединенный с N-терминальным доменом, напоминающим эпидермальный фактор роста. ЦОГ катализирует окисление арахидоновой кислоты (присоединение молекулы кислорода к арахидоновой кислоте в положении 9-, 11- и 15), что приводит к превращению арахидоновой кислоты в  $PGG_2$ . ЦОГ окисляет  $PGG_2$  в  $PGH_2$ , который является предшественником всех типов PG и  $TxA_2$ .

Выделены две основные изоформы ЦОГ, которые обозначают как ЦОГ-1 и ЦОГ-2<sup>27</sup>. ЦОГ-1 — структурный фермент, присутствующий в большинстве клеток (за исключением эритроцитов), регулирует продукцию PG, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. Одна из важных функций ЦОГ-1 — регуляция  $TxA_2$ -зависимой агрегации тромбоцитов. ЦОГ-2 в норме обнаруживается в большинстве тканей (за исключением мозга и коркового слоя почек) лишь в следовых количествах, однако экспрессия ЦОГ-2 существенно (более чем в 50 раз) увеличивается на фоне развития воспаления, зависит от активации фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B) и подавляется глюкокортикоидами (ГК).

Несмотря на значительное сходство структуры и функции, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 представляют собой самостоятельные ферментные системы. ЦОГ-1 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, а ЦОГ-2 — как в эндоплазматическом ретикулуме, так и на ядерной мембране. Предполагается, что внутриядерная локализация ЦОГ-2 позволяет ей взаимодействовать с ядерными рецепторами и регулировать экспрессию некоторых клеточных генов. Другие отличия между ЦОГ-1 и ЦОГ-2 заключаются в использовании разных источников арахидоновой кислоты, разной стабильности и трансляционной способности иРНК и в особенностях структуры области генов, кодирующих синтез изоформ ЦОГ. Например, промотерный и усиливающий участки гена ЦОГ-2 содержат несколько

отвечающих элементов, наличие которых, как полагают, и позволяет объяснить способность различных гормонов, медиаторов и факторов роста влиять на экспрессию ЦОГ-2. Кроме того, важным фактором, определяющим способность некоторых физиологических медиаторов (например кортизола) регулировать экспрессию ЦОГ-2, являются особенности иРНК (таблица 6.7).

**Таблица 6.7. Структура, локализация и регуляция ЦОГ-1 и ЦОГ-2**

	ЦОГ-1	ЦОГ-2
КДНК	Хромосома 2 или 9 (у человека) 22 kb	Хромосома 1 8,3 kb
ИРНК	2,8 kb	4,5 kb
Белок	72 кДа, 600—602 аминокислоты	72 кДа; 603—604 аминокислоты
Гомология	Аминокислотная: 90%, идентичность — 60%, сходство — 75%	
Различия	ГК подавляют экспрессию ЦОГ-2, но не ЦОГ-1; активный центр ЦОГ-2 больше, чем ЦОГ-1	
Регуляция	Конститутивный фермент	Индукцируемый фермент
Тканевая экспрессия	Большинство тканей, особенно тромбоциты, желудок и почки	Под влиянием воспалительных стимулов происходит стимуляция экспрессии в макрофагах, синовиоцитах, хондроцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Индуцируется гормонами в яичниках и оболочках плода. Постоянная в ЦНС

Расшифровка пространственной структуры ЦОГ-1 и ЦОГ-2 позволила понять механизмы действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и нового класса НПВП — так называемых ингибиторов ЦОГ-2 (глава 14). Активный центр обоих ферментов локализован в области длинного гидрофобного канала, образующегося в центральной части ассоциированной с мембраной  $\alpha$ -спирали. Это позволяет арахидоновой кислоте взаимодействовать с ЦОГ в пределах клеточной мембраны. Связывающий участок содержит молекулу тирозина (Tyr<sup>385</sup>),

которая окисляется на первом этапе ЦОГ-реакции, включающей образование промежуточных форм PG ( $PGG_2$ ). Аспирин (в отличие от других НПВП) обладает способностью необратимо связываться с серином в положении 530, расположенном в активном центре ЦОГ-1 и ЦОГ-2, и блокировать ферментную активность обоих изоферментов. При этом основным участком связывания обоих изоферментов с НПВП является аминокислота аргинин ( $Arg_{120}$ ). В то же время связывающий участок ЦОГ-2 несколько больше, чем у ЦОГ-1, более гибок, имеет дополнительную боковую "полость". Существование этой полости объясняется тем, что вместо крупной молекулы изолейцина в положении 523 в ЦОГ-1 в ЦОГ-2 содержится валин. Кроме того, в верхней части связывающего участка боковой "полости" ЦОГ-2 содержится  $CH_3$ -группа. Это, как полагают, позволяет некоторым НПВП, в первую очередь ингибиторам ЦОГ-2, глубже проникать в боковую "полость", что определяет их селективность именно к ЦОГ-2.

Наряду с участием в развитии воспаления, PG ( $TxA_2$  и  $PGI_2$ ) играют фундаментальную роль в регуляции разнообразных физиологических процессов, протекающих в организме человека, в первую очередь сосудистого гомеостаза<sup>28, 29</sup> (таблица 6.8).

**Таблица 6.8. Биологические эффекты  $PGI_2$  и  $TxA_2$** <sup>29</sup>

Тип эйкозаноида	Источник	Эффекты
$PGI_2$	ЭК ГМК сосудов	Антитромботический Противовоспалительный Вызывает вазодилатацию Угнетает высвобождение тромбоцитарных митогенов Подавляет пролиферацию ГМК Угнетает адгезию лейкоцитов
$TxA_2$	Тромбоциты Моноциты	Активация тромбоцитов Вызывает вазоконстрикцию Способствует митогенезу Стимулирует пролиферацию ГМК

Полагают, что нарушение баланса между синтезом  $TxA_2$  и  $PGI_2$  вследствие aberrантной экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2 имеет существенное значение для развития атеротромбоза и АФС (таблица 6.9).



**Таблица 6.9. Экспрессия ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в клетках сосудистой стенки в норме и при атеросклерозе<sup>29</sup>**

ЦОГ	Конститутивная экспрессия	Эффект	Индуцируемая гиперэкспрессия при атеросклерозе	Эффект
ЦОГ	Тромбоциты	↑TxA <sub>2</sub> : активация тромбоцитов, вазоконстрикция	Макрофагальные пенистые клетки Сосудистые гладкомышечные клетки Артериальный тромб	Способствует прогрессированию атеротромбоза
ЦОГ-1	Эндотелиальные клетки	↑PGI <sub>2</sub> : вазодилатация подавление активации тромбоцитов	Эндотелиальные клетки Макрофаги ГМК сосудов	Способствует прогрессированию атеросклероза; PGI <sub>2</sub> : вазодилатация, подавление агрегации тромбоцитов
ЦОГ-2	—	—	Эндотелиальные клетки Макрофаги ГМК сосудов	Способствует прогрессированию атеросклероза; PGI <sub>2</sub> : вазодилатация, подавление агрегации тромбоцитов

TxA<sub>2</sub> — основное производное арахидоновой кислоты, вырабатываемое тромбоцитами. Увеличение синтеза TxB<sub>2</sub> (стабильный метаболит TxA<sub>2</sub>) наблюдается в крови коронарного синуса и в моче у пациентов с нестабильной стенокардией и атеросклеротическим поражением сосудов. Такое увеличение связано с повышением концентрации ХС-ЛНП. Показано, что антагонисты TxA<sub>2</sub> замедляют образование атеросклеротических бляшек у кроликов с гиперхолестеринемией, предотвращают артериальный тромбоз у крыс и замедляют развитие атеросклероза у мышей, лишенных функционального гена ApoE, для которых характерно выраженное увеличение концентрации ХС-ЛНП. Данные, полученные при назначении низких доз аспирина, свидетельствуют о том, что тромбоцитарная ЦОГ-1 является основным ферментом, обеспечивающим увеличение биосинтеза TxA<sub>2</sub> при атеросклерозе.

PGI<sub>2</sub> образуется, главным образом, эндотелием крупных сосудов и ГМК сосудов. Хотя данные, касающиеся связи между уровнем PGI<sub>2</sub> и развитием атеросклероза *in vivo*, противоречивы; установлено, что PGI<sub>2</sub> и его более стабильные аналоги подавляют пролиферацию ГМК в атеросклеротической бляшке. Исследования на мышах, лишенных

PGI<sub>2</sub>-рецепторов, подтверждают участие PGI<sub>2</sub> в подавлении тромбоза и воспаления<sup>30</sup>.

Основное внимание в настоящее время уделяется изучению вопроса, какой изофермент ЦОГ имеет наибольшее значение для регуляции синтеза PGI<sub>2</sub>. Например, имеются данные, что гиперэкспрессия ЦОГ-1 в сосудистой стенке у мышей (при переносе гена ЦОГ-1) приводит к увеличению синтеза PGI<sub>2</sub>, что предохраняет сосудистое русло от тромбообразования. Однако у здоровых людей ЦОГ-1, а не ЦОГ-2 является основным ферментом, регулирующим синтез PGI<sub>2</sub>. Более подробно участие изоферментов ЦОГ в развитии атеротромбоза будет рассмотрено в *главе 14*.

### **Ренин-ангиотензиновая система (РАС)**

Согласно традиционным представлениям, РАС — это эндокринная система, участвующая в регуляции артериального давления посредством влияния на периферическое сосудистое сопротивление и электролитное равновесие. АГ — важный фактор риска атеросклероза и его осложнений. В настоящее время получены многочисленные клинические и экспериментальные данные о важной роли активации РАС в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов, в том числе за счет ее участия в регуляции сосудистого воспаления<sup>31-34</sup>. Ангиотензин II обладает способностью стимулировать синтез провоспалительного и атерогенного цитокина ИЛ-6, принимает участие в экспрессии КМА, усиливает синтез хемокинов и экспрессию хемокиновых рецепторов, образование активных форм кислорода и окисление ЛНП. Многие иммунокомпетентные клетки (Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки) обладают способностью синтезировать АТ II. Механизмы провоспалительной активности АТ II напоминают механизмы провоспалительных цитокинов, например ФНО- $\alpha$ , и связаны с активацией ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B<sup>35, 36</sup>. При этом атерогенные эффекты АТ II имеют особенно существенное значение в условиях гиперлипидемии. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или селективные антагонисты рецепторов АТ II улучшают функцию эндотелия и сдерживают прогрессирование атеросклероза у человека и экспериментальных животных.

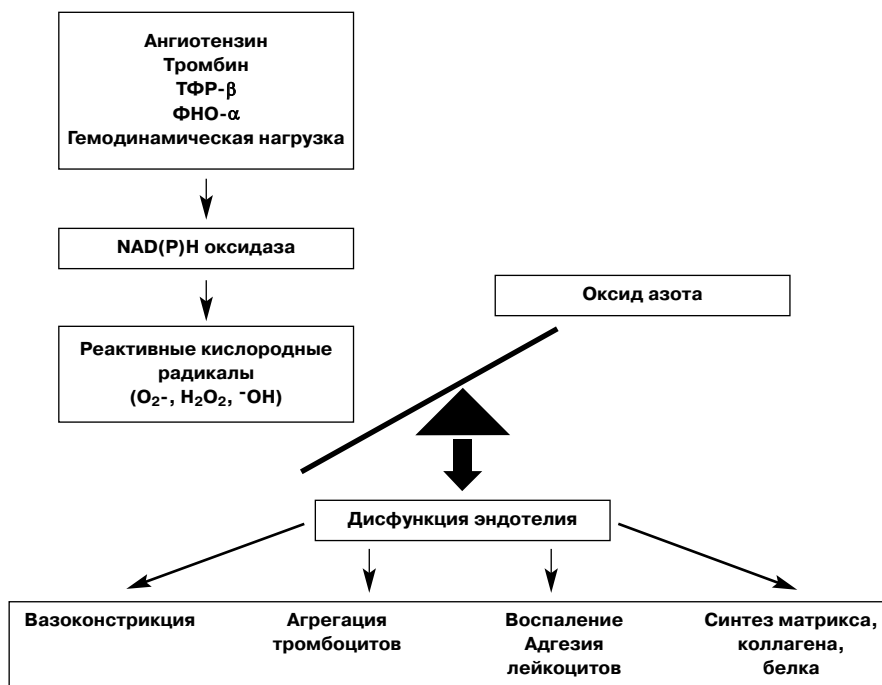
## Окислительный стресс

В клетках млекопитающих энергия образуется путем восстановления молекулярного кислорода до воды в процессе аэробного дыхания<sup>37-39</sup>. Вследствие этого процесса возникают промежуточные или активные метаболиты кислорода (АМК), к которым относятся супероксиданион, гидроксильный радикал, перекись водорода, синглетный кислород, гипогалоиды (НОСl, НОВr, НОI), оксид азота и некоторые другие кислородные радикалы. В норме они выступают в роли сигнальных молекул, участвуют в синтезе ряда биологически активных веществ (арахидоновой кислоты, простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов, прогестерона) и не оказывают цитотоксического эффекта благодаря системе антиоксидантной защиты.

В образовании АМК принимают участие несколько ферментных систем. Основное значение имеет связанный с мембраной никотинамиддинуклеотид (фосфат) — окислительный ферментный комплекс, который катализирует восстановление молекулярного кислорода, используя НАД(Ф)Н как донатор электронов, генерируя при этом супероксиданион. Определенную роль играют ферментная система ксантинооксидазодуктазы, которая катализирует окисление гипоксантина в ксантин и превращения мочевой кислоты в процессе метаболизма пуринов, а также NO-синтаза, дыхательная цепь митохондрий, ЦОГ, ЛОГ и цитохром P-450 монооксигеназа.

При длительной некомпенсированной избыточной продукции АМК развивается так называемый "окислительный стресс", то есть стойкое нарушение физиологического равновесия между анти- и прооксидантными процессами в пользу последних, сопровождающийся повреждением клеток.

Окислительный стресс оказывает непосредственное влияние на функционирование эндотелия<sup>19</sup>, способствует эндотелиальной дисфункции и поддерживает провоспалительные, протромботические, пролиферативные и вазоконстрикторные процессы, приводящие к атеротромбозу (*рисунок 6.4*). Известно, что одной из причин дисфункции эндотелия является нарушение биодоступности NO. Это может быть связано с выработкой супероксиданиона, который быстро связывает и инактивирует NO. Уста-



**Рисунок 6.4.** Роль окислительного стресса в нарушении функции эндотелия

новлено, что продукция супероксиданиона сосудистой стенкой повышена при гиперхолестеринемии, сахарном диабете, АГ и курении. Кроме того, в результате взаимодействия супероксиданиона и NO образуется высокотоксичный пероксинитрит, который активирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), образование альдегидов, тем самым способствуя атерогенной модификации ЛНП. Продукция супероксиданиона эндотелием зависит от активности НАДН/НАД (Ф)Н-оксидазы, которая повышается под действием АГТ II, тромбина, ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ .

Окислительный стресс индуцирует экспрессию КМА (VCAM-1 и ICAM-1) а также МХБ-1, которые инициируют ранние стадии атеросклероза. Образование воспалительных сигнальных молекул контролируется NF- $\kappa$ B, который активируется под влиянием ПОЛ.

## Гомоцистеин

Хотя увеличение концентрации гомоцистеина — важный фактор риска атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических артерий, коррелирующий с летальностью пациентов с ИБС, истинное значение и характер этой причинно-следственной взаимосвязи до конца не ясны<sup>40, 41</sup>. Вероятнее всего, увеличение уровня гомоцистеина приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений только при наличии других факторов риска.

Установлено, что одним из важных механизмов нарушения метаболизма гомоцистеина является окислительный стресс<sup>42</sup>. В свою очередь гипергомоцистеинемия приводит к нарушению антикоагулянтных свойств сосудистого эндотелия<sup>43</sup>. Примечательно, что этот эффект может быть опосредован индукцией синтеза ФНО- $\alpha$ <sup>44</sup>.

## Липопротеиды

Одним из наиболее мощных индукторов воспаления при атеросклерозе являются окисленные липопротеины низкой плотности (оЛНП)<sup>45</sup>, в то время как липопротеины высокой плотности (ЛВП) (и в первую очередь их белковые компоненты апоА-I и апоА-II) предохраняют сосуды от провоспалительного/атерогенного действия ЛНП<sup>45</sup>. Это связано с тем, что ЛВП, во-первых, способствуют выведению ХС из макрофагов атеросклеротической бляшки; во-вторых, предохраняют ЛНП от окисления; в-третьих, обладают противовоспалительным эффектом, подавляя индуцированную цитокинами экспрессию эндотелиальных КМА<sup>46</sup>. ЛВП содержит в своем составе по крайней мере четыре фермента, подавляющих окисление ЛНП. Среди них особенно важную роль придают параоксаназа, которая предотвращает окисление ЛНП и инактивирует оЛНП. При воспалении под действием острофазовых молекул — сывороточного амилоидного белка А (SAA) и фосфолипипазы А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) — ЛВП теряют противовоспалительные и приобретает провоспалительные свойства<sup>47</sup>.

## Клеточный иммунитет

Ведущую роль в иммунопатогенезе атеросклероза играют клеточные иммунные реакции<sup>48, 49</sup>.

## Роль Toll-рецепторов

Врожденный иммунный ответ — важный компонент защиты от микроорганизмов<sup>50</sup>. Фундаментальное значение для регуляции врожденного иммунного ответа имеют так называемые Toll-рецепторы, (особенно Toll-рецепторы 4-го типа — TLR4). Эти рецепторы экспрессируются на кардиомиоцитах, макрофагах, ЭК и ГМК сосудов и реагируют с иммуногенным липополисахаридом (ЛПС) грамотрицательных бактерий (в том числе *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori*, участие которых в патогенезе атеросклероза в настоящее время является предметом интенсивных исследований). Кроме того, TLR4 взаимодействуют со многими другими атерогенными лигандами, включая некоторые вирусы, белки теплового шока, фибриноген, фибронектин, гиалуроновую кислоту и др.

Взаимодействие ЛПС с TL вызывает активацию NF- $\kappa$ B (см. выше), что в свою очередь приводит к синтезу широкого спектра медиаторов, участвующих в формировании врожденного иммунитета. Однако многие из них обладают атерогенной активностью<sup>50</sup>. Получены данные о связи между полиморфизмом гена TLR4 и синтезом медиаторов воспаления<sup>51</sup>. Примечательно, что полиморфизм Asp<sup>299</sup>Gly TLR4, с одной стороны, связан со снижением синтеза медиаторов воспаления в ответ на инфекцию грамотрицательными бактериями, с другой стороны — со снижением риска развития атеросклероза<sup>51</sup>.

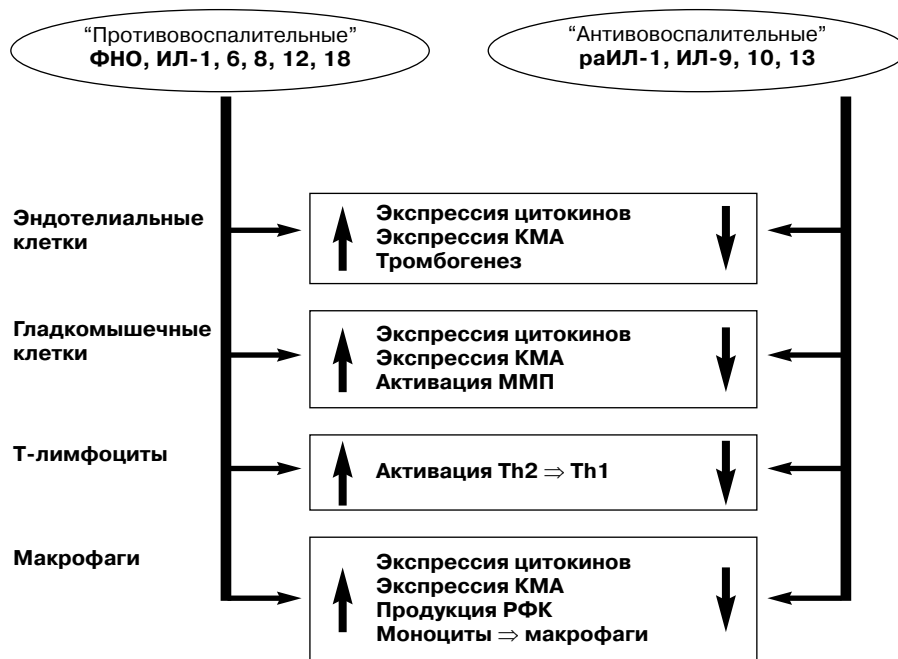
## T-клеточный иммунный ответ: роль цитокинов

Адаптивный (антигенспецифичный) иммунный ответ вызывается макрофагами (или дендритными клетками макрофагального происхождения), взаимодействующими с мембранным комплексом, состоящим из процессированного антигенного пептида, связанного с антигенами класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), экспрессирующимися на T-лимфоцитах. Это приводит к активации T-лимфоцитов, секреции цитокинов, цитотоксичности, синтезу антител и многим другим иммунным реакциям. Поскольку атеросклеротическая бляшка содержит иммунные клетки, особенно макрофаги и активированные T-лимфоциты<sup>48</sup>, очевидно, что развитие атеросклероза тесно связано с локальным T-клеточным иммунным ответом. Наибольшая часть T-лим-

фоцитов, присутствующих в атеросклеротической бляшке, принадлежит к  $CD^{3+}CD^{4+}$ -клеткам, несущим Т-клеточные рецепторы  $\alpha/\beta$ . Это указывает на то, что Т-лимфоциты распознают белковый эпитоп, представленный макрофагами после процессинга соответствующих антигенов. Поскольку Т-лимфоциты, присутствующие в атеросклеротической бляшке, секретируют ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  и  $\beta$ , то их относят к подтипу Th1<sup>48, 52</sup>. Эти цитокины вызывают активацию макрофагов и ЭК, ведущую к развитию сосудистого воспаления, и классифицируются как провоспалительные и атерогенные.

Установлено по крайней мере 2 важных стимула, обуславливающих дифференцировку Th1 клеток: ИЛ-12 и остеоопонтин (ранний белок активации Т-лимфоцитов 1). Кроме того, очень важную роль в дифференцировке играет ИФН- $\gamma$ , который обладает способностью "премировать" макрофаги и вызывать иммунный ответ по типу гиперчувствительности замедленного типа. ИФН- $\gamma$  также является мощным ингибитором роста ЭК, он угнетает сократимость ГКМ и синтез в них коллагена, регулирует экспрессию секреторной формы ФЛА<sub>2</sub>. Активация ФЛА<sub>2</sub> в свою очередь стимулирует образование эйкозаноидов, лизофосфатидилхолина и ФАТ<sup>53</sup>. Полагают, что именно синтез ИФН- $\gamma$  Т-лимфоцитами играет важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки за счет разрушения фиброзной покрывки. Примечательно, что у КО-мышей, лишенных гена ИФН- $\gamma$ , наблюдается снижение интенсивности атеросклеротического поражения сосудов, а введение этого гена ускоряет развитие атеросклероза.

Провоспалительные цитокины, экспрессирующиеся в зоне атеросклеротического повреждения сосудов (в первую очередь ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1), стимулируют активацию макрофагов, секрецию матриксных металлопротеиназ, а также способствуют экспрессии КМА<sup>7, 49</sup> (рисунк 6.5). Для этих цитокинов характерно влияние на обмен липидов, например, подавление липопротеинлипазы (приводит к увеличению уровня ТГ), а также воздействие на метаболизм глюкозы и энергетический обмен. Полагают, что в низких концентрациях ФНО- $\alpha$  может способствовать развитию метаболического синдрома, вызывать резистентность к инсулину и перераспределение жировой ткани<sup>54</sup>.



**Рис. 6.5.** Цитокины и атеросклероз

Следует более подробно рассмотреть атерогенные эффекты ФНО- $\alpha$ , поскольку именно этот цитокин может играть ведущую роль в развитии атеротромбоза при СКВ и АФС (главы 5 и 12). ФНО- $\alpha$  и другие представители семейства ФНО (Fas-лиганд/Fas, CD40-лиганд/D40, CD27-лиганд/CB27, CD30 лиганд/CD30 и др.) играют важную роль в активации клеток и регуляции апоптоза<sup>54-57</sup>. По своей структуре ФНО- $\alpha$ -гомотример, растворимая форма которого образуется из мембранной в результате расщепления так называемым ФНО- $\alpha$ -конвертирующим ферментом. ФНО- $\alpha$  проявляет свою биологическую активность после связывания со специфическими мембранными рецепторами (Р) с молекулярной массой 55 кДа (тип I или CD120a) и 75 кДа (тип II или CD120b). Второй тип относится к трансмембранным рецепторам I типа и экспрессируется на многих клетках, включая полиморфоядерные лейкоциты и ЭК. Рецеп-



торы I и II типа отличаются по характеру передачи сигнала и аффинности к ФНО- $\alpha$ . Связывание ФНО- $\alpha$  с ФНО-R приводит к активации факторов транскрипции NF-kB и др. ФНО- $\alpha$  проявляет многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты, подавляющее большинство из которых могут иметь фундаментальное значение для развития атеротромбоза. Ряд фактов свидетельствует о важной роли ФНО- $\alpha$  в развитии атеросклероза. У мышей, лишенных гена ФНО-рецептора, наблюдается ускоренный атерогенез<sup>58</sup>, а у мышей, лишенных гена ФНО- $\alpha$  (ФНО—/—), отсутствует гиперплазия интимы артерии после ее механического повреждения<sup>59</sup>. В клинических исследованиях показано, что увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  (или его рецепторов) коррелирует с развитием атеросклероза и его осложнений у человека<sup>60-63</sup>. Интраартериальное введение ФНО- $\alpha$  здоровым добровольцам вызывает нарушение эндотелийзависимой вазодилатации и увеличение концентрации ИЛ-6<sup>64</sup>. Интересно, что введение моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  (Infliximab) пациентам с РА, для которого характерна гиперпродукция ФНО- $\alpha$ , приводит к нормализации нарушенной эндотелийзависимой вазодилатации<sup>65</sup>.

При атеросклерозе синтез цитокинов Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10) выражен в меньшей степени, чем синтез цитокинов Th1<sup>48, 49</sup>. У мышей апоЕ-КО цитокины Th2 обнаруживают в зоне атеросклеротической бляшки только при очень высокой гиперхолестеринемии<sup>66</sup>. ИЛ-10 ингибирует синтез цитокинов Th1. У мышей, лишенных гена ИЛ-10, отмечают ускоренное развитие атеросклероза, а у мышей, полученных в результате скрещивания мышей ИЛ-10—/— с мышами апоЕ-КО, наблюдают выраженную дестабилизацию бляшки и развитие тромбоза коронарных артерий. В целом ИЛ-10 рассматривается как наиболее значимый антиатерогенный цитокин<sup>67</sup>.

Трансэндотелиальная миграция лейкоцитов стимулируется хемотаксическими медиаторами. Некоторые медиаторы, в частности, компоненты комплемента (например анафилатоксин C5a), образуются в системной циркуляции, синтез других происходит локально в зоне атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. Локально образуется монокитарный хемотаксический белок-1 (МХБ-1). Стимуляторами его

синтеза служат анафилатоксины и провоспалительные цитокины. Под действием МХБ-1 происходит накопление моноцитов и Т-лимфоцитов на всех стадиях атерогенеза. У мышей, полученных путем скрещивания дефицитных по МХБ-1 особей с мышами апоЕ-КО или мышами ЛНП-рецептор КО, наблюдается существенное замедление развития атеросклероза<sup>68</sup>. Дифференцировка моноцитов в макрофаги зависит от макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) — цитокина, синтез которого происходит непосредственно в макрофагах, а также в стромальных и сосудистых клетках. При скрещивании мышей, лишенных гена М-КСФ (*op/op*), с мышами апоЕ-КО получают особей, у которых не наблюдается развития атеросклероза. Это подчеркивает важную роль макрофагов в атерогенезе. Макрофаги захватывают модифицированные (окисленные) ЛП, в первую очередь оЛНП, за счет сквенджер—рецепторов, активность которых также регулируется цитокинами. Макрофаги "процессируют" или "презентируют" компоненты оЛНП, кроме того, сами оЛНП обладают способностью напрямую активировать макрофаги. Вероятно, это происходит при участии компонентов оЛНП, содержащих липидоподобный фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Он обладает мощной провоспалительной активностью и активирует макрофаги и ЭК<sup>53</sup>. Кроме того, оЛНП могут связываться с сигнальными рецепторами (такими как Toll-рецептор) и ядерными рецепторами (липидный X-рецептор), играющими важную роль в функциональной активности макрофагов.

### **Роль CD40 и CD40-лиганда**

CD40 и его лиганд (CD40-лиганд или CD152) принадлежат к суперсемейству ФНО, экспрессируются на В-лимфоцитах и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитах соответственно. Взаимодействие между CD40 и CD40-лигандом обуславливает Т-зависимую активацию и дифференцировку В-лимфоцитов, образование В-клеток памяти, подавление апоптоза В-лимфоцитов, изотипическое переключение синтеза антител и, таким образом, является основой гуморального иммунного ответа. В сигнальных процессах, связанных с взаимодействием CD40/CD40-лиганда, принимает участие фактор транскрипции NF-κB.

Экспрессия CD40 и СВ40-лиганда происходит в разнообразных клетках (*таблица 6.10*). Нарушение взаимодействия CD40-CD40-лиганда играет важную роль во многих патологических процессах, включающих аутоиммунитет, атерогенез и тромбообразование<sup>69, 70</sup>.

**Таблица 6.10. Клетки, экспрессирующие CD40 и CD40-лиганд<sup>69, 70</sup>**

CD40	CD40-лиганд
• В-лимфоциты	• Т-лимфоциты (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, ТКР+, Th0, Th1, Th2)
• Т-лимфоциты (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, ТКР)	• В-лимфоциты
• Полиморфоядерные гранулоциты	• Полиморфоядерные гранулоциты
• Мононуклеарные фагоциты (моноциты/макрофаги)	• Тучные клетки
• Дендритные клетки (Лангерганса)	• Мононуклеарные фагоциты (моноциты, макрофаги)
• Эндотелиальные клетки	• Естественные клетки-киллеры
• Гладкомышечные клетки сосудов	• Дендритные клетки (Купфера)
• Другие (кератиноциты, фибробласты)	• Эпителиальные клетки
	• Эндотелиальные клетки
	• Гладкомышечные клетки сосудов
	• Тромбоциты

Стимулы, инициирующие экспрессию CD40/CD40-лиганда на клетках, участвующих в формировании атеросклеротической бляшки, не известны. К возможным кандидатам относят оЛНП, инфекционные агенты, белки теплового шока. Связывание CD40-лиганда с CD40 на ЭК и клетках гладкой мускулатуры вызывает экспрессию КМА (VCAM-1, ICAM-1, E-селектина), а на макрофагах — обуславливает экспрессию LFA-1 и ICAM-1. Стимуляция CD40-лиганда усиливает адгезию Т-лимфоцитов к ЭК, вызывает характерный для атеросклероза иммунный ответ Th1-типа, а также стимулирует синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) и хемоаттрактантов (ИЛ-8, МВБ-1  $\alpha/\beta$ , RANTES, стромального клеточного фактора-1, МХБ-1) в атероматозной бляшке.

Это способствует дальнейшему накоплению Т-лимфоцитов и макрофагов в атероме и поддержанию хронического воспаления. Наконец, взаимодействие CD40/CD40-лиганда является важным механизмом неоваскуляризации атеромы и, что самое важное, дестабилизации атеросклеротической бляшки. В частности, было показано, что связывание CD40 на ЭК, ГМК сосудов и макрофагах вызывает экспрессию прокоагулянтных ТФ и приводит к снижению экспрессии антикоагулянтов — тромбомодулина и др. (таблица 6.11).

**Таблица 6.11. Роль взаимодействия CD40/CD40-лиганд в атерогенезе**

КМА	Хемокины	Цитокины	Металло-протеиназа	Свертывание крови	Другие
Активация <ul style="list-style-type: none"> <li>• LFA-1</li> <li>• ICAM-1</li> <li>• VCAM-1</li> <li>• E-селектин</li> <li>• P-селектин</li> <li>• VLA-4</li> </ul>	Активация <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИЛ-8</li> <li>• МВБ-1 <math>\alpha/\beta</math></li> <li>• RANTES</li> <li>• МХБ-1</li> <li>• Хемокиновые рецепторы</li> </ul>	Активация <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИЛ-1 <math>\alpha/\beta</math></li> <li>• ИЛ-2</li> <li>• ИЛ-5</li> <li>• ИЛ-6</li> <li>• ИЛ-10</li> <li>• ИЛ-12</li> <li>• ИЛ-15</li> <li>• ИЛ-18</li> <li>• ФНО <math>\alpha/\beta</math></li> <li>• ИФН-<math>\gamma</math></li> </ul> Ингибция <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИЛ-4</li> <li>• ИЛ-10P</li> </ul>	Активация <ul style="list-style-type: none"> <li>• ММП-1—13</li> </ul>	Активация <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тканевой фактор</li> </ul> Ингибция <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбомодулин</li> </ul>	Активация <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЦОГ-2</li> <li>• NO</li> <li>• Каспаза-1</li> <li>• Bcl-X</li> <li>• Bcl-2</li> <li>• Fas (CD95)</li> </ul>

## Роль аутоиммунитета

В настоящее время накоплено много данных о важной роли аутоиммунитета в развитии атеросклероза<sup>71</sup>. К ним относятся следующие факты:

- выявлены признаки экспрессии аутоантигенов (ЛНП, HSP 60/65,  $\beta_2$ -ГП-I) в атеросклеротической бляшке;
- увеличение уровня аутоантител к оЛНП и аФЛ связано с прогрессированием атеросклероза;
- аутореактивные Т-лимфоциты, специфичные к оЛНП, выделены из атеросклеротической бляшки человека;
- антитела к комплексу кардиолипин- $\beta_2$ -ГП-I усиливают захват ЛНП макрофагами;

- иммунизация  $\beta_2$ -ГП-I стимулирует развитие атеросклероза у мышей с дефицитом ЛНП рецепторов и апоЕ КО;
- иммунизация HSP 65 стимулирует развитие атеросклероза у кроликов с нормальным уровнем холестерина (таблица 6.12).

Данные об аутоантигенах, которые могут принимать участие в развитии атеросклероза, суммированы в таблице 6.12.

**Таблица 6.12. Антигены, которые могут стимулировать развитие атеросклероза**

Антиген	Тип	"Процессинг"	"Презенти- рование"	Распозна- вание	Эффект
оЛНП	Аутоантиген	Эндосо- мальный	ГКГ-II	CD4+T	↓атерома
HS 60	Аутоантиген	Эндосо- мальный цитозольный	ГКГ-II ГКГ-I	CD4 CD8	↑атерома
$\beta_2$ -ГП-I	Аутоантиген	Эндосо- мальный	ГКГ-II	CD4	Жировая полоска
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Микроб	Эндосомальный	ГКГ-II	CD4	?
Цитомега- ловирус	Вирус	Цитозольный	ГКГ-II	CD8	?

Роль аутоиммунных реакций в атерогенезе будет более подробно рассмотрена в главе 11.

### **Иммуные комплексы и система комплемента**

Имеются данные о том, что ИК способны связываться с C1q-рецепторами на мембране ЭК и индуцировать экспрессию КМА (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1)<sup>72</sup>, которые, как уже отмечалось, способствуют накоплению Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов в сосудистой стенке.

Кроме того, C1q-связывающие ИК могут способствовать развитию атеросклероза за счет влияния на метаболизм холестерина в сосудистой стенке. Известно, что холестерин превращается в 27-гидроксихолесте-

рин под действием фермента холестерин-27-гидролазы, который присутствует в ЭК и макрофагах. 27-гидроксихолестерин более растворим, чем ХС и, в отличие от него, может транспортироваться из сосудистой стенки в печень. Кроме того, 27-гидроксихолестерин снижает экспрессию ЛПН-рецепторов, тем самым угнетая ЛНП-рецепторный захват ЛНП, а также подавляет пролиферацию ГМК. ИК могут блокировать активность этого фермента, в результате увеличивая риск отложения холестерина в сосудистой стенке<sup>73</sup>.

ИК активируют систему комплемента с образованием анафилотоксина и других компонентов мембраноатакующего комплекса, играющих важную роль в атерогенезе<sup>74</sup>. Кроме того, в недавних исследованиях С. Виопо и соавт.<sup>75</sup> было показано, что С3-дефицитные мыши относительно устойчивы к формированию атеросклеротических бляшек.

### **Значение С-реактивного белка (СРБ)**

СРБ является классическим острофазовым белком, синтезирующимся в ответ на воспаление и повреждение тканей. По структуре СРБ относится к семейству пентраксинов и состоит из 5 идентичных негликозилированных полипептидных субъединиц с молекулярной массой 2327 Да, которые за счет нековалентных связей образуют циклическую дискообразную пентамерную структуру<sup>76</sup>. Синтез СРБ кодируется одним геном, локализующимся на хромосоме 1. В норме СРБ присутствует в сыворотке в следовых количествах (около 0,8 мкг/мл). У 90% здоровых доноров уровень СРБ не превышает 3 мкг/мл, и у 99% — он менее 10 мкг/мл. Однако на фоне воспаления концентрация СРБ может увеличиваться в 100 и более раз, удваиваясь каждые 6 часов после активации его синтеза<sup>77</sup>. Повышение концентрации СРБ обнаруживают уже через 4—6 часов после повреждения ткани, а максимальная концентрация достигается через 24—72 часа. Синтез и секреция СРБ происходит в печени и регулируется воспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином ИЛ-6, а также ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  на уровне транскрипции гена СРБ.  $T_{1/2}$  СРБ составляет примерно 19 часов и не зависит от уровня в плазме.

Данные, суммированные в *главе 11*, указывают на несомненную связь между повышением уровня СРБ, прогрессированием атеросклероза и

развитием сосудистых осложнений. Однако остается неясным, принимает ли СРБ непосредственное участие в патогенезе атеросклероза или является только неспецифическим лабораторным маркером, отражающим тяжесть атеросклероза, указывающим на наличие других факторов риска (курение, ожирение и др.), хронической инфекции, активацию синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6)<sup>77</sup>. О прямом патогенетическом значении СРБ в атерогенезе свидетельствуют следующие факты:

- СРБ обнаруживают в атеросклеротических бляшках в аорте, в интима коронарных артерий в зонах раннего атеросклеротического поражения и в сердечной мышце при остром ИМ<sup>78</sup>;
- связываясь с С1q и фактором Н, СРБ активирует систему комплемента по классическому пути<sup>79-82</sup>;
- СРБ усиливает опосредованную Т-лимфоцитами деструкцию ЭК<sup>83, 85</sup>.
- СРБ стимулирует выработку тканевого фактора моноцитами<sup>84</sup>, причем этот эффект потенцируется другими медиаторами воспаления (интерферон- $\gamma$ , липополисахарид)<sup>85</sup>;
- принимает участие в привлечении и накоплении моноцитов в зоне атеросклеротической бляшки посредством связывания со специфическими рецепторами для СРБ, экспрессирующимися на моноцитах<sup>86</sup>;
- вызывает экспрессию КМА (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) на мембране ЭК<sup>87</sup>;
- принимает участие в образовании пенистых клеток за счет усиления захвата ЛНП макрофагами<sup>88</sup>;
- снижает синтез NO<sup>89, 90</sup>;
- усиливает экспрессию ИАП-1 эндотелиальными клетками и повышает его активность<sup>91</sup>.

Совсем недавно было показано, что у трансгенных мышей с гиперэкспрессией СРБ человека наблюдается существенное увеличение частоты тромботической окклюзии сосудов<sup>92</sup>.

Все эти данные дают основание предполагать, что СРБ реализует свое патогенетическое действие в комплексе с другими медиаторами воспаления, особенно ИЛ-6, который является основным индуктором синтеза СРБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. *Терапевт. архив*, 2001; 8: 43—46.
2. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115—126.
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135—1143.
4. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 3A—6A.
5. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89: 993—997.
6. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. *Thrombosis J* 2003; 1:4.
7. Stollberger C, Finsterer J. Role of infectious and immune factors in coronary and cerebrovascular arteriosclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 207—215.
8. Zebrack JS, Anderson JL. The role in inflammation and infection in the pathogenesis and evaluation of coronary artery disease *Curr Cardiol Report* 2002; 4: 278—288.
9. Malik AB, Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation *Lab Invest* 1996; 48: 213—229.
10. Cinez DB, Pollak ES, Buck CA., et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527—3561.
11. Salogin KV, Nasonov EL, Belenkov Yu.N. The role of endothelial cell in immunopathology. *Sov Arch Int Med* 1992; 64, 1, 16—24.
12. Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 2002; 82: 521—533.
13. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001; 88: 877—887.
14. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999; 107: 85—97.
15. Taylor AN, Granger DG. Role of adhesion molecules in vascular regulation and damage. *Curr Hypertension Reports* 2000; 2: 78—83.
16. Ley K, Huo Y. VCAM-1 is critical in atherogenesis. *J Clin Invest* 2001; 1209—1210.
17. De Caterini. Endothelial dysfunction: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 9—23.
18. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation — is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1968—1971.
19. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2002; 87: 840—844.
20. Rackley CE. Endothelial dysfunction. *UpToDate* 2002; 10: 2.
21. Verma S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546—549.
22. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948—954.
23. Batnes PJ, Karin M. Nuclear factor NF- $\kappa$ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *New Engl J Med* 1997; 336: 1066—1071.
24. Baldwin ASJ. The transcription factor NF- $\kappa$ B and human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 3—6.
25. Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 307—314.
26. Collins T, Cybulsky MI. NF- $\kappa$ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 2001; 107: 255—264.
27. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs: an overview. In. *Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, clinical effects and therapeutic potential*. Ed. J. Vane, J. Botting. Kluwer Academic Publisher 1997; 1—17.
28. Davidge ST. Prostaglandin H synthase and vascular function. *Circ Res* 2001; 89: 650—660.
29. Belton O, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase isoform and atherosclerosis. *Expert reviews in molecular medicine*. <http://www.expertreviews.org/>.



30. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A<sub>2</sub>. *Science* 2002; 296: 539–541.
31. Sadoshima J. Cytokine action of angiotensin II. *Circ Res* 2000; 86: 1187–1189.
32. Brasier AR, Recinos A III, Elebsiri MS. Vascular inflammation and the rennin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257–1266.
33. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Gomez-Guerrero C, et al. Angiotensin II, the immune system and renal disease: another road for RAS? *Nephrol Dial Transplant* 2–3; 18: 1423–1426.
34. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 881–900.
35. Luft FC. Angiotensin II, the AT<sub>2</sub> receptor, and nuclear factor-κB activation. *Kidney Int* 2002; 61: 2272–2273.
36. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, et al. Angiotensin II activates nuclear transcription factor κB through AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 2000; 86: 1266–1272.
37. Wulf D. Free radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rew* 2002; 82: 47–95.
38. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003; 79: 195–200.
39. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine* (third edition), 2000; Oxford University Press.
40. Welch GN, Koscalzo J. Homocystein and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042–1050.
41. The homocystein studies collaboration. Homocystein and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015–2022.
42. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, et al. Oxidative stress and homocystein in coronary artery disease. *Clin Chemistry* 2001; 47: 887–892.
43. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocysteinemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1367–1375.
44. Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG, et al. Increased superoxide production in coronart arteries in hyperhomocysteinemia. Role of tumor necrosis factor-α, NAD(P)H oxidase, abd inducible nitric oxide synthase. *Atheroscl. Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 418–424.
45. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503–516.
46. Barter P. Effects of inflammation on high-density lipoproteins. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1062–1064.
47. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 481–488.
48. Hansen GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromm Vasc Biol* 2001; 21: 1876–1890.
49. Van der Thusen JH, Kuiper J, van Berrel TJC, Biessen EAI. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacology Rev* 2003; 55: 133–166.
50. Medzhotov R, Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338–344.
51. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphism and atherogenesis. *New Engl J Med* 2002; 347: 185–192.
52. Daugherty A, Rateri D. T lymphocytes in atherosclerosis. The Yin-Yang of Th1 and Th2 influence on lesion formation *Circ Res* 2002; 90: 1039–1040.
53. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM. Sol Sherry lecture in thrombosis. Molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 727–733.
54. Warne JP. Tumor necrosis factor α: a key regulator of adipose tissue mass *J Endocrinol* 2003; 377: 351–355.
55. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334:1717–1725.
56. Zhang M, Tracey KJ. Tumor necrosis factor. In: Thompson AW, er. *The cytokine handbook*, 3<sup>rd</sup> ed. New York. Academic press, 1998; 515–548.
57. Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primar for clinicians. Third edition. 2002; Amgen Inc. 351 p.
58. Schreyer SA, Peschon JJ, LeBoeuf RC. Accelerated atherosclerosis in mice lacking tumor

- necrosis factor receptor p55. *J Biol Chem* 1996; 271: 26174–26178.
59. Zimmerman M, Selzman C, Reznikov LL, et al. Lack of TNF- $\alpha$  attenuates intimal hyperplasia after mouse carotid artery injury. *Am J Physiol Reg Integrat Comp Physiol* 2002; 283: R505–R512.
60. Ridker PM, Rifai N, Pfefer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149–2153.
61. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albata B, et al. Tumor necrosis factor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33: 31–38.
62. Thrift AG. Association between tumor necrosis factor receptor levels and carotid atherosclerosis: is the association limited to younger individuals? *Stroke* 2002; 33: 37–38.
63. Blann AD, McCollum CN. Increased levels of tumor necrosis factor receptors in atherosclerosis: no clear relationship with levels of tumor necrosis factor. *Inflammation* 22: 483–491.
64. Chia S, Qadan M, Newton R, et al. Intra-arterial tumor necrosis factor- $\alpha$  impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arteriol Thromb Vascular Biol* 2003; 23: 659–665.
65. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184–2187.
66. Zhou X, Paulsson G, Stemme S, Hansson GK. Hypercholesterolemia is associated with a Th1/Th2 switch of the autoimmune response in atherosclerotic apo E-knockout mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 1717–1725.
67. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, Staels B, Duverger N, Scherman D, Tedgui A. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 85: 17–24.
68. Terkeltaub R, Boisvert WA, Curtiss LK. Chemokines and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 397–405.
69. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circulation Res* 2001; 89: 1092–1103.
70. Andre P, Nannizzi-Alaimp L, Prasard SK, Philips DR. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 896–899.
71. Vaarala O. Immunology of atherosclerosis. In *Vascular manifestations of systemic autoimmune disease*. Ed, RA Asherson, R Cervera. *CRC* 2002; 61–70.
72. Lozarda C, Levine RI, Hui M, et al. Identification on C1q as the heart-stable serum cofactor required for immune complexes to stimulate endothelial expression of the adhesion molecules E-selectin and intercellular and vascular cell adhesion molecules I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8378–8382.
73. Reiss AB, Malhotra S, Javitt NB, et al. Occupancy of C1q receptors on endothelial cells by immune complexes down-regulates mRNA for sterol 27-hydroxylase; the major mediator of extra-hepatic cholesterol metabolism. *Arthritis Rheum* 1998; (Suppl 9): A281.
74. Niculescu F, Rus HG, Vlaicu R. Activation of the human terminal complement pathway in atherosclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 45: 147–155.
75. Buono C, Come CE, Witztum JL, et al. Influence of C3 deficiency on atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 3025–3031.
76. Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 54–64.
77. Pypes MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–1812.
78. Reynolds GD, Vance RP. C-reactive protein immunohistologically localisation in normal and atherosclerotic human aorta. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 265–269.
79. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer D, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1386–1393.
80. Lagrand WK, Niessen HWM., Wolbink G-J, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human heart during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97–103.

81. Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, et al. CRP-mediated activation of complement in vitro. *J Immunol* 1996; 157: 473–470.
82. Mold C, Gerwuz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999; 42: 23–30.
83. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 105: 570–575.
84. Cermak J, Key N, Bach R, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocyte to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513–520.
85. Nakagomi A, Freedman SB, Gecky CL. Interferon- $\gamma$  and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein. Relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation* 2000; 101: 1785–1791.
86. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in the atherogenesis. *Arterioscl. Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2094–2099.
87. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.
88. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1194–1197.
89. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913–919.
90. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439–1441.
91. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implication for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
92. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein transgenic mice. *Circulation* 2003; 108: 512.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

В основе сосудистой патологии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации — от капилляров до крупных сосудов (включая аорту). Поэтому спектр клинических проявлений АФС чрезвычайно разнообразен<sup>1-6</sup>. В картине АФС могут преобладать венозные тромбозы или инсульты; акушерская патология, тромбоцитопения<sup>7</sup> или острая рецидивирующая коагулопатия и васкулопатия, сходная по течению с ДВС-синдромом или гемолитико-уремическим синдромом и получившая название "катастрофического" АФС<sup>8</sup>.

Самыми частыми и характерными проявлениями АФС являются венозные и/или артериальные тромбозы (развиваются примерно у трети пациентов, в сыворотке которых выявлены аФЛ)<sup>9</sup> и акушерская патология. Это нашло свое отражение в международных предварительных классификационных критериях АФС (*глава 9*).

Хотя характеристике клинических проявлений АФС посвящено очень большое число исследований, истинная их распространенность до последнего времени оставалась неизвестной. Это было в первую очередь связано с относительно небольшим числом наблюдений в каждом клиническом центре. Кроме того, оставалось неясным, влияют ли на спектр

клинических проявлений АФС такие факторы, как наличие сопутствующей патологии (например СКВ), пол, возраст больных и др.<sup>10, 11</sup>. В связи с этим особый интерес представляют материалы международного многоцентрового исследования (Euro-Phospholipid Project), в котором участвовала 1000 пациентов с достоверным диагнозом АФС в 20 ведущих клинических центрах Европы<sup>12</sup>. При описании спектра клинических проявлений АФС мы учитываем данные этого исследования (*таблицы 7.1 и 7.2*) и наш собственный клинический опыт.

Как и другие аутоиммунные ревматические болезни, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1). Это заболевание обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составило 7,5:1, а при первичном АФС оно было 3,5:1. Первичный и вторичный АФС обнаруживают почти с одинаковой частотой: у 53,1% обследованных был выявлен первичный АФС, у 46,9% — вторичный.

**Таблица 7.1. Первые клинические проявления АФС у 1000 пациентов<sup>12</sup>**

<b>Проявления</b>	<b>Частота (%)</b>
Тромбоз глубоких вен	317 (31,7%)
Тромбоцитопения (<100 000/ мкл)	219 (21,9%)
Сетчатое ливедо	204 (20,4%)
Инсульт	131 (13,1%)
Тромбофлебит подкожных вен	91 (9,1%)
Тромбоэмболия легочных сосудов	90 (9%)
Спонтанные аборт	83 (8,3%)
Транзиторные ишемические атаки	70 (7%)
Гемолитическая анемия	66 (6,6%)
Язвы кожи	39 (3,9%)
Эпи-синдром	34 (3,4%)
Псевдоваскулитное поражение кожи	26 (2,6%)
Инфаркт миокарда	28 (2,8%)
Потеря зрения	28 (2,8%)
Гангрена пальцев рук и ног	19 (1,9%)

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

**Таблица 7.2. Основные клинические проявления АФС\*<sup>12</sup>****Частота более 30%**

- Тромбоз глубоких вен конечностей
- Спонтанные абортс на ранних сроках беременности
- Тромбоцитопения

**Частота более 20%**

- Сетчатое ливедо
- Мигрень
- Инсульт

**Частота более 10%**

- Тромбоземболия легочных артерий
- Транзиторные ишемические атаки
- Спонтанные абортс на поздних сроках беременности
- Утолщение/дисфункция клапанов сердца
- Гемолитическая анемия

**Частота более 1%**

- Преэклампсия
- Эпи-синдром
- Язвы ног
- Преходящая слепота (amaurosis fugax)
- Инфаркт миокарда
- Эклампсия
- Тромбоз артерий нижних конечностей
- Тромбоз вен верхних конечностей
- Тромбоз артерий верхних конечностей
- Псевдоваскулитные поражения
- Гангрена пальцев рук и ног
- Кардиомиопатия
- Стенокардия
- Вегетации на клапанах
- Поражение почек\*\*

- Мультиинфарктная деменция

- Некрозы кожи

- Аvascularный некроз костей

- Легочная гипертензия

- Тромбоз подключичной вены

- Острая энцефалопатия

- Рестенозы после АКШ

- Поражение ЖКТ\*\*\*

- Тромбоз артерий сетчатки

- Инфаркт селезенки

- Легочный микротромбоз

- Нейропатия зрительного нерва

#### **Частота менее 1%**

- Транзиторная амнезия

- Тромбоз мозговых вен

- Церебральная атаксия

- Внутрисердечный тромбоз

- Инфаркт поджелудочной железы

- Синдром Аддисона

- Поражение печени\*\*\*\*

- Тромбоз вен сетчатки

- Кровоизлияния в ногтевое ложе

- Послеродовой кардиопульмональный синдром

- Другие типы поражения легких\*\*\*\*\*

\* Симптомы расположены по частоте

\*\* Тромбоз клубочков, инфаркт почек, тромбоз почечных артерий, тромбоз почечных вен

\*\*\* Ишемия пищевода и кишечника

\*\*\*\* Синдром Бадда-Киари, тромбоз мелких почечных вен

\*\*\*\*\* Острый респираторный дистресс-синдром взрослых, легочные геморрагии, тромбоз легочной артерии

Сходные данные о частоте и спектре клинических проявлений АФС получены и нами — в результате длительного наблюдения 189 пациентов (таблица 7.3).

**Таблица 7.3. Клинические признаки АФС у 189 пациентов (собственные данные)**

<b>Признаки</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Тромбозы	161	85,2
• Артериальные	29	15,3
• Венозные	61	32,3
• Артериальные и венозные	71	37,6
Спонтанные аборт* <sup>*</sup>	115/81	70,4
Тромбоцитопения	98	51,6
Сетчатое ливедо	110	58,2
Поражение клапанов сердца	48	25,4
Хорееформные гиперкинезы	33	17,5
Эпи-синдром	48	25,4
Поперечный миелит	7	3,7
Мигрень	167	88,4
Асептические некрозы костей	19	10,1

\* Спонтанные аборт: в числителе — число женщин со спонтанными абортами в анамнезе; в знаменателе — число женщин, имевших беременности на фоне заболевания

## **Венозные тромбозы**

Венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей — наиболее частое проявление АФС, в том числе в дебюте заболевания. В общей популяции аФЛ выявляются примерно у 10% пациентов с венозными тромбозами (*глава 1*). При АФС частота венозных тромбозов колеблется от 29 до 55% в течение 6 лет наблюдения<sup>13-15</sup>. У половины больных развиваются тромбозы легочных артерий<sup>13-15</sup>.

Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко — в печеночных, портальных, поверхностных венах и др. Характерны повторные эмболии легочных артерий из глубоких вен нижних конечностей. Иногда это приводит к развитию легочной гипертензии. АФС (чаще при первичном, чем вторичном) — вторая по частоте причина синдрома Бадда-Киари. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к надпочечниковой недостаточности.



## Артериальные тромбозы

Артериальные тромбозы в целом встречаются реже, чем венозные. Они проявляются ишемией и/или инфарктами мозга, коронарных артерий, нарушениями периферического кровообращения. Наиболее частой локализацией тромбоза (в 50% случаев) являются мозговые, реже коронарные артерии. К редким проявлениям АФС относится тромбоз крупных артерий<sup>16-19</sup>, а также восходящего отдела аорты (с развитием синдрома дуги аорты) и брюшной аорты<sup>20-23</sup>.

## Рецидивы тромбозов

Характерной особенностью АФС является высокий риск рецидивирования венозных и артериальных тромбозов. При этом у больных с первым тромбозом в артериальном русле повторные тромбозы также чаще развиваются в артериях. Если же первым тромбозом был венозный, то повторные тромбозы, как правило, происходят в венозном русле<sup>24</sup>. В исследовании S. Schulman и соавт.<sup>25</sup>, которые наблюдали 412 пациентов с первым эпизодом венозного тромбоза, было установлено, что повторные тромбозы развивались в два раза чаще у лиц с позитивными результатами определения аКЛ (в 29% случаев), по сравнению с аКЛ-негативными пациентами (14%). По данным проспективного исследования, включавшего 360 пациентов с АФС, за 4 года повторные тромбозы развились у 39 (9%) больных<sup>24</sup>. По данным S.R. Levine и соавт.<sup>26</sup>, наблюдавших 81 пациента с АФС, повторный ишемический инсульт отмечен у 31% пациентов. У пациентов с высоким уровнем IgG аКЛ в сыворотке (>100 GPL) повторные нарушения мозгового кровообращения развивались в более ранние сроки, чем у пациентов с низким уровнем аФЛ.

## Поражение ЦНС

Наличие в крови аФЛ связано с чрезвычайно широким спектром патологии центральной и периферической нервной системы. Поражение нервной системы относится к наиболее частым и тяжелым (потенциально смертельным) проявлениям АФС и включает<sup>6, 27, 28</sup>:

- транзиторные ишемические атаки;
- ишемический инсульт;

- острую ишемическую энцефалопатию;
- тромбоз мозговых вен;
- эпи-синдром;
- мигрень;
- хорею;
- рассеянный склероз;
- поперечный миелит;
- идиопатическую внутричерепную гипертензию;
- другие неврологические синдромы;
- нейросенсорную тугоухость;
- синдром Гийена-Барре;
- транзиторную общую амнезию;
- глазные синдромы;
- паркинсонический гипертонус;
- когнитивные нарушения;
- деменцию;
- другие психиатрические заболевания;
- депрессию;
- психоз.

Более подробно проблемы неврологических нарушений при АФС рассмотрены в монографии Л.А. Калашниковой<sup>6</sup>.

Инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА) — вторые по частоте после венозных тромбозов клинические проявления АФС<sup>29, 30</sup>.

Ведущей причиной поражения ЦНС является тромбоз мозговых артерий, который приводит к ишемии мозга, однако выделяют ряд неврологических и нейропсихических проявлений, связанных с другими механизмами. Например, у пациентов с хореей очаговые изменения при КТ мозга не выявляются<sup>31, 32</sup>.

## Инсульт

Эпизоды ишемии мозга (обычно очаговой) могут быть транзиторными и проходящими. Их рецидивирование ведет к мультиинфарктной деменции. Клинически ТИА проявляются потерей зрения<sup>33</sup>, транзиторны-

ми парестезиями<sup>34</sup>, двигательной слабостью, головокружением, транзиторной общей амнезией<sup>35</sup> и нередко за много недель и даже месяцев предшествуют инсульту.

Ишемический инсульт может быть изолированным, но чаще множественным и рецидивирующим<sup>36</sup>. Чаще в процесс вовлекается средняя мозговая артерия, однако описано поражение любых сосудов мозга<sup>37</sup>.

Мультиинфарктная деменция проявляется когнитивными нарушениями, снижением способности к концентрации внимания и памяти и другими неспецифичными для АФС симптомами. Поэтому ее нередко трудно дифференцировать от болезни Альцгеймера, сенильной деменции, метаболического (или токсического) поражения мозга.

Иногда ишемия мозга связана с тромбоэмболией, источником которой служат клапаны и полости сердца или внутренняя сонная артерия. В целом частота ишемического инсульта выше у пациентов с поражением клапанов сердца (особенно левых отделов)<sup>38-40</sup>.

При МРТ мозга у пациентов с АФС-ассоциированным ишемическим инсультом обычно выявляют кортикальные дефекты, соответствующие поражению крупных артерий. Реже обнаруживают небольшие очаги повышенной плотности в белом веществе мозга, связанные с поражением мелких артерий. Следует, однако, подчеркнуть, что эти изменения не являются специфичными для АФС. Их иногда трудно дифференцировать от проявлений рассеянного склероза. Поэтому можно предположить, что в основе этих изменений лежит не тромбоз мелких сосудов, а демиелинизация<sup>41</sup>.

### Эпи-синдром

Связь между аФЛ и развитием эпи-синдрома описана очень многими авторами<sup>42-45</sup>. Развитие эпи-синдрома коррелирует с титрами IgG аКЛ (но не IgM). По данным Н.Н. Лион<sup>45</sup>, который обследовал 252 пациента с СКВ, относительный риск развития эпи-синдрома у пациентов с высокими титрами аКЛ составил 3,7. Это дает основание рассматривать эпи-синдром как ведущее нейропсихическое проявление АФС при СКВ.

Хотя, в принципе, синтез аФЛ может быть связан с приемом противоэпилептических препаратов, D. Verrot и соавт.<sup>46</sup> обследовали 163 пациен-

та с эпилепсией и выявили аФЛ у 20% — независимо от типа эпилепсии и приема противоэпилептических препаратов. В исследовании J.T. Peltola и соавт.<sup>47</sup> установлено, что частота обнаружения IgG аКЛ выше у пациентов с впервые развившейся эпилепсией (21%) по сравнению с пациентами без эпилепсии (7%). А у пациентов с локализованной формой эпилепсии IgG аКЛ выявляли чаще (в 17% случаев), чем при генерализованной эпилепсии (8%). Примечательно, что уровень IgM аКЛ тоже был существенно выше у пациентов с различными вариантами судорожного синдрома (60% — при локализованной, 42% — при генерализованной и 33% — при впервые выявленной эпилепсии), по сравнению с контрольной группой (7%).

### Головные боли

Головные боли традиционно рассматриваются как одно из наиболее частых клинических проявлений АФС. При АФС характер головных болей варьирует от классических интермиттирующих мигренозных болей до постоянных невыносимых болей. Однако данные, касающиеся связи между болями и аФЛ, в популяции противоречивы<sup>14, 48, 49</sup>. Это связано с тем, что мигренозные боли чрезвычайно широко распространены, а аФЛ обнаруживают достаточно редко. Головные боли не всегда носят истинно "мигренозный" характер и могут предшествовать развитию ТИА или инсульта<sup>50</sup>. Полагают, что аФЛ в большей степени связано с "мигреноподобными" проявлениями, чем с истинной "мигренозной" головной болью<sup>51-53</sup>. По данным G. Sanna и соавт.<sup>54</sup>, аФЛ (особенно IgG аКЛ) ассоциируются с хроническими головными болями при СКВ, но не с каким-либо определенным типом головной боли или мигренью.

### Когнитивная дисфункция

Когнитивные нарушения варьируют от минимального когнитивного дефицита до тяжелой мультиинфарктной деменции. Самая частая жалоба пациентов — нарушение памяти, трудность концентрации внимания. Распознавание "скрытых" форм когнитивной дисфункции во многом связано с широким применением нейрофизиологических опросников в процессе обследования пациентов с СКВ. Связь между когнитивной дис-

функцией и аФЛ доказана в процессе многочисленных исследований<sup>55, 56</sup>, в том числе проспективных<sup>57, 58</sup>. По данным S.D. Denburg и соавт.<sup>56</sup>, когнитивная дисфункция встречается у ВА-позитивных пациентов в 2—3 раза чаще, чем у ВА-негативных. По данным S. Menon и соавт.<sup>58</sup>, которые длительно наблюдали 45 пациентов с СКВ, стойкое увеличение концентрации IgG аКЛ (в течение 2—3 лет наблюдения) ассоциируется со значительным нарушением когнитивной функции. В своем 5-летнем проспективном исследовании J.G. Hanly и соавт.<sup>57</sup> проанализировали связь между когнитивной функцией и аКЛ. Оказалось, что у пациентов со стойким увеличением уровня IgG аКЛ наблюдается замедление психомоторных реакций. При этом не было обнаружено связи между отрицательной динамикой когнитивной функции и уровнем антител к ДНК. Следовательно, нарушение когнитивной функции развивается независимо от активности СКВ.

### Деменция

При хроническом мультифокальном поражении мозга, связанном с рецидивированием нарушений мозгового кровообращения, нередко развивается мультиинфарктная деменция<sup>59-61</sup>. Деменция обычно проявляется потерей когнитивных функций, снижением способности выполнять повседневную работу, нарушением способности к концентрации, ослаблением памяти и др. Мультиинфарктную деменцию при АФС практически невозможно дифференцировать от болезни Альцгеймера, сенильной деменции, метаболического/токсического поражения мозга. При морфологическом исследовании ткани мозга обнаруживается тромботическая окклюзия сосудов, выраженная гиперплазия эндотелия артериол. Это свидетельствует не о воспалительном характере васкулопатии, а о ее связи с тромбозом мелких сосудов<sup>62</sup>. Описан пациент (мужчина 55 лет) с АФС, страдающий прогрессирующей деменцией. При изучении метаболизма глюкозы и кровотока с помощью ПЭТ у этого больного было выявлено диффузное нарушение утилизации глюкозы в коре головного мозга в сочетании с нарушениями артериальной перфузии, а при МРТ были обнаружены атрофия мозга и умеренное количество участков с повышенной интенсивностью сигнала в белом веществе мозга. Эти данные

свидетельствуют о том, что АФС-ассоциированная деменция сопровождается потерей нейронов в коре головного мозга, которая преимущественно связана с тромбозом мелких сосудов.

### Другие психиатрические нарушения

При АФС описано развитие психозов и депрессии. Однако обнаружение аФЛ может быть во многом связано с лекарственными аутоиммунными реакциями на прием нейролептиков.

### Хорея

Хорея — хорошо известное проявление СКВ, встречающееся примерно у 1—3% пациентов.

Имеются данные о том, что хорея значительно чаще развивается при СКВ с АФС, чем без АФС<sup>63-65</sup>. По данным литературы, из 50 пациентов с хореей и АФС<sup>66</sup> у 58% была "классическая" СКВ, у 12% — "волчаночно-подобный" синдром и у 30% — первичный АФС. У 20% больных хорея развилась сразу после начала приема эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов. У большинства пациентов (66%) был только один эпизод хореи, двусторонняя хорея отмечена у 55% больных. При КТ признаки перенесенного мозгового инсульта были выявлены только в 35% случаев.

### Рассеянный склероз

В рамках АФС описано развитие симптомокомплекса, напоминающего рассеянный склероз<sup>41, 67, 72</sup>. Однако данные о связи аФЛ и рассеянного склероза неоднозначны. Рассеянный склероз — аутоиммунное заболевание, при котором нередко обнаруживают увеличение титров АНФ и аФЛ<sup>68</sup>. По данным D. Karussis и соавт.<sup>69</sup>, у 100 пациентов с "атипичными" проявлениями рассеянного склероза отмечена необычно высокая частота обнаружения аФЛ. У подавляющего большинства аФЛ-позитивных пациентов наблюдался довольно стереотипный набор клинических проявлений, включающий прогрессирующую миелопатию, спинально-мозговые симптомы и оптический нейромиеелит, головные боли. Недавно M.J. Cuadrado и соавт.<sup>41</sup> проанализировали результаты клинического и инструментального обследования 27 пациентов с предполагаемым диа-

гнозом "рассеянный склероз". Оказалось, что у 8 пациентов имел место первичный АФС, а у 6 — вторичный АФС (в сочетании с СКВ). Пациенты с АФС и рассеянным склерозом достоверно не различались по лабораторным показателям и данным МРТ. Примечательно, что у пациентов с первичным АФС наблюдалась очень хорошая положительная динамика неврологических нарушений на фоне антикоагулянтной терапии, а при вторичном АФС эффект был не столь значительным. Таким образом, неврологические проявления АФС могут практически не отличаться от таковых при рассеянном склерозе. На основании этих результатов определение аФЛ было рекомендовано всем пациентам с подозрением на рассеянный склероз, однако в другом исследовании было показано, что аФЛ (аКЛ и/или  $\alpha\beta_2$ -ГП-I) обнаруживают у трети пациентов с предполагаемым диагнозом "рассеянный склероз"<sup>70</sup>. При этом частота аФЛ при рассеянном склерозе была существенно выше, чем у пациентов с идиопатическим ишемическим инсультом, при котором, как уже отмечалось, также нередко обнаруживают аФЛ. Не отмечено связи между аФЛ и какими-либо особенностями клинической картины рассеянного склероза. Это позволило сделать вывод, что определение аФЛ не подходит для дифференциальной диагностики АФС и рассеянного склероза. Сходные выводы сделали J. Sastre-Garriga и соавт.<sup>71</sup>, которые, обследовав 259 пациентов с рассеянным склерозом и 51 здоровых доноров, обнаружили аФЛ (аКЛ,  $\alpha\beta_2$ -ГП-I или аПТ) в 6 случаях. Какие-либо отличия между аФЛ-позитивными и аФЛ-негативными больными не выявлены. По мнению авторов, определять аФЛ целесообразно только при наличии клинических симптомов, позволяющих заподозрить АФС, но не в общей популяции пациентов с рассеянным склерозом. Тем не менее, по мнению G. Sanna и соавт.<sup>27</sup>, некоторым пациентам с АФС ставится неправильный диагноз "рассеянный склероз", что может неблагоприятно влиять на выбор терапии, а следовательно, и на прогноз болезни. Такие признаки, как острое начало, быстрая динамика симптомов (особенно потеря зрения), атипичные неврологические нарушения (головные боли, эпи-припадки) должны заставить предположить АФС. Таким образом, в определенной группе пациентов с рассеянным склерозом, по крайней мере у лиц с атипичным его течением, следует определять в крови аФЛ.

## Поперечный миелит

Ассоциация между аФЛ и поперечным миелитом описана очень многими авторами<sup>73-75</sup>. По данным С. Lavallo и соавт.<sup>73</sup>, аФЛ были обнаружены у 10 из 12 пациентов с СКВ, у которых развился поперечный миелит, а у двух — имела место ЛПРВ.

## Идиопатическая внутричерепная гипертензия

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (син. pseudotumor cerebri) характеризуется повышением внутричерепного давления, которое не обусловлено сдавлением опухолью, нарушениями оттока спинномозговой жидкости или очаговыми изменениями мозга. Термин "идиопатическая" подчеркивает необходимость исключения внутричерепного тромбоза венозных синусов. Идиопатическое внутричерепное кровоизлияние нередко связано с аФЛ; в частности, оно может быть первым проявлением АФС. Истинная его распространенность неизвестна. J. Sussman и соавт.<sup>76</sup> обнаружили аФЛ у 11 (29%) из 38 пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией, однако только у 4 пациентов не было других проявлений АФС или тромбоза синусов. R.R. Leker и соавт.<sup>77</sup> обнаружили аКЛ у 6 (43%) из 14 пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией, однако связи между клиническими проявлениями и наличием аФЛ не отмечено. В ретроспективном исследовании А. Kesler и соавт.<sup>78</sup> обнаружили более низкую частоту аФЛ (8,1%) при идиопатической внутричерепной гипертензии, чем в других исследованиях.

## Нейросенсорная тугоухость

Связь нейросенсорной тугоухости с АФС подтверждена во многих исследованиях<sup>79-82</sup>. E. Toubi и соавт.<sup>81</sup> обследовали 30 пациентов, у 11 из которых внезапно развилась глухота, а у 19 — прогрессирующая нейросенсорная тугоухость. АФЛ были обнаружены у 27% пациентов в низком или умеренном титре. Высказано предположение о патогенетическом значении аФЛ, по крайней мере у некоторых больных, и о необходимости проведения антикоагулянтной терапии. По данным M. Naarendorp и соавт.<sup>82</sup>, нейросенсорная тугоухость может быть первым проявлением АФС.



## Синдром Гийена—Барре

Синдром Гийена—Барре — проходящее неврологическое заболевание, характеризующееся воспалительной демиелинизацией периферических нервов, которая в ряде случаев может быть связана с синтезом аФЛ<sup>45, 83, 84</sup>.

## Транзиторная общая амнезия

Этот синдром, проявляющийся внезапной необъяснимой потерей кратковременной памяти, также может быть связан с аФЛ<sup>85</sup>.

## Нарушение зрения

Вено-окклюзивное заболевание глаз нередко наблюдается у пациентов с АФС<sup>86</sup>. Одной из форм этой патологии является проходящая потеря зрения (*amaurosis fugax*). Другое проявление АФС — нейропатия зрительного нерва — относится к числу самых частых причин слепоты при АФС. Она нередко может быть двусторонней и сочетаться с поперечным миелитом<sup>87, 88</sup> (синдром Девика). Примечательно, что при СКВ чаще наблюдается двусторонняя нейропатия, а при АФС — односторонняя<sup>89, 90</sup>.

## Паркинсонический гипертонус

При АФС развивается очень редко. Имеются лишь отдельные клинические наблюдения ассоциации аФЛ и этой патологии<sup>91</sup>.

## Поражение сердечно-сосудистой системы

Поражение сердца занимает особенно важное место в спектре проявлений АФС и характеризуется разнообразными формами патологии<sup>38-40, 92, 93</sup>:

- Инфаркт миокарда:
  - тромбоз крупных ветвей коронарных артерий;
  - множественный интрамиокардиальный тромбоз;
  - рестеноз после аортокоронарного шунтирования;
  - рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

- Поражение клапанов сердца:
  - псевдоинфекционный эндокардит с вегетациями;
  - недостаточность и/или стеноз митрального, аортального и/или трехстворчатого клапанов;
  - утолщение, фиброз и кальциноз створок клапанов.
- Поражение миокарда (хроническая ишемическая кардиомиопатия).
- Внутрисердечный тромбоз.
- Артериальная гипертония.
- Легочная гипертензия.
- Синдром дуги аорты?
- Атеросклероз и дислипидемия (*глава 12*).

### Тромбоз коронарных артерий

Тромбоз коронарных артерий является одним из возможных проявлений артериального тромбоза у больных с аФЛ в крови в популяции. ИМ развивается приблизительно у 5% аФЛ-положительных больных (*глава 1*). R.A. Asherson и соавт.<sup>94</sup> описали 13 больных с АФС (преимущественно женщин), перенесших ИМ; у 6 из них была СКВ, у остальных — первичный АФС. ИМ развился в молодом возрасте (до 30 лет), при отсутствии в анамнезе известных факторов риска ИБС. У всех больных отмечены различные клинические проявления АФС, например, тромбоз периферических сосудов, тромбоцитопения и неврологические нарушения. Мы обнаружили признаки ИБС у 6 из 20 больных АФС (у 4 со вторичным АФС и у двух — с первичным АФС), причем у 4 — имелись клинические и ЭКГ-признаки перенесенного ранее ИМ<sup>95</sup>. В другом нашем исследовании ИМ наблюдался у 4 (7%) из 56 пациентов с первичным АФС и у 3 (3%) из 88 пациентов со вторичным АФС<sup>17</sup>.

Другая форма коронарной патологии у больных АФС связана с развитием мультиорганного микротромбоза, затрагивающего систему коронарной микроциркуляции при отсутствии признаков воспалительного или атеросклеротического поражения крупных ветвей коронарных артерий ("тромботическая микроваскулопатия"), ведущая к развитию острой<sup>96-98</sup> сердечной недостаточности или хронической кардиомиопатии<sup>99-101</sup>, характеризующейся регионарными нарушениями желудочковой сократимости или диастолической дисфункцией.

## Внутрисердечный тромбоз

Описаны пациенты с внутрижелудочковым тромбозом<sup>102-108</sup>, напоминающим миксому предсердия, и с "цианотическим" врожденным пороком сердца в сочетании с аФЛ и тромбоцитопенией<sup>109</sup>.

## Поражение клапанов сердца

Поражение клапанов сердца выявляют почти у 30—80% больных СКВ с АФС и при первичном АФС<sup>38-40, 99, 100, 110-117</sup>. Например, по данным М. Нойнк и соавт.<sup>111</sup>, которые проанализировали результаты 4 наиболее обширных трансторакальных эхокардиографических исследований (168 пациентов с первичным АФС), поражение клапанов сердца выявлялось у 32—38% пациентов, в то время как в контрольной группе — только у 0—5%. При АФС наиболее часто поражаются левые отделы сердца, в первую очередь митральный клапан. В другом исследовании при использовании транзэзофагальной эхокардиографии поражение клапанов было обнаружено у 33 (82%) из 40 пациентов с первичным АФС<sup>112</sup>. При этом наиболее часто выявлялось утолщение створок митрального клапана (63%), которое у 32% пациентов сочеталось с утолщением створок аортального клапана, и у 8% — трикуспидального. Установлено также, что увеличение уровня IgG аКЛ более 40 GPL являлось фактором риска тромбоэмболических осложнений и наблюдалось у 25% пациентов. Установлено, что обнаружение аФЛ позволяет прогнозировать поражение клапанов у больных СКВ с чувствительностью и специфичностью соответственно 78% и 74%. Важно, что при СКВ вовлечение в процесс клапанного аппарата сердца ассоциируется только с наличием аФЛ, но не других серологических маркеров болезни (антител к ДНК, Sm, SS-A, SS-B, RNP-антигенам). Представляет интерес тот факт, что изменения клапанов сердца у больных АФС чаще сочетаются с развитием артериальных тромбозов по сравнению с венозными тромбозами и акушерской патологией.

Несмотря на очень высокую частоту поражения клапанного аппарата сердца при АФС, клинически значимая патология, ведущая к сердечной недостаточности и требующая оперативного лечения, наблюдается редко (у 5% пациентов)<sup>40</sup>. Среди 39 пациентов с первичным АФС, которые наблюдались в течение 10 лет, у 13% потребовалось проведение протезиро-

вания клапанов, а у 5% отмечена инвалидизация в результате сердечной недостаточности.

Наши результаты<sup>17</sup>, касающиеся поражения клапанов сердца у 144 пациентов с АФС, представлены в *таблице 7.4* и в целом соответствуют данным, приведенным в литературе.

**Таблица 7.4. Поражение клапанов сердца при АФС<sup>17</sup>**

<b>Вид поражения клапана</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Митральный клапан</b>		
• Утолщение створок	47	32,6
• Регургитация 1, 2, 3-й степени	26/41/7	18/28,5/4/9
• Утолщение + регургитация	36	25
• Стеноз	3	2,1
• ПМС	15	44
<b>Аортальный клапан</b>		
• Утолщение створок	18	12,5
• Регургитация 1, 2, 3-й степени	4/11/3	3,5/7,6/2,1
• Утолщение + регургитация	12	8,3
• Стеноз		
<b>Трехстворчатый клапан</b>		
• Утолщение створок	5	3,5
• Регургитация 1, 2, 3-й степени	35/19/2	24,3/13,2/1,4
• Утолщение + регургитация	5	3,5
• Стеноз		
<b>Всего с пороками</b>	<b>48</b>	<b>33,3</b>

У 8 больных с АФС и пороками сердца в процессе динамического наблюдения развились повторные тромботические осложнения, а именно нарушение мозгового кровообращения — у 6 пациентов, тромбоз сетчатки — у 2 пациентов.

В настоящее время на основании анализа результатов многочисленных исследований предлагается включить поражение клапанов

сердца (утолщение и вегетации) в число диагностических критериев АФС<sup>118</sup>.

### Артериальная гипертензия

Частым осложнением АФС является артериальная гипертензия. Она бывает лабильной, нередко сочетается с сетчатым ливедо и поражением церебральных артерий в рамках синдрома Снеддона, но также может быть стабильной, злокачественной, приводящей к гипертонической энцефалопатии. Развитие артериальной гипертензии при АФС может быть связано со многими причинами, в том числе с тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты ("псевдокоарктация") или клубочков почки<sup>119</sup>. Имеются данные о высокой частоте стеноза почечных артерий (26%) у пациентов молодого возраста (<50 лет) с АФС и артериальной гипертензией<sup>120</sup>. При изучении большой группы пациентов (n=600) с АФС было установлено, что распространенность артериальной гипертензии при АФС составляет 29%, причем у 86% больных имелось сетчатое ливедо. Примечательно, что артериальная гипертензия чаще выявлялась при первичном (44%), чем при вторичном АФС (27%)<sup>121</sup>. М.А. Васон и соавт.<sup>122</sup> обнаружили артериальную гипертензию у трети пациентов с первичным АФС.

### Поражение почек

Поражение почек отмечают примерно у 25% пациентов с первичным АФС<sup>123-137</sup>. При СКВ поражение почек может быть обусловлено как АФС, так и волчаночным нефритом.

Проявления патологии почек при АФС весьма разнообразны. У большинства пациентов наблюдается только бессимптомная умеренная протеинурия (<2 г/с), без нарушения функции почек, но у других может развиваться острая или подострая почечная недостаточность с выраженной протеинурией (вплоть до нефротического синдрома), активным мочевым осадком и артериальной гипертензией<sup>126, 130</sup>. При СКВ поражение почек может быть связано как с микротромбозом, так и с иммунокомплексным поражением клубочков, однако изолированный микроангиотромбоз встречается сравнительно редко. По данным биопсии почек, микротром-

боз клубочков является ведущим морфологическим проявлением поражения почек только у 10% пациентов с СКВ<sup>133</sup>. Недавно Е. Daugas и соавт.<sup>137</sup> представили данные, касающиеся морфологических исследований биоптатов почек у 114 больных СКВ. Установлено, что наличие тромбов в клубочках ассоциируется с увеличением концентрации креатинина, развитием артериальной гипертензии и коррелирует с обнаружением ВА, но не аКЛ. В целом у пациентов с АФС поражение почек чаще проявляется артериальной гипертензией и умеренной почечной недостаточностью, в то время как при СКВ без АФС — нефротическим синдромом. Развитие терминальной почечной недостаточности значительно чаще наблюдается при СКВ, чем при первичном или вторичном АФС<sup>150</sup>.

Тромбоз почечных артерий может приводить к инфаркту почек, который проявляется односторонними или двусторонними болями в пояснице, гематурией, нарушением функции почек, высокой артериальной гипертензией<sup>123, 138-150</sup>. Напротив, тромбоз почечных вен обычно протекает бессимптомно и только иногда сопровождается выраженными болями и нарушением функции почек. Описано развитие тромбоза венозного почечного шунта у пациента с ВА<sup>142</sup>.

аФЛ обнаруживают примерно у трети пациентов, находящихся на программном гемодиализе. При этом увеличивается частота развития тромботических осложнений, в первую очередь тромбоза артериовенозного шунта<sup>124, 143-146</sup>. Примечательно, что у пациентов с аФЛ окклюзия шунта развивается значительно быстрее, чем у пациентов без аФЛ, а лечение варфарином замедляет развитие этого осложнения. Наличие аФЛ у пациентов, находящихся на гемодиализе, не зависит от пола, возраста и длительности диализа. У пациентов с ХПН, которым гемодиализ не проводится, или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, увеличения уровня аФЛ не наблюдается<sup>147, 148</sup>.

Увеличение уровня аФЛ обнаружено у пациентов после трансплантации почки. По данным D. Ducloux и соавт.<sup>148</sup>, которые обследовали 178 пациентов с трансплантированной почкой, антитела к ФЛ выявлены у 28% больных. У пациентов с аФЛ частота артериальных и венозных тромбозов была значительно выше, чем у пациентов без аФЛ (соответственно 18 и 6%,  $p < 0,001$ ; 8 и 2%,  $p < 0,001$ ). По данным J.H. Stone и соавт.<sup>149</sup>,

тромбозы отмечены у 86% пациентов с аФЛ и только у 8% пациентов без аФЛ ( $p < 0,0001$ ).

### Поражение легких

В рамках АФС описаны следующие формы легочной патологии<sup>151</sup>:

- Эмболия и инфаркт легких наблюдаются примерно у трети пациентов с рецидивирующим тромбозом глубоких вен голени<sup>152, 160</sup> и нередко приводят к легочной гипертензии, а затем правожелудочковой недостаточности<sup>153, 154</sup>. Иногда легочная гипертензия сочетается с изолированной недостаточностью трехстворчатого клапана<sup>161</sup>.
- Острый респираторный дистресс-синдром взрослых<sup>155</sup>.
- Внутривнеолярные легочные кровоизлияния<sup>156, 165-16</sup>.
- Тромбоз крупных и мелких легочных сосудов<sup>157, 158</sup>.
- Фиброзирующий альвеолит<sup>159, 168</sup>.
- Послеродовый кардиопульмональный синдром, характеризующийся высокой лихорадкой, плевритом, одышкой и легочными инфильтратами<sup>168</sup>.
- Рефрактерная невоспалительная легочная васкулопатия<sup>169, 170</sup>.

Основное легочное проявление АФС — легочная тромбоэмболическая болезнь — практически не отличается от "обычной" тромбоэмболии у пациентов без аФЛ и может быть первым проявлением заболевания. Весьма характерны рецидивы легочных тромбозов. При АФС частота легочной гипертензии составляет 1,8—3,5%<sup>14</sup>, а частота обнаружения аФЛ у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией колеблется от 10 до 20%<sup>162-164</sup>.

### Поражение надпочечников

Недостаточность надпочечников при АФС у взрослых, а также у детей и подростков описана многими авторами<sup>170-181</sup>. В основе надпочечниковой недостаточности лежит сочетание тромбоза надпочечниковых вен и геморрагического инфаркта, обычно двустороннего. Факторами риска кровоизлияния в надпочечники при АФС являются тяжелая сопутствующая патология, тромбоэмболии в анамнезе и послеоперационный период.

## Поражение печени

В рамках АФС выделяют следующие формы печеночной патологии:

- Синдром Бадда—Киари — связан с обструкцией крупных печеночных вен и развитием некроза печени<sup>182-185</sup>.
- Портальная гипертензия<sup>186-190</sup> — иногда сочетается с легочной гипертензией.
- Обструкция мелких печеночных вен (печеночная вено-окклюзивная болезнь), которая характеризуется нетромботическим концентрическим сужением просвета мелких центрилобулярных вен. Нередко это осложнение ассоциируется с узловой гиперплазией печени<sup>191-193</sup>. Может возникать после пересадки костного мозга<sup>193</sup>.
- Узловая регенераторная гиперплазия<sup>194, 195</sup> обычно развивается на фоне вено-окклюзивной болезни.
- Инфаркты печени развиваются редко, главным образом у беременных в рамках HELLP-синдрома или в послеродовом периоде<sup>194-198</sup>.
- Гепатит. Выявлено несколько пациентов, у которых АФС развивался на фоне хронического активного гепатита<sup>199-201</sup>.

## Поражение ЖКТ

- У пациентов с АФС возможны ишемия и некроз пищевода<sup>202</sup>, желудка<sup>203</sup> и кишечника<sup>204-213</sup>, приводящие к желудочно-кишечным кровотечениям, болям в животе (вплоть до симптомов "острого" живота), некрозу и перфорации пищевода, гигантским язвам в желудке и атипичным язвам в 12-перстной кишке. Существуют данные о развитии острого холецистита<sup>213</sup> и окклюзии селезеночных сосудов, приводящей к инфаркту селезенки<sup>214, 215</sup>.

## Поражение кожи

Поражение кожи при АФС характеризуется разнообразными клиническими проявлениями:

- Сетчатое ливедо — наиболее частое кожное проявление АФС<sup>216</sup>.



- Язвы кожи<sup>217-227</sup>:
  - язвы, напоминающие поражение кожи при ливедо- васкулите;
  - крупные язвы, напоминающие гангренозную пиодермию;
  - посттромбофлебитические язвы.
- Псевдоваскулитные и васкулитные поражения<sup>228-230</sup>:
  - пурпура;
  - ладонная и подошвенная эритема;
  - узелки;
  - пустулы.
- Множественные кровоизлияния в ногтевое ложе<sup>231, 232</sup>.
- Поверхностный некроз кожи.
- Гангрена пальцев рук и ног.
- Тромбофлебит подкожных вен.
- Злокачественные атрофические папулоподобные поражения.
- Множественные геморрагии в ногтевое ложе.

Описано увеличение уровня аФЛ при болезни Дего — редкой системной васкулопатии, проявляющейся распространенными тромбозами кожи, ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

### **Поражение глаз**

У пациентов с АФС возможны потеря зрения, окклюзии артерий и вен сетчатки и ишемический передний неврит глазного нерва<sup>12, 233, 234</sup>. Увеличение аФЛ — фактор риска окклюзивных поражений сосудов глаз<sup>235</sup>. В исследовании "случай—контроль", в котором участвовало 68 пациентов с окклюзией сосудов глаз и 94 пациента из контрольной группы (45 — с воспалительным поражением глаз и 49 — здоровых), отмечено увеличение частоты выявления аФЛ (24,9%) у лиц с окклюзией сосудов глаз по сравнению с контрольной группой (8%) (ОР=3,46)<sup>235</sup>.

### **Поражение костей**

Аваскулярный (или асептический) некроз костей — заболевание, при котором разрушение костной ткани связано с нарушением кровоснабжения соответствующих участков костной ткани<sup>236, 237</sup>. Наиболее часто асеп-

тический некроз развивается в головке бедренной кости, что, вероятно, связано с более ограниченным кровоснабжением этого участка по сравнению с другими зонами костей скелета. Клинические проявления аваскулярного некроза неспецифичны, а патогенетические механизмы весьма разнообразны, но наибольшее значение придают нарушениям свертывания крови<sup>238</sup>, в том числе связанным с гиперпродукцией аФЛ<sup>236, 237-249</sup>. При морфологическом исследовании у пациентов с нетравматическим аваскулярным некрозом часто обнаруживают тромбоз терминальных артерий субхондрального слоя костей. В недавних исследованиях показана высокая частота аваскулярного некроза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно у лиц с аФЛ в крови. При первичном АФС М.С. Tektonidou и соавт.<sup>249</sup> с помощью МРТ обнаружили признаки бессимптомного асептического некроза у 6 (20%) из 30 пациентов, никогда не получавших ГК. При этом асептический некроз чаще встречался у пациентов более молодого возраста при наличии сетчатого ливеда ( $p=0,041$ ). L.C. Jones и соавт.<sup>248</sup> отметили, что у пациентов с остеонекрозом достоверно чаще встречаются различные нарушения свертывания крови (увеличение уровня ИАП-I, снижение ТАП), а также IgG аКЛ по сравнению с пациентами без остеонекроза.

Сходные результаты получены нами при исследовании 293 пациентов с СКВ и 76 — с первичным АФС (Т.М. Решетняк и Т.М. Лисицина). По данным рентгенологического исследования, асептический некроз был обнаружен у 27 пациентов с СКВ (9,2%) и у 5 больных с первичным АФС (6,6%). При этом АФС выявляли у 87,5% больных с асептическим некрозом и только у 61,7% больных без асептического некроза ( $p=0,004$ ). Наиболее частой локализацией асептического некроза у обследованных нами больных была головка бедренной кости, хотя отмечены и другие зоны остеонекроза, а также множественное поражение костей (таблица 7.5).

**Таблица 7.5. Локализация асептического некроза у 32 больных СКВ и АФС**

Локализация	п*
Головка бедренной кости	28
Мышечки бедренной кости	4
Латеральный мышцелок большеберцовой кости	4

<b>Локализация</b>	<b>n*</b>
Головка малоберцовой кости	6
Медиальная лодыжка большеберцовой кости	2
Латеральная лодыжка большеберцовой кости	2
Кости предплюсны	3
Головка плечевой кости	5
Мышцелки плечевой кости	2
Локтевой отросток локтевой кости	2
Головка локтевой кости	1
Головка лучевой кости	1
Кости запястья	2

\* n — число больных; у одного больного возможно поражение нескольких костей

## Патология беременности

Напомним, что неблагоприятные исходы беременности классифицируются следующим образом:

- Аборт, спонтанный или искусственный, до 20-й недели беременности. В первом триместре аборт развивается до 13-й недели беременности, во втором триместре — между 14 и 20-й неделями.
- Рецидивирующая потеря плода (спонтанный аборт) определяется как 2 и более развивающихся последовательно спонтанных аборта.
- Преэмбриональная потеря плода развивается от момента зачатия до конца 4-й недели.
- Эмбриональная потеря плода развивается между 5 и 9-й неделями беременности.
- Гибель плода — внутриутробная смерть в любое время после 10 недель беременности.
- Преждевременные роды — рождение жизнеспособного или мертворожденного ребенка после 20-й и до 37-й недели беременности.

Потеря плода — неточный термин, который используется для определения аборта или гибели плода в любой произвольно выбранный период

беременности. Потеря беременности означает аборт, гибель плода или рождение нежизнеспособного ребенка в любой период беременности. Использование этих недостаточно стандартизованных терминов при подборе пациентов существенно повлияло на результаты, касающиеся клинического значения определения аФЛ.

Гиперпродукция аФС ассоциируется с развитием нескольких форм акушерской патологии<sup>250</sup>:

- необъяснимая внутриутробная гибель плода после 10-й недели беременности;
- ранняя тяжелая преэклампсия и эклампсия;
- внутриутробная задержка роста плода и аритмия у плода;
- три и более необъяснимых последовательно развивающихся спонтанных выкидыша до 10-й недели беременности, хотя, по мнению ряда авторов, аФЛ не вызывают потерю эмбриона до 10-й недели беременности<sup>251, 252</sup>;
- венозные и/или артериальные тромбозы у матери.

Хотя, по данным ряда авторов, обнаружение аФЛ ассоциируется и с увеличением частоты неудач при искусственном оплодотворении, мета-анализ 7 материалов опубликованных исследований не подтвердил этой связи<sup>253</sup>.

## **Гематологические нарушения**

Тромбоцитопения — типичный гематологический признак АФС, однако геморрагические осложнения наблюдаются редко и, как правило, связаны с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов. Развитие кровоточивости может косвенно свидетельствовать о наличии антител к протромбину<sup>254, 255</sup>.

Анализ результатов 13 исследований, в которые в сумме было включено 869 пациентов с СКВ (или волчаночно-подобным синдромом), показал, что тромбоцитопения чаще встречается у пациентов с аФЛ (37%), в том числе с ВА (55%) и аКЛ (29%), чем у пациентов без аФЛ<sup>256</sup>. С другой стороны, в сыворотке пациентов с тромбоцитопенией часто обнаружива-

ются аФЛ. Например, по данным ряда авторов, аФЛ были обнаружены у 70—82% пациентов с СКВ и тромбоцитопенией и у 30—40% больных с идиопатической иммунной тромбоцитопенией (ИИТ)<sup>256-258</sup>. Полагают, что именно гиперпродукция аФЛ может быть одной из причин развития тромбозов у пациентов с ИИТ. Например, по данным R. Diz—Kucukkaaya и соавт.<sup>258</sup>, которые длительно наблюдали 82 пациента с ИИТ, за 5 лет развитие тромбозов отмечено у 60% пациентов с аФЛ и только у 2—4% лиц без аФЛ. В течение 38 месяцев наблюдения примерно у половины пациентов развились характерные клинические признаки АФС.

Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия (10%), реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии).

### **Антифосфолипидный синдром у детей**

Хотя АФС реже встречается у детей, чем у взрослых, он является важной причиной тромбофилии в детском возрасте<sup>11, 259, 260</sup>. По данным R. Servera и соавт.<sup>12</sup>, АФС развился в возрасте моложе 15 лет у 28 (2,8%) из 1000 пациентов с АФС.

У детей с СКВ аФЛ обнаруживают примерно в 65% случаев<sup>261-266</sup>, что соответствует частоте их выявления у взрослых с СКВ. E.Y. von Scheven и соавт.<sup>266</sup> обследовали 122 ребенка, в том числе 57 детей — с СКВ (из них 14 — также с АФС), 25 — с первичным АФС, 16 — с волчаночно-подобным заболеванием, 6 здоровых аФЛ-позитивных детей и 6 детей с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями. аβ<sub>2</sub>-ГП-I были обнаружены у 48%, аКЛ — у 53%, ВА — у 23% обследованных. В целом у 68% пациентов выявлялся по меньшей мере один тип (или изотип) аФЛ.

Как и у взрослых, у детей описано развитие как вторичного (связанного с СКВ), так и первичного АФС<sup>267</sup>. Однако диагностические критерии АФС (глава 9) у детей пока не разработаны. В целом клиническая картина АФС у детей не отличается от картины у взрослых<sup>259, 260</sup>. Возможны развитие тромбоза мозговых артерий, хорей, тромбоз переднего сагиттального синуса, мигренозные головные боли, судороги, синдром Бадда—Киари, тромбоз глубоких вен голени, артериальные и венозные тромбозы различных органов, включая почки, надпочечники, легкие и

сердце, а также тромбоцитопения. Нередко первые проявления АФС развиваются после инфекций, например, ветрянки, гепатита С, инфекционного мононуклеоза, на фоне ВИЧ-инфекции или инфекции парвовирусом В19<sup>268</sup>. Описано несколько случаев "катастрофического" АФС и неонатального тромбоза, связанного с трансплацентарной передачей аФЛ от матери к плоду. Интересно, что по данным E.Y. von Scheven и соавт.<sup>266</sup>, обнаружение в крови а $\beta_2$ -ГП-I ассоциировалось только с инсультом, но не с другими проявлениями АФС; а $\beta_2$ -ГП-I очень редко выявлялся при первичном АФС. В целом определение а $\beta_2$ -ГП-I обладало значительно более низкой чувствительностью для диагностики АФС по сравнению с определением аКЛ.

Мы изучали клиническое значение аКЛ у 50 детей с СКВ в возрасте от 6 до 15 лет (средний возраст — 12,3 года)<sup>269</sup>. Контрольную группу составили 30 здоровых детей. Увеличение уровня IgG аКЛ отмечено у 18 пациентов (35,2%) (у 16 — средний или высокий уровень), IgM аКЛ выявлены у 14 детей (27,4%), у 11 (21,5%) — обнаружены оба изотипа аФЛ. Изолированное увеличение уровня IgG аКЛ отмечено у 8 детей, уровня IgM аКЛ — только у одного ребенка. Как видно из *таблицы 7.6*, при СКВ обнаружение аКЛ достоверно связано с тромбозами, гемолитической анемией и поражением клапанов сердца.

**Таблица 7.6. Частота клинических признаков АФС в зависимости от результатов определения аКЛ**

Клинический признак	аКЛ-положительные (n=18)	аКЛ-отрицательные (n=33)	P
Тромбозы	9 (50%)	2 (6%)	0,001
Тромбоцитопения	5 (27,7%)	7 (21,2%)	нд*
Гемолитическая анемия	7 (38,8%)	1 (3,0%)	0,001
Поражение клапанов сердца	8 (44,4%)	5 (15,1%)	0,005
Сетчатое ливедо	8 (33,3%)	5 (15,5%)	0,07
Легочная гипертензия	5 (27,7%)	3 (9%)	0,06

\* нд — недостоверно

Только у 3 детей (5,8%) со стойким повышением уровня IgG аКЛ не было признаков АФС. Частота клинических проявлений, характерных для СКВ, не зависела от обнаружения аКЛ. Более подробная характеристика клинических проявлений АФС представлена в *таблице 7.7.*

**Таблица 7.7. Частота клинических проявлений АФС у 18 пациентов**

Клинический признак	Число пациентов	%
Тромбозы		
• с некрозами пальцев рук и ног	4	22,2
• глубоких вен голени	3	16,6
• центральной вены сетчатки	1	5,5
• вен шеи	1	5,5
Гемолитическая анемия	7	38,8
Тромбоцитопения	5	27,7
Анемия в сочетании с тромбоцитопенией (синдром Эванса)	3	16,6
Хорея	2	11,1
Поражение клапанов сердца		
• митрального	6	33,3
• аортального	2	11,1
• трехстворчатого	1	5,5
Легочная гипертензия	5	27,7
Сетчатое ливедо	6	33,3

Как видно из *таблицы 7.7*, наиболее частыми проявлениями АФС были венозные тромбозы, а также "малые" признаки АФС, такие как цитопения, поражение клапанов сердца и сетчатое ливедо. Эти данные свидетельствуют о необходимости разработки критериев диагностики АФС у детей. Интересно, что у 15% пациентов с СКВ заболевание начиналось с симптомов, характерных для АФС: у 6 — с тромбоцитопенией (у одного — в сочетании с гемолитической анемией), у 2 — с тромбозов глубоких вен голени. Таким образом, АФС является клинически значимой патологией не только у взрослых, но и у детей.

## Антифосфолипидный синдром у пожилых

По данным R. Cerveta и соавт.<sup>12</sup>, у 127 (12,7%) из 1000 пациентов АФС развился в возрасте старше 50 лет. Установлено, что для АФС, развившегося в пожилом возрасте, характерно преобладание мужчин (34% vs 16%,  $p < 0,001$ ), более высокая частота развития инсульта (30% vs 18%,  $p < 0,005$ ) и ишемической болезни сердца (9% vs 2%,  $p < 0,001$ ), но более редкая встречаемость сетчатого ливеда (13% vs 26%,  $p < 0,005$ ). По частоте других проявлений достоверных различий выявлено не было.

## Антифосфолипидный синдром у мужчин

Распространенность аФЛ и основные клинические признаки АФС были описаны главным образом у женщин. В то же время имеются данные о существовании определенных различий в спектре клинических проявлений и лабораторных нарушений при СКВ у мужчин и женщин<sup>270, 271</sup>, что отражает участие половых гормонов в иммунопатогенезе СКВ<sup>272</sup>. По данным литературы, частота отдельных клинико-лабораторных нарушений, которые потенциально могут быть связаны с продукцией аФЛ, при СКВ у мужчин колеблется в широких пределах: частота тромбоцитопении — 8—43%, нейропсихических нарушений — 18—67%, Кумбс-положительной гемолитической анемии — 28—33%<sup>23-276</sup>. Соотношение женщин и мужчин при первичном АФС, не связанном с СКВ, равно 2:1, что значительно ниже обычного соотношения при СКВ как с АФС, так и без АФС<sup>277</sup>.

Нами обследовано 75 лиц мужского пола с достоверным диагнозом СКВ<sup>278</sup>.

Увеличение уровня аКЛ IgG было обнаружено у 33 больных (44%), аКЛ IgM (>27,5 MPL) — у 18 (24%) больных. В целом аКЛ IgG- и/или IgM-изотипов присутствовали в сыворотке 40 (53,3%) больных. ВА обнаружен у 28 (43,1%) из 65 обследованных больных, а ЛПРВ отмечена только у 3 больных (4%), причем все больные с ЛПРВ имели высокие уровни аКЛ и ВА.

Тромботические осложнения имелись у 19 (25,3%) больных, из них венозные тромбозы — у 12, артериальные тромбозы — у 5, сочетание венозных и артериальных тромбозов — у 2 больных (таблица 7.8).



**Таблица 7.8. Частота основных и "малых" признаков АФС у 75 мужчин с СКВ**

Признак	Количество больных СКВ (n=75)	
	абс.	%
Венозные тромбозы	14	18,7%
Артериальные тромбозы	7	9,3%
Тромбоцитопения	12	16,0%
Поражение центральной нервной системы		
• мигрень	20	26,7%
• эпи-синдром	8	10,7%
• хорея	3	4,0%
• миелит	1	1,3%
• деменция	14	18,7%
Поражение клапанного аппарата сердца	13/51	25,5%
Легочная гипертензия	5	6,7%
Сетчатое ливедо	15	20,0%
Хронические язвы ног	8	10,7%
Асептические некрозы костей	10	13,3%

За период наблюдения рецидивы тромбозов отмечены у 10 больных: у 8 это были повторные венозные тромбозы, а у 2 — артериальные. В целом у 19 больных наблюдалось 37 тромботических эпизодов (таблица 7.9).

**Таблица 7.9. Локализация тромботических осложнений у мужчин с СКВ**

Локализация тромбоза	Частота (n=37)	
	абс.	%
Венозные тромбозы	28	75,7%
• глубокие вены нижних конечностей	16	43,2%
• подкожные вены	3	8,1%
• печеночные вены	1	2,7%
• мелкие ветви легочных сосудов	8	21,6%
Артериальные тромбозы	9	24,3%
• коронарные артерии	5	13,5%

Локализация тромбоза	Частота (n=37)	
	абс.	%
• мозговые артерии	3	8,1%
• артерии конечности	1	2,7%

Из них в 28 случаях развивались рецидивирующие венозные тромбозы с наиболее частой локализацией в глубоких венах нижних конечностей (16 случаев), 8 эпизодов тромбоэмболии легочной артерии, 1 тромбоз печеночных вен с развитием синдрома Бадда—Киари и 3 тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. Артериальные тромбозы зарегистрированы в 9 случаях, в том числе в 5 случаях развился тромбоз коронарных артерий с характерными клиническими, лабораторными и электрокардиографическими признаками инфаркта миокарда, в 3 случаях — тромбоз мозговых сосудов и в 1 случае — тромбоз артерий конечности.

Тромбоцитопения отмечена у 12 (16%) больных, у 8 больных она сочеталась с тромбозами. Другими клиническими проявлениями, связанными с аФЛ, были мигренозные головные боли (26,7%), эпилептиформные приступы (10,7%), хорея (4%), мультиинфарктная деменция (18,7%), поражение клапанного аппарата сердца (25,5%) больных, легочная гипертензия (6,7%), сетчатое ливедо (20%), хронические язвы нижних конечностей (10,7%) и асептические некрозы головок бедренных костей (13,3%).

Тромботические осложнения достоверно были связаны с гиперпродукцией IgG аКЛ, которые выявлены у 17 (89,5%) из 19 больных с тромбозами и только у 16 (28,6%) из 56 больных без тромбозов ( $p < 0,01$ ). Особенно существенная связь прослеживалась между тромботическими нарушениями и умеренно/высокопозитивным уровнем АКЛ класса IgG ( $p < 0,01$ ). Увеличение титров IgG аКЛ достоверно ассоциировалось с венозными тромбозами ( $p < 0,0001$ ) и тромбоцитопенией ( $p < 0,05$ ). Интересно, что IgG аКЛ были обнаружены у всех 5 больных с тромбозом коронарных артерий, причем в 3 случаях наблюдался высокопозитивный уровень антител, в то время как среди 3 больных с церебральными тромбозами IgG аКЛ выявлены у одного больного, а у остальных — только IgM аКЛ. Развитие хорей отмечено только в IgG-аКЛ-позитивной группе больных. Поражение клапанного аппарата сердца также чаще наблюда-

лось у больных с высокопозитивными уровнями IgG аКЛ. Частота обнаружения IgM аКЛ у больных с тромбозами (47,4%) была достоверно выше, чем у больных без тромбозов (16,1%), ( $p < 0,05$ ), однако связи между степенью позитивности и частотой тромбозов не прослеживалось. Повышение уровня IgM аКЛ достоверно коррелировало с развитием мигрени ( $p < 0,05$ ) и асептических некрозов костей ( $p < 0,05$ ). Поражение клапанов сердца чаще наблюдалось у больных с умеренно/высокопозитивным уровнем IgG и IgM аКЛ, чем у больных с отрицательными результатами определения аКЛ (различия приближаются к уровню статистической достоверности). Одномоментное увеличение концентрации обоих изотипов аКЛ отмечено у 7 из 19 больных с тромбозами и лишь у 4 из 56 больных без тромбозов ( $p < 0,01$ ). Необходимо отметить, что другие клинические проявления, характерные для СКВ, не коррелировали с результатами определения аКЛ.

У больных с положительными результатами определения ВА частота артериальных тромбозов (21,4%), тромбоцитопении (32,1%) и хронических язв ног (21,4%) была достоверно выше, чем у больных без ВА (2,7, 5,4 и 2,7% соответственно,  $p < 0,05$  во всех случаях).

Критериям АФС соответствовало 29 из 75 (38,7%) мужчин. Больные СКВ с АФС не отличались от больных без АФС по возрасту в начале заболевания, однако продолжительность болезни до установления диагноза СКВ в группе больных с АФС ( $5,6 \pm 6,5$  года) была несколько больше, чем у больных без АФС ( $3,3 \pm 4,8$  лет). По основным клиническим проявлениям СКВ (фотосенсибилизация, поражение кожи и слизистых, артрит, полисерозит, нефрит, гематологические нарушения, обнаружение АНФ и антител к ДНК) сравниваемые группы практически не различались между собой. Активность болезни по индексу SLAM у больных с АФС была достоверно выше ( $18,1 \pm 6,3$  балла), чем у больных без АФС ( $14,5 \pm 6,7$  балла).

Тромбозы отмечены только у больных с АФС: венозные тромбозы встречались у 14 из 29 (48,3%) больных, а артериальные — у 7 из 29 (24,1%) больных. В группе без АФС тромботических осложнений не наблюдалось. Частота тромбоцитопении (37,9%) была значительно выше у больных с АФС по сравнению с больными без АФС (2,2%), при этом в

группе без АФС тромбоцитопения была зарегистрирована на фоне высокой активности основного заболевания. Частота таких симптомов, как мигрень (48,3%), эпи-припадки (20,7%), хорея (10,3%), поражение клапанного аппарата сердца (52,6%) и легочная гипертензия (17,2%) у больных с АФС значительно превышала таковую у больных без АФС.

ЭхоКГ проводили у 51 больного в возрасте от 15 до 47 лет. Больные СКВ были разделены на 2 группы: 1 группу составили 19 мужчин с клинико-лабораторными проявлениями АФС, 2-ю группу — 32 мужчины без симптомов АФС (таблица 7.10).

Частота поражения клапанного аппарата сердца оказалось достоверно выше у больных с АФС — 52,6% по сравнению с частотой у больных без АФС (9,4%,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 7.10. Распространенность эхокардиографических изменений у мужчин с СКВ**

Признак	СКВ с АФС (n=19)		СКВ без АФС (n=32)	
	абс.	%	абс.	%
Дилатация левого желудочка	6*	31,6%	4	12,5%
Гипокинез и/или акинез стенок левого желудочка	3**	15,8%	0	0%
Утолщение створок				
• митрального клапана	7**	36,8%	1	3,1%
• аортального клапана	1	5,3%	0	0%
• трехстворчатого клапана	1	5,3%	0	0%

\* Различия приближаются к уровню статистической достоверности

\*\* Достоверные различия между группами больных с и без АФС

Кроме того, у больных с АФС ЭхоКГ-изменения были более выраженными: чаще отмечалось утолщение митральных створок с развитием митральной регургитации 2—3-й степени; только в этой группе наблюдались признаки поражения аортального и трехстворчатого клапанов, сопровождающиеся значительной регургитацией. У 3 больных АФС, перенесших инфаркт миокарда, выявлены зоны гипо- и акинеза левого желудочка, в этой группе больных также чаще обнаруживали дилатацию лево-

го желудочка. У больных СКВ без АФС изменения митральных створок были в основном в виде небольшого пролапса с незначительной митральной регургитацией.

При анализе последовательности возникновения симптомов в группе больных с АФС установлено, что у 10 (группа 1) из 29 больных признаки АФС имели место в дебюте заболевания и предшествовали появлению характерных клинических симптомов СКВ. Так, у 6 больных заболевание началось с тромбозов глубоких вен голени, у одного — с эпи-синдрома, у 2 — с гематологических нарушений (гемолитическая анемия и тромбоцитопения), у одного — с тяжелых мигренозных головных болей. Симптомы СКВ развились в среднем через  $2,6 \pm 1,8$  года от момента появления признаков АФС. До постановки правильного диагноза СКВ со вторичным АФС 3 больных наблюдались по поводу рецидивирующих венозных тромбозов, 2 больных лечились у гематологов с диагнозом "идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и аутоиммунная гемолитическая анемия" (произведена спленэктомия), у одного больного предполагали сифилис, а у 4 больных диагноз отсутствовал.

У 19 больных (группа 2) признаки АФС развились через 0,5—10 лет (в среднем через  $4,8 \pm 2,7$  года) после начала СКВ на фоне обострения основного заболевания. У больных первой группы по сравнению с больными второй группы чаще наблюдались венозные тромбозы со склонностью к рецидивам и эпи-синдром; а у больных второй группы, напротив, преобладали артериальные тромбозы, поражение клапанного аппарата сердца и хорея (таблица 7.11).

**Таблица 7.11. Частота (%) клинических и лабораторных признаков АФС у мужчин (%) с СКВ в зависимости от дебюта заболевания**

Признак	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=19)
Тромбозы		
• венозные	80%	31,6%
• артериальные	0%	36,8%
Рецидивирование тромбозов	50%	26,3%
Тромбоцитопения	40%	36,8%

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

Признак	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=19)
Поражение ЦНС		
• мигрень	40%	52,6%
• эпи-синдром	40%	10,5%
• хорея	0%	15,8%
Поражение клапанного аппарата сердца	14,3%	75%
Легочная гипертензия	20%	15,8%
Сетчатое ливедо	20%	26,3%
Хронические язвы ног	30,0%	10,5%
Асептические некрозы костей	10,0%	15,8%
Позитивность по аФЛ		
• IgG аКЛ	100%	68,4%
• IgM аКЛ	40%	57,9%
• ВА	66,7%	83,3%
• ЛПРВ	20%	5,3%

Таким образом, АФС является частым клинико-лабораторным симптомокомплексом при СКВ у мужчин, может наблюдаться в дебюте заболевания и характеризуется относительно высокой частотой коронарного тромбоза.

## ПЕРВИЧНЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Возможность развития разнообразных клинических проявлений АФС при отсутствии СКВ или каких-либо других ведущих заболеваний впервые была отмечена R.A. Asherson<sup>279</sup> в 1988 году и в дальнейшем подтверждена в работах других исследователей<sup>280, 281</sup>.

В процессе наблюдения за больными с предполагаемым диагнозом АФС отмечено, что у многих из них отсутствует достаточное число клинических проявлений и лабораторных нарушений, необходимых для по-

становки достоверного диагноза СКВ. Эти больные подразделялись на 2 категории. У одних наблюдался определенный спектр системных ("волчаночно-подобных") симптомов, входящих в состав диагностических критериев СКВ (васкулитная кожная сыпь, артрит, серозит, поражение почек, конституциональные симптомы и др.), количество которых, однако, было менее 4. У других эти клинические проявления вообще отсутствовали. Для характеристики заболевания у этой группы больных был предложен термин "первичный АФС". В настоящее время считается, что примерно половина больных АФС страдает первичной формой заболевания.

Отдельные клинические проявления или их сочетания встречаются у больных первичным АФС с неодинаковой частотой, что, вероятно, связано с гетерогенностью самого синдрома. Обращает на себя внимание высокая частота развития первичного АФС среди мужчин. Так, по данным R.A. Asherson и соавт.<sup>13</sup>, соотношение мужчин к женщинам составляет 2:1, что отличает первичный АФС от других аутоиммунных ревматических заболеваний, которыми страдают преимущественно женщины. Согласно R.A. Asherson и соавт.<sup>13</sup>, по спектру клинических проявлений можно условно выделить 3 основных группы больных первичным АФС:

1. Больные с идиопатическим тромбозом глубоких вен голени, который часто осложняется тромбоэмболиями, прежде всего в систему легочной артерии, приводя к развитию легочной гипертензии. Известно, что тромбоз глубоких вен голени не является характерным признаком какой-либо формы аутоиммунной патологии, за исключением АФС, при котором он рассматривается как наиболее частое проявление этого синдрома.

2. Больные молодого возраста (до 45 лет) с идиопатическим инсультом, транзиторными ишемическими атаками, реже окклюзией других артерий, в том числе коронарных. При этом артериальный тромбоз может предшествовать развитию венозного тромбоза. Наиболее ярким примером этого варианта первичного АФС является синдром Снеддона (*см. ниже*).

3. Женщины с акушерской патологией (повторные спонтанные аборт).

По нашему мнению, существуют и другие клинические варианты первичного АФС: например, проявляющиеся длительной тромбоцитопенией (с или без гемолитической анемии) или "ревматизмом" (хорея в сочетании с аускультативными и эхокардиографическими признаками поражения клапанов при отсутствии ревматического анамнеза).

В целом, у пациентов с первичным и вторичным АФС наблюдаются сходные клинические проявления и лабораторные нарушения, за исключением более высокой частоты аутоиммунной гемолитической анемии, поражения клапанов сердца и нейтропении при вторичном АФС (таблица 7.12<sup>10</sup>).

**Таблица 7.12. Сравнительная характеристика пациентов с первичным и вторичным АФС на фоне СКВ<sup>10</sup>**

Проявления	Вторичный АФС (в сочетании с СКВ)	Первичный АФС
Возраст (годы)	37	32
Женщины: мужчины	7:1	4,2:1
Семейный анамнез	30%	22%
Венозный тромбоз	61%	50%
Тромбоэмболия легочной артерии	21%	24%
Артериальный тромбоз	36%	36%
Спонтанный аборт	48%	53%
Сетчатое ливедо	20%	24%
Тромбоцитопения	41%	40%
Хорея	6%	4%
Гемолитическая анемия*	21%	7%
Нейтропения*	11%	
Поражение клапанов сердца*	63%	37%
Артериальная гипертония	34%	24%
Гиперлипидемия	7%	4%

\* Отличия статистически достоверны

Интересно, что у родственников больных в обеих группах наблюдалась сходная частота аутоиммунных заболеваний или нарушений свертыва-



вания крови, а также одинаковая частота и титр аФЛ (аКЛ и ВА). Как и ожидалось, у больных со вторичным АФС часто обнаруживался АНФ (89%), который, однако, встречался и у 41% больных с первичным АФС (как правило, в низком титре). Существенным лабораторным отличием явилась высокая частота гипокомплементемии (С4 компонента комплемента) — у 39% больных вторичным АФС по сравнению с 5% больных первичным АФС. Интересно, что наблюдение за сравниваемыми группами больных не выявило отличий по частоте осложнений АФС (тромбоз, тромбоцитопения, акушерская патология).

Мы (Т.М. Решетняк) длительно наблюдали 74 пациента с первичным АФС, общая характеристика больных представлена в *таблице 7.13*<sup>17</sup>.

**Таблица 7.13. Характеристика 74 больных с первичным АФС**

Параметры	М±δ
Возраст на момент исследования (годы)	35,4±10,1
Возраст на момент заболевания (годы)	23,9±8,6
Время установления диагноза от момента заболевания (годы)	8,1±6,0
Длительность заболевания	11,8±8,4
Среднее время наблюдения	3,0±1,2
Мужчины: женщины	1:4,3

Как следует из *таблицы 7.13*, соотношение мужчины: женщины у больных с первичным АФС составило 1:4,3 (14 мужчин и 60 женщин). Примерно половина больных была моложе 40 лет. Возраст в начале заболевания у большинства — 84% (62 из 74) больных был от 16 до 40 лет. 10 человек (13%) заболели в возрасте до 15 лет и только 2 (3%) — в возрасте от 41 до 50 лет.

У 31 (42%) из 74 больных были обнаружены IgG аКЛ в сочетании с ВА, у 25 (34%) — оба изотипа аКЛ в сочетании с ВА, у 7 (9,5%) — только IgG аКЛ, у 7 (9,5%) — только ВА. В целом IgG аКЛ были обнаружены у 66 пациентов (89%) из 74. Антитела к КЛ класса IgM выявлялись у 29 пациентов (39%), в подавляющем большинстве случаев в сочетании с IgG аКЛ.

67 (91%) из 74 больных имели в анамнезе тромботические осложнения: только артериальные тромбозы отмечались у 5 (7%) из 67 больных с

тромбозами, только венозные — у 13 (20%). У 49 (73%) больных обнаружены и артериальные, и венозные тромбозы. Среднее количество тромбозов у больных составило  $2,7 \pm 1,4$  (пределы от 0 до 6), что отражает рецидивирующий характер этих осложнений.

Наиболее часто при первичном АФС развивались тромбозы глубоких вен ног, среди артериальных тромбозов чаще наблюдались поражения церебральных артерий (таблица 7.14).

**Таблица 7.14. Локализация артериальных тромбозов у больных первичным АФС**

Локализация	n	%
<b>Венозные тромбозы</b>		
• Глубокие вены	34	46
• Илеофemorальные вены	9	12
• Подключичные вены	5	7
• Вены сетчатки	3	4
• Печеночные вены	2	3
• Селезеночные вены	2	3
• Синусы мозга	1	1
<b>Артериальные тромбозы</b>		
• Церебральные артерии	28	39
• Подвздошно-бедренные артерии	9	12
• Артерии верхних конечностей	5	7
• Артерии сетчатки	3	4
• Коронарные артерии	4	5
• Селезеночные артерии	2	3
• Печеночные артерии	2	3
• Мезентериальные артерии	2	3
• Надпочечниковые артерии	1	1

У 32 из 40 (80%) женщин с беременностью в анамнезе отмечены самопроизвольные абортс на разных сроках. Общее количество самопроизвольных абортов у 32 женщин равнялось 143, при этом у 2 женщин

было по одному аборт, у 4 — по 2 аборта, у остальных 26 (81%) женщин — 3 и более самопроизвольных абортов. Чаще всего прерывание беременности происходило в I триместре — в 44% случаев (63 из 143 абортов), во II и III триместрах произошло 48 (34%) и 32 (22%) аборта соответственно.

Все 26 женщин, имевших более 3 выкидышей, были позитивны как по аКЛ, так и по ВА, 12 из них имели в крови и IgM аКЛ. У 25 из 26 женщин в анамнезе были тромботические осложнения: у одной — артериальные, у 15 — артериальные и венозные и у 9 — только венозные. При этом первым проявлением заболевания у всех пациенток были только самопроизвольные аборты. У двух больных с высокими уровнями IgG аКЛ и положительным ВА диагностировано первичное бесплодие. При этом одной из них проводилась имплантация яйцеклетки, что не привело к положительным результатам.

Тромбоцитопения выявлена у 29 (39%) из 74 больных, при этом у 18 пациенток ей сопутствовала гемолитическая анемия.

Таким образом, у 11 (15%) больных выявлялись все три основных признака АФС, у 32 (43%) — два (у 16 тромбозы и акушерская патология, у 13 — рецидивирующие тромбозы и тромбоцитопения, у 3 — акушерская патология и тромбоцитопения), у 31 (42%) больной был один признак (у 27 — рецидивирующие тромбозы, у 2 — тромбоцитопения и акушерская патология).

Частота клапанных изменений по данным ЭхоКГ в обследованных группах больных представлена в *таблице 7.15*.

**Таблица 7.15. Частота клапанных изменений у 56 обследованных больных**

<b>Вид поражения клапана</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Митральный клапан		
• Утолщение створок	18	32
• Регургитация 1, 2, 3-й степени	9/17/2	16/30/4
• Утолщение + регургитация	17	30
• Стеноз	2	4
• ПМС	3	5
Всего	28	50

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

<b>Вид поражения клапана</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Аортальный клапан</b>		
• Утолщение створок	11	20
• Регургитация 1, 2, 3-й степени	нет/6/2	11/4
• Утолщение + регургитация	9	16
• Стеноз	—	—
<b>Всего</b>	<b>11</b>	<b>20</b>
<b>Трехстворчатый клапан</b>		
• Утолщение створок	3	5
• Регургитация 1, 2, 3-й степени	9/7/нет	16/13
• Утолщение + регургитация	3	5
• Стеноз	1	2
<b>Всего</b>	<b>7</b>	<b>13</b>
<b>Всего с пороками сердца</b>	<b>24</b>	<b>43</b>
<b>Легочная гипертензия</b>	<b>5</b>	<b>9</b>

Таким образом, нами выявлена высокая частота (43%) клапанных пороков при первичном АФС. Только 9 из 56 больных не имели какой-либо патологии сердца по данным ЭхоКГ.

Выявление в крови IgG аКЛ и ВА коррелировало с клапанными поражениями. Так, 18 из 22 IgG-аКЛ-позитивных больных с пороками сердца имели в крови высокие уровни аКЛ, тогда как среди 9 больных без патологии сердца ни у кого не было выявлено высоко-позитивного уровня аКЛ.

Характеристика неврологических нарушений у больных первичным АФС представлена в *таблице 7.16*.

**Таблица 7.16. Частота неврологических нарушений у 74 больных с первичным АФС**

<b>Признаки</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
НМК	39	52
ТИА	45	61
Сосудистые головные боли по типу мигрени	69	93

Признаки	n	%
Хорея	16	22
Эпи-синдром	16	22
Энцефалопатия	41	55
Поперечный миелит	1	1,4
Снижение интеллекта	8	11

Как видно из *таблицы 7.16*, спектр неврологических нарушений у больных первичным АФС соответствует спектру при вторичном АФС.

Вопрос о том, является ли первичный АФС самостоятельной нозологической формой или вариантом СКВ, до конца не решен. Имеются данные о том, что в ряде случаев (хотя и крайне редко) первичный АФС иногда может быть вариантом начала СКВ<sup>282</sup>.

### Синдром Снеддона

Сочетание цереброваскулярных нарушений и сетчатого ливедо без признаков ведущего заболевания (обычно СКВ) получило название "синдром Снеддона"<sup>283</sup>. В 1989 году нами впервые было показано, что в сыворотке пациентов с синдромом Снеддона обнаруживаются аФЛ, что позволило рассматривать его как подтип первичного АФС<sup>284</sup>.

Мы наблюдали 46 пациентов (33 женщины и 13 мужчин) с клиническим диагнозом "синдром Снеддона"<sup>281</sup>. Синдромом Снеддона женщины страдали чаще, чем мужчины (соотношение 2,5:1). Длительность заболевания колебалась от 1 года до 35 лет (в среднем 11,9 года до появления ливедо и 7,1 года до возникновения цереброваскулярных расстройств). Цереброваскулярные нарушения у подавляющего большинства пациентов были представлены ишемическими инсультами (97%), более чем у половины больных (67%) инсульты развивались повторно. У 2/3 больных отмечены транзиторные ишемические атаки. Острая очаговая неврологическая симптоматика была разнообразной и зависела от вовлечения сосудистого бассейна. Самым частым из прочих неврологических нарушений была головная боль. У 27 пациентов была стабильная, а у 12 — лабильная артериальная гипертензия. 18 пациентов страдали ишемической болезнью сердца, причем двое больных перенесли ИМ. Ве-

нозные тромбозы (тромбоз подключичных вен, плечевых, вен голени) развивались у 12 пациентов. У 20 (69%) из 29 женщин с беременностью в анамнезе произошли самопроизвольные аборты. Представляет интерес последовательность появления основных симптомов заболевания: у 28 пациентов сетчатое ливедо предшествовало цереброваскулярным расстройствам (на 1—25 лет ранее), у 8 пациентов оно появилось после развития цереброваскулярных осложнений (через 1—8 лет, в среднем через 3,1 года), у остальных — одновременно с неврологической патологией. Важно, что 30 (65%) пациентов, наряду с цереброваскулярными нарушениями и ливедо, имели хотя бы одно из основных проявлений АФС. При этом у 16 (53%) "неневрологические" проявления АФС предшествовали появлению ливедо (за 1—14 лет), а у 24 пациентов (80%) — поражению ЦНС.

При КТ у подавляющего большинства пациентов (91%) были обнаружены признаки перенесенного инфаркта мозга, а также признаки гидроцефалии и атрофии коры головного мозга (83%). При УЗИ-исследовании экстракраниальных артерий патологии не обнаружено, а при ангиографии была обнаружена окклюзия внутренней сонной артерии (у одного больного), умеренный стеноз позвоночной артерии (у одного больного) и умеренные стенозы мозговых артерий (у двух).

IgG аКЛ обнаружены у 23 пациентов (50%), у 11 из них уровень антител был умеренно или высоко позитивный. ВА найден у 61% пациентов. В целом положительные результаты при определении хотя бы одного типа аФЛ были обнаружены у 33 (77%) пациентов. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от результатов определения аФЛ представлена в *таблице 7.17*.

**Таблица 7.17. Сравнительная характеристика клинических проявлений (%) у аФЛ-позитивных и аФЛ-негативных пациентов с синдромом Снеддона<sup>285</sup>**

Параметры	аФЛ-позитивные (n=36)	аФЛ-негативные (n=10)	P
Ливедо	100	100	нд
Цереброваскулярная патология	100	100	нд
• Ишемический инсульт	97	100	нд

Параметры	аФЛ-позитивные (n=36)	аФЛ-негативные (n=10)	P
• Рецидивирующие ишемические атаки	69	60	
• ТИА	64	80	нд
Головные боли	89	80	нд
Нарушение памяти	83	90	нд
Эпи-синдром	14	—	<0,05
Хорея	11	—	<0,05
Артериальная гипертония	58	60	нд
ИБС	42	30	нд
Поражение клапанов сердца	38 (11/29)	33 (3/9)	нд
Венозный тромбоз	28	20	нд
Акушерская патология	72(18/25)	50 (2/4)	нд
Тромбоцитопения	18	33	нд

Существенных клинических различий между пациентами с аФЛ и без аФЛ не отмечено, но такие характерные для АФС неврологические нарушения, как судороги и хорея, чаще встречались у аФЛ-позитивных пациентов. Кроме того, среди аФЛ-позитивных пациентов тромбоцитопения достоверно ассоциировалась с умеренным/высоким уровнем аКЛ ( $p < 0,02$ ).

Несомненный интерес представляют результаты, касающиеся поражения сердечно-сосудистой системы<sup>287</sup>. Как видно из *таблицы 7.18*, эхокардиографические признаки поражения клапанов сердца выявлены у 28 (88%) из 32 обследованных пациентов.

**Таблица 7.18. ЭхоКГ-изменения у пациентов с синдромом Снеддона<sup>287</sup>**

Параметры	Пациенты	
	n	%
Утолщение створок митрального клапана	13	41
• без дисфункции	5	16
• с регургитацией и/или стенозом	3	9
• с пролапсом	5	16

Параметры	Пациенты	
	п	%
Гипертрофия левого желудочка	19	59
Дилатация левого желудочка	11	34
Очаговый гипокинез задней стенки левого желудочка	4	13

Примечательно, что клинические (и/или ЭКГ-признаки) ИБС, которые в целом выявлялись у 16 (39%) из 41 пациента, были достоверно связаны с обнаружением IgG аКЛ ( $p < 0,05$ ).

При сравнении частоты клинических проявлений у пациентов с первичным АФС и аФЛ-позитивных пациентов с синдромом Снеддона каких-либо достоверных клинических и лабораторных различий не выявлено<sup>285</sup>. Более подробная характеристика собственных результатов, касающихся синдрома Снеддона, представлена в монографии Л.А. Калашниковой<sup>6</sup>.

## КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АФС

У некоторых больных АФС может проявляться острой, рецидивирующей коагулопатией, часто в сочетании с васкулопатией, затрагивающей многие жизненно важные органы и системы. Это послужило основанием для выделения так называемого катастрофического АФС<sup>287, 288</sup>. Для определения этого симптомокомплекса предлагались и другие названия, такие как "острая диссеминированная коагулопатия-васкулопатия"<sup>289</sup> или "разрушительная (devasting) невоспалительная васкулопатия"<sup>290</sup>, что также подчеркивает острый, фульминантный характер этого варианта АФС. В настоящее время предлагается называть катастрофический АФС синдромом Asherson<sup>291</sup> — по имени исследователя, впервые описавшего этот вариант АФС. Разработаны предварительные диагностические критерии катастрофического АФС (*глава 9*).

Недавно R.A. Asherson и Y. Shoenfeld<sup>8</sup> представили подробную характеристику 115 пациентов с катастрофическим АФС. Эти больные были описаны различными авторами за последние 5 лет (*таблица 7.19*).



Среди пациентов было 84 женщины, 31 мужчина, средний возраст больных составлял 39 лет. У 3 пациентов катастрофический АФС развился в возрасте до 16 лет, у 9 — в возрасте старше 60 лет. В целом катастрофический АФС развился на фоне первичного АФС у 46% пациентов, у 40% — на фоне вторичного АФС, связанного с СКВ.

Установлено, что основным фактором, связанным с развитием катастрофического АФС, является инфекция, признаки которой отмечены у 30 пациентов. Следующим по значению фактором были хирургические операции. Реже развитие катастрофического АФС было связано с отменой антикоагулянтов или приемом некоторых лекарственных препаратов.

**Таблица 7.19. Основные клинические проявления катастрофического АФС<sup>8</sup>**

Проявления	Число пациентов	%
Поражение почек	87	75,6
Поражение легких	83	72,2
• Тромбоэмболия легочных артерий	24	20,9
• ОРДСВ*	38	33
• Альвеолярные кровоизлияния	6	5,2
• Тромбоз	5	4,3
— крупных сосудов	3	2,6
— микротромбоз		2,6
• Легочная гипертензия	3	
ЦНС	45	39,1
• Инфаркт	9	7,8
• Энцефалопатия/кома	6	5,2
• Судороги	3	2,6
• Множественный мононеврит	3	2,6
• Поперечный миелит	1	0,9
• Моторная нейропатия	1	0,9
Поражение сердца	66	57,4
• Инфаркт миокарда (включая микротромбоз)	29	25,2
• Поражение клапанов	35	30,4
• Эндокардит/вегетации	6	5,2
• Внутрисердечный тромбоз	4	3,4
Поражение ЖКТ	54	47
• Тромбоз (сосудов селезенки, желудка, мезентериальных сосудов)	29	25,2
• Тромбоз сосудов печени	37	32,1
• Тромбоз сосудов поджелудочной железы	13	11,3
• Тромбозы другой локализации	11	

Проявления	Число пациентов	%
Поражение надпочечников	20	17,4%
Вены		
• глубокие вены конечностей	28	24,3
• вены другой локализации	6	5,2
Артерии		
• периферические	16	13,9
• аорта	3	2,6
Кожа	45	39,1
Некроз костного мозга	5	4,3
Другие необычные локализации поражения	14	12,2

\* Острый респираторный дистресс-синдром взрослых

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП, Алекберова ЗС. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва—Ярославль: Типография ГТУ Ярославль, 1995; 161 с.
2. Levine J, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752—763.
3. Bermas BL, Schur PH. Clinical manifestations and diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *UpToDate* 2003; 12,2.
4. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid syndrome: definition and treatment. *Seminars Thromb Hemost* 2003; 29: 195—203.
5. Asherson R, Cervera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. <http://www.rheuma21st.com>.
6. Калашникова ЛА. Неврология антифосфолипидного синдрома. Москва: Медицина, 2003; 256 с.
7. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. The spectrum of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28: 1939—1942.
8. Asherson R The catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). <http://www.rheuma21st.com>.
9. Tanner D, Levine R, Kittner S. Epidemiology of antiphospholipid antibodies and vascular disease. In: Levine SR, Brey RL, eds. *Clinical Approach to Antiphospholipid Antibodies*. Boston: Butterworth Heinemann 2000; 1—18.
10. Viana JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European multi-center study of 131 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3—9.
11. Sammaritano LR. Pediatric and familial antiphospholipid syndromes. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y. editors. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton (FL) LCRD Press 1996; 259—266.
12. Cervera, R, Piette, JC, Fonti, J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019.
13. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366—374.
14. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275—286.
15. Harris, EN, Chan, JKH, Asherson, RA, et al. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombo-

- cytopenia: Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153.
16. Bird AG, Lendrum R, Asherson RA, Hughes GRV. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies and ischaemic necrosis of extremities. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 251—255.
  17. Asherson RA, Derksen RHWM, Harris EN et al. Large vessel occlusion and gangrene in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease. A report of six cases. *J Rheumatol* 1986; 13: 740—747.
  18. Jindal BK, Martin MFR, Gayner A. Gangrene developing after minor surgery in a patients with undiagnosed systemic lupus erythematosus and lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 347—349.
  19. Hall S, Buetner H, Luthra HS. Occlusive retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984; 11: 846—850.
  20. Ferrante FM, Myerson GE, Goldman JA. Subclavian artery thrombosis mimicking the aortic arch syndrome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1501—1504.
  21. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE, et al. Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. Comment on Ferrante paper". *Arthritis Rheum* 1985; 28: 594—595.
  22. Drew P, Asherson RA, Zuk RJ, et al. Aortic occlusion in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 612—616.
  23. Ter Borg EJ, Van Der Meer J, De Wolf JTM et al. Arterial thrombotic manifestations in young women associated with the lupus anticoagulant. *Clin Rheumatol* 1988; 7: 74—79.
  24. Finazzi G, Brancaccio V, Moia, M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: A four-year prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 1996; 100: 530.
  25. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist, S, and the Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998; 104: 32.
  26. Levine SR, Brey RL. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5:347.
  27. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology* 2003; 30: 985—992.
  28. Tanne D, Hassin-Baer S. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Report* 2001; 3: 286—292.
  29. Shah NM, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GRV. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 years follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998; 7:3—6.
  30. Hilker R, Thiel A, Geisen C, Rudolf J. Cerebral blood flow and glucose metabolism in multi-infarct-dementia related to primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2000; 9: 311—6.
  31. Khamashta MA, Gil A, Anciones B et al. Chorea in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 681—3.
  32. Asherson RA, Derksen RH, Harris EN et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and 'lupus-like' disease: association with antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 253—9.
  33. Asherson RA, Khamashta MA, Gil A et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Amer J Med* 1989; 86: 391—9.
  34. Kushner M, Simonian N. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20: 225—229.
  35. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL et al. IgG anticardiolipin antibody titer >40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke* 1997; 28: 1660—5.
  36. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181—1189.
  37. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Patients with antiphospholipid antibody

- ies: CT and MR findings of the brain. *Am J Roentgenol* 1996; 67: 1573–1578.
38. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335:1541–4.
39. Neshet G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 27–35.
40. Erkan D, Roman MJ, Tenedios F, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. In: *The Heart in Systemic Autoimmune Disease*. Ed. A. Doria, P. Pauletto. Elsevier, Amsterdam, Boston, Heidelberg 2004; 213–225.
41. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, Godfrey T, Simon MJ, Hughes GRV. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 57–68.
42. Mackworth-Young CG, Hughes GRV. Epilepsy: an early symptom of systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:185.
43. Inzelberg R, Korczyn AD. Lupus anticoagulant and the late onset seizures. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 114–118.
44. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KU, Hughes GRV. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 568–571.
45. Liou HH, Wang CR, Chen CJ et al. Elevated levels of anticardiolipin antibodies and epilepsy in lupus patients. *Lupus* 1996; 5: 307–12.
46. Verrot D, San-Marco M, Dravet C et al. Prevalence and signification of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Amer J Med* 1997; 103: 33–37.
47. Peltola JT, Haapala A, Isojarvi JI et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. *Amer J Med* 2000; 109: 712–717.
48. Levine SR, Joseph R, G DA, Welch KM. Migraine and the lupus anticoagulant. Case reports and review of the literature. *Cephalalgia* 1987; 7: 93–9.
49. Hogan MJ, Brunet DG, Ford PM, Lillicrap D. Lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies and migraine. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 420–5.
50. Tzourio C, Kittner SJ, Bousser MG, Alperovitch A. Migraine and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000; 20: 190–199.
51. Shuaib A, Barklay L, Lee MA, Suchowersky O. Migraine and anti-phospholipid antibodies. *Headache* 1989; 29: 42–45.
52. Montalban J, Cervera R, Font J et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 681–682.
53. Tietjen GE. Migraine and antiphospholipid antibodies. *Cephalalgia* 1992; 12: 69–74.
54. Sanna G, Cuadrado MJ, Nurchis P, Khamashta MA, Mathieu A, Hughes GRV. Prevalence of headache and relationship with the presence of antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2000; 15: P177 (A75).
55. Hanly JG, Walsh NM, Fisk JD et al. Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 291–296.
56. Denburg SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3: 377–386.
57. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 728–734.
58. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 735–741.
59. Asherson RA, Mercey D, Phillips G et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 605–611.

60. Montalban J, Fernandez J, Arderiu A et al. Multi-infarct dementia associated with antiphospholipid antibodies. Presentation of two cases. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 424–426.
61. Kurita A, Hasunuma T, Mochio S, Shimada T, Isogai Y, Kurahashi T. A young case with multi-infarct dementia associated with lupus anticoagulant. *Intern Med* 1994; 33: 373–375.
62. Westerman EM, Miles JM, Backonja M, Sundstrom WR. Neuropathologic findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibody. Evidence for endothelial injury as the primary event. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1038–1041.
63. Agrawal BL, Foa RP. Collagen vascular disease appearing as chorea gravidarum. *Arch Neurol* 1982; 39: 92–193.
64. Herd JK, Medhi M, Uzendoski DM, Saldivar VA. Chorea associated with systemic lupus erythematosus: report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 1978; 61: 308–315.
65. Asherson RA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and chorea. *J Rheumatol* 1988; 15: 377–9.
66. Cervera R, Asherson RA, Font J et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 203–12.
67. Scott TF, Hess D, Brillman J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging. *Arch Intern Med* 1994; 154: 917–920.
68. Tourbah A, Clapin A, Gout O et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1998; 55: 517–521.
69. Karussis D, Leker RR, Ashkenazi A, Abramsky O. A subgroup of multiple sclerosis patients with anticardiolipin antibodies and unusual clinical manifestations: do they represent a new nosological entity? *Ann Neurol* 1998; 44: 629–634.
70. Roussel V, Yi F, Jauberteau MO et al. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun* 2000; 14: 259–265.
71. Sastre-Garriga J, Reverter JC, Font J, Tintore M, Espinosa G, Montalban X. Anticardiolipin antibodies are not a useful screening tool in a nonselected large group of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 408–411.
72. Harris EN, Gharavi AE, Mackworth-Young CG, Patel BM, Derue G, Hughes GRV. Lupoid sclerosis: a possible pathogenetic role for antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 281–283.
73. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17: 34–37.
74. Ruiz-Arguelles GJ, Guzman-Ramos J, Flores-Flores J, Garay-Martinez J. Refractory hiccough heralding transverse myelitis in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7: 49–50.
75. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 120–124.
76. Sussman J, Leach M, Greaves M, Malia R, Davies-Jones GA. Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 229–33.
77. Leker RR, Steiner I. Anticardiolipin antibodies are frequently present in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Arch Neurol* 1998; 55: 817–820.
78. Kesler A, Ellis MH, Reshef T, Kott E, Gadoth N. Idiopathic intracranial hypertension and anticardiolipin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 379–380.
79. Hisashi K, Komune S, Taira T, Uemura T, Sadoshima S, Tsuda H. Anticardiolipin antibody-induced sudden profound sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 275–277.
80. Casoli P, Tumati B. Cogan's syndrome: a new possible complication of antiphospholipid antibodies? *Clin Rheumatol* 1995; 14: 197–198.
81. Toubi E, Ben-David J, Kessel A, Podoshin L, Golan TD. Autoimmune aberration in sudden sensorineural hearing loss: association with anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 540–2.
82. Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic

lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1998; 25: 589–92.

83. Harris EN, Englert H, Derue G, Hughes GRV, Gharavi A. Antiphospholipid antibodies in acute Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1983; ii: 1361–2.

84. Gilburd B, Stein M, Tomer Y et al. Autoantibodies to phospholipids and brain extract in patients with the Guillain-Barre syndrome: cross-reactive or pathogenic? *Autoimmunity* 1993; 16: 23–27.

85. Montalban J, Arboix A, Staub H et al. Transient global amnesia and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 85–87.

86. Wiechens B, Schroder JO, Potzsch B, Rochels R. Primary antiphospholipid antibody syndrome and retinal occlusive vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 848–50.

87. Cordeiro MF, Lloyd ME, Spalton DJ, Hughes GRV. Ischaemic optic neuropathy, transverse myelitis, and epilepsy in an anti-phospholipid positive patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1142–3.

88. Gibbs AN, Moroney J, Foley-Nolan D, O'Connell PG. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatology* 2002; 41: 470–1.

89. Reino S, Munoz-Rodriguez FJ, Cervera R, Espinosa G, Font J, Ingelmo M. Optic neuropathy in the 'primary' antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 629–31.

90. Giorgi D, Gabrieli CB, Bonomo L. The clinical-ophthalmological spectrum of antiphospholipid syndrome. *Ocular Immunol Inflamm* 1998; 6: 269–73.

91. Milanov I, Bogdanova D. Antiphospholipid syndrome and dystonia-parkinsonism. A case report. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 139–41.

92. Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello R.A., Furie R.A. Cardiac manifestation of antiphospholipid syndrome. *Amer Heart J* 1992; 124: 1331–1338.

93. Насонов ЕЛ, Карпов ЮА, Алекберова ЗС и соавт. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты. *Терапевт. архив*, 1993; 11: 80–86.

94. Asherson RA, Khamashta MA, Baguley E, et al. Myocardial infarction and antiphospholipid antibodies in SLE and related disorders *Quart J Med* 1989; 73: 1103–1115.

95. Карпов ЮА, Насонов ЕЛ, Вильчинская МЮ, и соавт. Проявления ИБС и состояние коронарных артерий у больных антифосфолипидным синдромом. *Терапевт. архив*, 1995; 10: 27–31.

96. Kattwinkel N, Villanueva AG., Labib SB, et al. Myocardial infarction caused by microvasculopathy in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Int Med* 1992; 116: 974–976.

97. Murphy JJ, Leach IH. Findings of necropsy in the heart of a patient with anticardiolipin syndrome. *Br Heart J* 1989; 62: 61–64.

98. Brown JH, Doherty CC, Allen DC, Morton P. Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1988; 296: 1505.

99. Nihoyannopoulos P, Gmez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990; 82: 369–375.

100. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; 89: 411–419.

101. Hasnie AMA, Stoddard MF, Gleason CB, et al. Diastolic dysfunction is a feature of the antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1995; 129: 1009–1113.

102. Bruce D, Bateman D, Thomas R. Left ventricular thrombi in a patient with the antiphospholipid syndrome. *Br Heart J* 1995; 74: 202–203.

103. Baum RA, Jundt JW. Intracardiac thrombosis and antiphospholipid antibodies: A case report and review of the literature. *South Red J* 87: 928–932.

104. Coppock MA, Safford RE, Danielson GK. Intracardiac thrombosis, phospholipid antibodies and two-chambered right ventricle. *Br Heart J* 1988; 60: 455–458.

105. O'Neill D, Magaldi J, Dobkins D, Greco T. Dissolution of intracardiac mass lesions in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155: 325–327.

106. O'Hickey S, Skinner C, Beattie J. Life threatening right ventricular thrombosis in association with phospholipid antibodies. *Br Heart J* 1993; 70: 279—281.
107. Gertner E, Leatherman JW. Intracardiac mural thrombus mimicking atrial myxoma in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19: 1293—1298.
108. Nickele GA, Foster DA, Kenny D. Primary antiphospholipid syndrome and mitral valve thrombosis. *Am Heart J* 1994; 128: 1245—1247.
109. Martinez-Levin M, Fonseca C, Arugo MC, Maya A, Reyes PA, Ruiz-Argelles A. Antiphospholipid syndrome in patients with cyanotic congenital heart disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 489—491.
110. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999; 137: 973.
111. Hohnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks Endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996; 93:1579.
112. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, et al. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus* 2000; 9: 406.
113. Galve E, Ordi J, Barquero J, et al. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116: 293—298.
114. Chartash EK, Lans DM, Paget SA, et al. Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 407—412.
115. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Moysakiss I, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 43—48.
116. Сергакова ЛМ, Фомичева ОА, Вильчинская МА, Алекберова ЗС, Александрова ЕН, Карпов ЮА, Насонов ЕЛ, Атьков ОЮ. Особенности поражения клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме. *Клин. медицина*, 1996; 9: 39—42.
117. Решетняк ТМ, Котельникова ГП, Фомичева ОА, и соавт. Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Часть I. Клапанные поражения сердца при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке. *Кардиология*, 2002; 7: 38—43.
118. Petri M, Akhtar S, Branch W, et al. Evidence-based classification criteria for antiphospholipid antibody syndrome (APS). *Arthritis Rheum* 2003; 48 (Suppl): S364.
119. Насонов ЕЛ, Карпов ЮА, Алекберова ЗС, Вильчинская МЮ, Фомичева ОА, Александрова ЕН, Решетняк ТМ, Клоквина НГ, Андреев АЯ. Артериальная гипертензия и антифосфолипидный синдром. *Терапевт. архив*, 1996; 2: 37—40.
120. Sangle SR, D'Cruz DP, Jan W, et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 999—1002.
121. Sangle SR, D'Cruz DP, Khamashta M, Hughes GRV. Prevalence of hypertension in 600 patients with antiphospholipid syndrome. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, October 24—28, 2003; 868 (abst)*.
122. Bacon MA, Bertolaccini ML, Karim Y, et al. Hypertension in primary antiphospholipid syndrome. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, October 24—28, 2003; 870 (abst)*.
123. Piette J-C, Kleinknecht D, Bach J-F. Renal manifestations in the antiphospholipid syndrome. In: *The antiphospholipid syndrome*. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y (eds). CRC Press. Boca Raton, New York, London, Tokyo. 1996; 169—181.
124. Isom R, Nickolas TL, Radhakrishnan J. Nephrologic and obstetric complications of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Invest Drugs* 2002; 11: 819—829.
125. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1181.
126. Kincaid-Smith P, Fairly KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 1988; 258: 795.
127. Farrugia E, Torres VE, Gastineau MD, et al. Lupus anticoagulant in systemic lupus erythe-

- matusus: A clinical and pathological study. Am J Kidney Dis* 1992; 20: 436.
128. Nicholls K, Kincaid-Smith P. Antiphospholipid syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *J Nephrol* 1995; 8:123.
129. Asherson RA, Harris EN. Anticardiolipin antibodies—clinical associations. *Postgrad Med J* 1986; 62: 1081.
130. D'Agati V, Kunis C, Williams G, et al. Anticardiolipin antibody and renal disease. A report of three cases. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 777.
131. Nochy D, Dugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507.
132. Griffiths MH, Papadaki L, Neild GH. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: a distinctive form of endothelial injury. *QJM* 2000; 93: 457.
133. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli S, Harris, EN. "Black swan in the kidney": Renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 733.
134. Sonpal GM, Sharma A, Miller A. Primary antiphospholipid antibody syndrome, renal infarction and hypertension. *J Rheumatol* 1993; 20: 1221.
135. Asherson RA, Lanham JG, Hull RG, et al. Renal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus: Association with the "lupus anticoagulant." *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2:75.
136. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1499.
137. Dugas E, Nochy D, Huong DL, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:42.
138. Asherson RA, Nobel GE, Hughes GRV. Hypertension, renal artery stenosis and the 'primary' antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18: 1413—1415.
139. Asherson RA, Hughes GRV, Derksen RHW. Renal infarction associated with antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and 'lupus-like' disease. *J Urol* 1988; 140: 1028.
140. Poux JM, Boudet R, Lacroix P, et al. Renal infarction and thrombosis of the infra-renal aorta in a 35-year old man with primary antiphospholipid syndrome. *Am J Kid Dis* 1996; 27: 721—725.
141. Hughson MD, Madasdy T, McCarty GA, Stoler C, Min K-W, Silva T. Renal thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Amer J Kid Dis* 1992; 20: 150—158.
142. Liao F, Mampaso F, Barcia-Martin F. Allograft membranous glomerulonephritis and renal vein thrombosis in a patient with lupus anticoagulation factor. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 684—689.
143. Garcia-Martin F, DeArriba G, Carrascosa T, et al. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in ESRD. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 543.
144. Prakash R, Miller CC<sup>3rd</sup>, Suki WN. Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. *Amer J Kidney Dis* 1995; 26: 347.
145. Brunet P, Aillaud MF, San Marco M, et al. Antiphospholipids in hemodialysis patients: Relationships between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 1995; 48: 794.
146. Prieto, LN, Suki, WN. Frequent hemodialysis graft thrombosis: Association with anticardiolipin antibodies. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 587.
147. Radhakrishnan J, Williams G, Appel GB, et al. Renal transplantation in anticardiolipin antibody-positive lupus erythematosus patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:286.
148. Ducloux D, Pellet E, Fournier V, et al. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67: 90.
149. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: Occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1040.
150. Moss KE, Isenberg DA. Comparison of renal disease severity and outcome inpatients with primary antiphospholipid antibody syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *Rheumatology* 2001; 40: 863—867.



151. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195–198.
152. Asherson RA, Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatology* 1995; 22: 62–66.
153. Luchi ME, Asherson RA, Lahita RG. Primary idiopathic pulmonary hypertension complicated by pulmonary arterial thrombosis: Association with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 700–705.
154. Asherson RA, Oakley CN. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986; 13: 1–5.
155. Ghosh S, Walters HD, Joist JH, Osborn TG, Moore TL. Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1406–1408.
156. Howe HS, Boey ML, Fong KY, Feng PH. Pulmonary haemorrhage, pulmonary infarction and the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 869–872.
157. Maggiorine M, Knoblauch A, Schneider J, et al. Diffuse microvascular pulmonary thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Eur Resp J* 1997; 10: 727–730.
158. Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar haemorrhage and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1224–1228.
159. Savin H, Huberman M, Koh E, et al. Fibrosing alveolitis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatology* 1994; 33: 977–980.
160. Brucato A, Baudo F, Barberis M, et al. Pulmonary hypertension secondary to thrombosis of the pulmonary vessels in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994; 2: 942–944.
161. Turijansku AA, Finkielman JD, Vazquez-Blanco. Isolated tricuspidal valve disease in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 8: 474–476.
162. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735–1743.
163. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1993; 106: 116–127.
164. Sandaval J, Amigo MC, Barragan R, et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic hypertension. Treatment with Thromboendarterectomy. *J Rheumatol* 1996; 23: 772–775.
165. Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar haemorrhage associated with the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 554–556.
166. Schwab EP, Schumacher HR, Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 8–15.
167. Hillerdal G, Hagg A, Licke G, Wegenius G, Scheibenflug L. Intraalveolar haemorrhage in the anticardiolipin antibody syndrome. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 58–62.
168. Kelion AD, Cockcroft JR, Ritter JM. Antiphospholipid syndrome in a patient with rapidly progressive fibrosing alveolitis. *Postgrad Med J* 1994; 71: 233–235.
169. Branch DW, Kochenour NP, Rote NS, et al. New post-partum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 460–468.
170. Kerr JE, Poe R, Kramer Z. Antiphospholipid antibody syndrome presenting as a refractory non-inflammatory pulmonary vasculopathy. *Chest* 1997; 112: 1707–1710.
171. Asherson RA, Hughes GRV. Hypoadrenalism, Addison's disease and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1991; 18: 1–3.
172. Asherson RA. Hypoadrenalism and the antiphospholipid antibodies. A new cause of idiopathic "Addison's disease". In: Bhatt, James, Besser, Botazzo, Keen (eds): *Advances in Thomas Addison's diseases*. Vol. 1. J Endocrinol Ltd. Bristol. 1994; 87–101.
173. Arnason JA, Graziano FM. Adrenal insufficiency in the antiphospholipid antibody syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 109–116.
174. Pelkonen P, Simell O, Rasi V, et al. Venous thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92: 156–159.
175. Grotto A, Ferrari V, Mariarosa M, et al. Primary adrenal insufficiency, circulating Lupus

- Anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a patient with multiple abortions and recurrent thrombotic episodes. Haematologia* 1988; 73: 517—519.
176. Asherson RA, Hughes GRV. Recurrent deep vein thrombosis in Addison's disease in "primary" antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 378—380. Carette S, Jobin F. Acute adrenal insufficiency as a manifestation of the anticardiolipin syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 430—431.
177. Rao R, Vagnucci A, Amico J. Bilateral massive adrenal haemorrhage: Early recognition and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 227—235.
178. Marie I, Levesque H, Heron F, Kailieux N, Borg JY, Courtois H. Acute adrenal failure secondary to bilateral infarction of the adrenal glands as the first manifestation of primary antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 567—568.
179. Argento A, Di Benedetto RJ. ARDS and adrenal insufficiency associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Chest* 1998; 113: 1136—1138.
180. Guibal F, Rybojad M, Cordoliani F, et al. Melanoderma revealing primary antiphospholipid syndrome. *Dermatol* 1996; 192: 75—77.
181. Provenzale JM, Ortel TL, Nelson RC. Adrenal haemorrhages in patients with primary antiphospholipid syndrome: Imaging findings. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 361—364.
182. Oelkers W. Adrenal insufficiency IV. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206—1212.
183. Pomeroy C, Knodell RG, Swain WR, Arneson P, Mahowald ML. Budd-Chiari syndrome in a patient with the lupus anticoagulant. *Gastroenterology* 1984; 86: 158—161.
184. Shimizu S, Miyata M, Kamiike W, et al. Budd-Chiari syndrome combined with antiphospholipid syndrome: Case report and literature review. *Vasc Surg* 1993; 501—509.
185. Farrant JM, Judge M, Thompson RDH. Thrombotic cutaneous nodules and hepatic vein thrombosis in the anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 306—308.
186. Ouwendijk RJT, Koster JC, Wilson JHP, et al. Budd-Chiari syndrome in a young patient with anticardiolipin antibodies: Need for prolonged anticoagulant treatment. *Gut* 1994; 35: 1004—1006.
187. Mackworth-Young CG, Gharavi AE, Boey ML, Hughes GRV. Portal and pulmonary hypertension in a case of systemic lupus erythematosus: Possible relationship with a clotting abnormality. *Eur J Rheum Inflamm* 1984; 7: 71—74.
188. Ordi J, Vargas V, Vilardell M, et al. Lupus anticoagulant and portal hypertension. *Am J Med* 1988; 84: 566—568.
189. De Clerck L, Michielsen PP, Ramael MR, et al. Portal and pulmonary vessel thrombosis associated with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1991; 18: 1919—1921.
190. Takahashi C, Kumagai S, Tsubata R, et al. Portal hypertension associated with anticardiolipin antibodies in case of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 232—235.
191. Mantz FA, Craig E. Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale. *Arch Pathol* 1951; 52: 91—97.
192. Nakamura H, Uehara H, Okada T, et al. Occlusion of small hepatic veins associated with systemic lupus erythematosus with the lupus anticoagulant. *Hepatogastroenterol* 1989; 36: 393—397.
193. Morio S, Oh H, Hirasawa A, et al. Hepatic veno-occlusive disease in a patient with lupus anticoagulant after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 147—149.
194. Morle RM, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and antiphospholipid antibodies: report of two cases and review of the literature. *Lupus* 1999; 8: 160—163.
195. Rio B, Andreu G, Nicod A, et al. Thrombocytopenia in veno-occlusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood* 1986; 67: 1773—1776.
196. Perez-Ruiz F, Orte-Martinez FJ, Zea-Mendoza AC, Ruiz del Arbol L, Moreno-Caparras A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 47—54.
197. Mor T, Beigel Y, Inbal A, Goren M, Wysesbeek A G. Hepatic infarction in a patient with the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 491—495.

198. Kinoshita K. *Hepatic infarction during pregnancy complicated by antiphospholipid syndrome. Amer J Obstet Gynecol* 1993; 169: 199–202.
199. Young N, Wong KP. *Antibody to cardiolipin causing hepatic infarction in a postpartum patient with systemic lupus erythematosus. Aus Radiol* 1991; 35: 83–85.
200. Saeki R, Kaneko S, Terasaki S, et al. *Mixed types of chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis associated with the antiphospholipid antibody syndrome. Hepatogastroenterol* 1993; 40: 499–501.
201. Beales ILP. *An acquired pseudo-Bernard-Soulier syndrome occurring with autoimmune chronic active hepatitis and anticardiolipin antibody. Postgrad Med J* 1994; 70: 305–308.
202. Kesler A, Pomeranz IS, Huberman H, Movis B, Kott E. *Cerebral venous thrombosis and chronic active hepatitis as part of the antiphospholipid antibody syndrome. Postgrad Med J* 1996; 72: 690–692.
203. Cappell M. *Oesophageal necrosis and perforation associated with the anticardiolipin antibody syndrome. Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1241–1245.
204. Kalman DR, Khan A, Romain PL, Nompleggi DJ. *Giant gastric ulceration associated with antiphospholipid antibody syndrome. Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1244–1247.
205. Asherson RA, Morgan S, Harris EN, et al. *Arterial occlusion causing large bowel infarction: A reflection of clotting diathesis in SLE. Clin Rheumatol* 1986; 5: 102–106.
206. Asherson RA, Mackworth-Young C, Harris EN, et al. *Multiple venous and arterial thromboses associated with the lupus anticoagulant and antibodies to cardiolipin in the absence of SLE. Rheumatol Int* 1985; 5: 90–93.
207. Sanchez-Guerrero J, Reyes E, Alarcon-Segovia D. *Primary antiphospholipid syndrome as a cause of intestinal infarction. J Rheumatol* 1992 19: 623–625.
208. Hamilton ME. *Superior mesenteric artery thrombosis associated with antiphospholipid syndrome. West J Med* 1991; 155: 174–176.
209. Blanc P, Barki J, Fabre J-M, Larrey D, Domergue J, Michel M, Lavabar-Bertrand T. *Superior mesenteric vein thrombosis associated with anticardiolipin antibody without autoimmune disease. J Lab Invest* 1995; 72: 137.
210. England RJA, Woodcock B, Zeiderman MR. *Superior mesenteric artery thrombosis in a patient with the antiphospholipid syndrome. Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 372–373.
211. Vahl AC, Gans ROB, Mackaay AJC, Van Der Waal C, Mauwerda JA. *Superior mesenteric artery occlusion and peripheral emboli caused by an aortic ulcer in a young patient with antiphospholipid syndrome. Surg* 1997; 121: 588–590.
212. Cappell MS, Mikhail N, Gujral N. *Gastrointestinal haemorrhage and intestinal ischaemia associated with anticardiolipin antibodies. Dig Dis Sciences* 1994; 39: 1359–1364.
213. Date K, Shirai Y, Hatakeyama K. *Antiphospholipid antibody syndrome presenting as acute acalculous cholecystitis. Am J Gastroenterol* 1997: 2127–2128.
214. Arnold MH, Schreiber L. *Splenic and renal infarction in systemic lupus erythematosus: Association with anticardiolipin antibodies. Clin Rheumatol* 1988; 7: 406–410.
215. Pettersson T, Julkunen H. *Asplenia in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. J Rheumatol* 1992; 19: 115.
216. Frances C, Piette J-C. *Cutaneous manifestations of Hughes syndrome in the context of lupus erythematosus. Lupus* 1997; 6: 139–144.
217. Kleiner RC, Najarian IV, Schatten S, et al. *Vaso-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). Ophthalmology* 1989; 96: 896–904.
218. Frances C, Tribout B, Boisnic S, et al. *Cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. Dermatologica* 1989; 178: 194–201.
219. Dessein PH, Lamparelli RD, Phillips SA, Rubenchik IA, Zwi S. *Severe immune thrombocytopenia and the development of skin infarctions in a patient with an overlap syndrome. J Rheumatol* 1989; 16: 1494–1496.
220. Dodd HJ, Sarkany I, O'Shaughnessy D. *Widespread cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 581–586.

221. Aronoff DM, Callen JP. Necrotizing livedo reticularis in a patient with recurrent pulmonary haemorrhage. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 300—302.
222. Soweid M, Hajar RR, Hewan-Low KO, Gonzalez EB. Skin necrosis indicating antiphospholipid syndrome in a patient with AIDS. *South Med J* 1995; 88: 786—788.
223. Del Castillo LF, Soria C, Schoendorff C, et al. Widespread cutaneous necrosis and antiphospholipid antibodies: Two episodes related to surgical manipulation and urinary tract infection. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 872—875.
224. Amster MS, Conway J, Zeid M, et al. Cutaneous necrosis resulting in protein S deficiency and increased antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 853—857.
225. Wolf P, Soyer P, Auer-Grumbach P, et al. Widespread cutaneous necrosis in a patient with rheumatoid arthritis associated with anticardiolipin antibodies. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1739—1740.
226. Hill VA, Whittaker SJ, Hunt BJ, et al. Cutaneous necrosis associated with the antiphospholipid syndrome and mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1994; 130: 92—96.
227. Doff HJ, Sarkany I, O'Shaughnessy D. Widespread cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 581—586.
228. Wattiaux H-J, Herve R, Robert A, Cabane J, Housset B, Imbert J-C. Coumarin-induced skin necrosis associated with acquired protein S deficiency and antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1096—1100.
229. Asherson RA, Jacobelli S, Rosenberg H, et al. Skin nodules and macules resembling vasculitis in the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 166—169.
230. Renfro L, Franks AG, Grudberg M, Kamino H. Painful nodules in a young female — Antiphospholipid syndrome. (Technical Note). *Arch Dermatol* 1992; 128: 847.
231. Asherson RA. Subungual splinter haemorrhages: a new sign of the antiphospholipid coagulopathy? *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 268.
232. Frances C, Piette J, Saada V, et al. Multiple subungual splinter haemorrhages in the antiphospholipid syndrome. A report of 5 cases and review of the literature. *Lupus* 1994; 30: 123—128.
233. Kleiner RC, Najarian IV, Schatten S, et al. Vaso-occlusive retinopathy associated with antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant retinopathy). *Ophthalmology* 1989; 96: 896—904.
234. Digre KB, Durcan FJ, Branch DW, Jacobson DM, Varner MW, Baringer JR. Amaurosis fugax associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989; 25: 228—232.
235. Carbone J, Sanchez-Ramon S, Cobo-Soriano R, et al. Antiphospholipid antibodies: A risk factor for occlusive retinal vascular disorders. Comparison with ocular inflammatory diseases. *J Rheumatol* 2001; 28: 2437.
236. Liote F, Meyer O. Osteoarticular manifestations in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y (Eds). *The antiphospholipid syndrome*. CRC Press. Boca Raton 1996; 195—200.
237. Klippel TM, Stevens MB, Zizic TM, Hungerford DS. Ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 251—257.
238. Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HE, et al. Hypofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis. *Am J Mematol* 1994; 45: 156—166.
239. Asherson RA, Jungers P, Liot F, et al. Ischaemic necrosis of bone associated with the "lupus anticoagulant" and antibodies to cardiolipin. *Proceedings of the XVIIth International Congress of Rheumatology*. Sydney, Australia. 1983; 373.
240. Asherson RA, Liot F, Page B, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 284—288.
241. Seleznick MJ, Silveira LH, Espinoza LR. Avascular necrosis associated with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1991; 18: 1416—1417.
242. Alijotas J, Argem M, Barquinero J. Kienbock's disease and antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 297—298.

243. Picillo U, Migliaresi S, Marciolis MR, Longobardo A, La Palombara F, Tirri G. Longitudinal survey of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Relationship with clinical manifestations and disease activity in an Italian series. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 271–276.
244. Petri M. Musculoskeletal complication of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res* 1995; 18: 137–145.
245. Houissau FA, N'Zeusseu-Toukap A, Depresseu XG, et al. Magnetic resonance imaging-detected, avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 448–453.
246. Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T et al. Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 672–676.
247. Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Wang P, Hungerford DS, Petri M. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 654–662.
248. Jones LC, Mont MA, Lr TB, et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatology* 2003; 30: 783–791.
249. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyianopoulos PG, et al. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 732–736.
250. Lockwood CJ, Schur PH. Clinical manifestations and diagnosis of the antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *UpToDate* 2002; 11.1.
251. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. *N Engl J Med* 1991; 325: 1063.
252. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489.
253. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 330.
254. Vivaldi P, Rossetti G, Galli M, Finazzi G. Severe bleeding due to acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. Case report and review of literature. *Haematologica* 1997; 82: 345.
255. Erkan D, Bateman H, Lockshin MD. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus: report of 2 cases and review of literature. *Lupus* 1999; 8: 560.
256. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193.
257. Harris EN, Gharavi AE, Hegde U, et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 231.
258. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: A prospective cohort study. *Blood* 2001; 98: 1760.
259. Lee T, von Scheven E, Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescent. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 415–421.
260. Насонов ЕЛ, Рябова ТВ, Шпитонкова ОЛ, Александрова ЕН. Антифосфолипидный синдром в педиатрии. *Детская ревматология* 1995; 1: 67–73.
261. Ravelli A, Caporali R, Di Fuccia G, et al. Anticardiolipin antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 398–402.
262. Seaman DE, Londjino AV, Jr, Kwok CK, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995; 96: 1040–1045.
263. Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari AC, et al. Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 873–881.

264. Shergy WJ, Kredich DW, Pisetsky DS. The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 1389—1394.
265. Berube C, Mitchell L, Silverman E, et al. The relationship of anticardiolipin antibodies to thromboembolic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Pediatr Res* 1998; 44: 351—358.
266. von Scheven EY, Glidden DV, Elder ME. Anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2002; 47: 414—420.
267. Falcini F, Tacetti G, Trapani S, et al. Primary antiphospholipid syndrome: a report of two pediatric cases. *J Rheumatology* 1991; 18: 1085—1087.
268. Von Landenberg P, Lehmann HW, Knoll A, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1939—1947.
269. Shpironkova OV, Ryabova TV, Alexandrova EN, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome (APS) in children with SLE. III European Conference on Systemic Lupus Erythematosus, 1996, Pisa, Italy, 47 (126 abst).
270. Chang D-M, Chang C-C, Kuo S-Y, Chu S-J, Chang M-L. Hormonal profiles and immunological studies of male lupus in Taiwan. *Clin Rheum* 1999; 18: 158—162.
271. Folomeev M, Afanasjev W, Alekberova Z. Survival prognostic factors revealed from initial features of systemic lupus erythematosus in male patients. III Intern. Conference on SLE, London, *Lupus* 1992; 1 (Suppl 1): 122 (abst).
272. Masi AT, Kaslow RA. Sex effects in systemic lupus erythematosus: a clue to pathogenesis. *Arthr Rheum* 1978; 21: 480—484.
273. Kaufman LD, Gomez-Reino JJ, Heinicke MH, Gorevic P.D. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with review of the literature. *Sem Arthr Rheum* 1989; 18, 3, 189—197.
274. Koh WH, Fong KY, Boey ML, Feng PH. Systemic lupus erythematosus in 61 oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. *Br J Rheum* 1994; 33, 339—342.
275. Miller MH, Urowitz MB, Gladman D.D., Killinger D.W. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62, 5, 327—334.
276. Sthoeger ZM, Geltner D, Rider A, Bentwich Z. Systemic lupus erythematosus in 49 Israel males: a retrospective study. *Clin Exp Rheum* 1987; 5: 233—240.
277. Alarcon-Segovia D. Antiphospholipid syndrome in SLE. *Lupus* 1992; 1, (Suppl 1): 13 (abst).
278. Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС, Клюквина НГ, Александрова ЕН, Саложин КВ, Ле Тонгез М, Юну П. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке у мужчин. *Клин. медицина*, 1996; 4: 18—22.
279. Asherson RA. The "primary" antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1988; 15: 742—746.
280. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482—488.
281. Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features with raised anticardiolipin antibodies and other disorders. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 362—367.
282. Mujic F, Cuadrado MJ, Lloyd M, et al. Primary antiphospholipid antibody syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 1589.
283. Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965; 77: 180—185.
284. Kalashnikova LA, Nasonov E.L., Kushekbaeva AE, Gracheva LA. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1990; 40: 464—467.
285. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Stoyanovich LZ, et al. Sneddon's syndrome and the primary antiphospholipid syndrome. *Cerebrovascular Dis* 1994; 4: 76—82.
286. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Borisenko VV, et al. Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 357—361.

287. Asherson R.A. *The catastrophic antiphospholipid syndrome* *J Rheumatol* 1992; 19: 508—512.

288. Asherson RA, Cervera R, Font J. *Multifocal thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link?* *Lupus* 1992; 1: 199-203.

289. Harris EN, Bos K. *An acute disseminated coagulopathy-vasculopathy with the antiphospholipid syndrome.* *Arch Int Med* 1991; 151: 231—233.

290. Ingram SB, Goodnight SH, Bennet RM. *An unusual syndrome of devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies- a report of two cases* *Arthr Rheum* 1987; 30: 1167—1171.

291. Piette JC, Cervera R, Levy RA, Nasonov EL, Shoenfeld Y. *The catastrophic Antiphospholipid syndrome — Asherson's syndrome.* *Ann Med Intern* 2003.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Антитела к фосфолипидам (аФЛ) представляют собой семейство аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков<sup>1-4</sup> (таблица 8.1). После того как было установлено, что аФЛ реагируют не с фосфолипидами, а с фосфолипидсвязывающими белками, некоторые авторы предпочитают использовать термин "антитела к фосфолипид-белковому комплексу".

**Таблица 8.1. Спектр антител, выявляемых в сыворотке больных АФС<sup>2</sup>**

- |   |
|---|
| • аФЛ, выявляемые при реакции Вассермана<br>(ложноположительная реакция Вассермана) |
| • аФЛ, выявляемые при определении аКЛ иммуноферментным методом                      |
| к кардиолипину  |
| к $\beta_2$ -ГП-I   |
| к ПТ  |
| к аннексину V   |
| к другим ФЛ-связывающим белкам (?)  |



---

- аФЛ, выявляемые при определении ВА

- к протромбину

- к  $\beta_2$ -ГП-I

- к фактору V

- к фактору X

- Антитела, не выявляемые с помощью стандартных методов определения аФЛ

- к эндотелию (АЭКА)

- к белку C

- к белку S

- к тромбомодулину

- к гепарансульфату протеогликана/гепарину

- к аннексину V

- к CD36

- к высоко- и низкомолекулярному кининогену

- к фосфолипазе A<sub>2</sub> (?)

- к ОЛНП и другим липопротеинам

---

## Биологическая ложноположительная реакция Вассермана

аФЛ, выявляемые стандартным методом, использующимся для диагностики сифилиса, — это первые аФЛ, обнаруженные при заболеваниях человека. аФЛ при сифилисе отличаются от аФЛ при аутоиммунных заболеваниях, хотя нередко у одного и того же человека обнаруживают оба типа антител. При диагностике сифилиса чаще всего определяют так называемый Venereal Disease Research Laboratory антиген (VDRL-антиген) или "реагиновый" антиген. VDRL-антиген состоит из кардиолипина, фосфатидилхолина и холестерина в объемных соотношениях 1:10:30. Холестерин выполняет роль "стержня", вокруг которого слоями располагаются фосфатидилхолин и кардиолипин. Кардиолипин — основной антиген, с которым реагируют антитела при сифилисе. Его антигенность зависит от двух фосфоэфирных групп, разделенных тремя метиленовыми группами, и центральной гидроксильной группы. Холестерин, в отличие от фосфатидилхолина, который

обеспечивает определенную пространственную конфигурацию молекулы, не является обязательным компонентом "реагинового" антигена.

В сыворотке больных АФС могут обнаруживаться антитела к VDRL-антигену (ложноположительная реакция Вассермана), но, как правило, в низком титре, в то время как при использовании "чистого" КЛ выявляется очень высокий уровень антител. Напротив, для сифилиса характерен высокий титр антител к VDRL-антигену, а реакция с "чистым" КЛ, иммобилизованном на твердой фазе, нередко отсутствует.

Твердофазный иммуноферментный или радиоиммунный методы, использующиеся в настоящее время для определения аКЛ, в 200—400 раз более чувствительны, чем VDRL-тест (реакция агглютинации). ИФМ, основанный на использовании VDRL-антигена, значительно более чувствителен при обнаружении аКЛ в сыворотке больных сифилисом, чем ИФМ с "чистым" КЛ<sup>5</sup>. В исследованиях было показано, что кардиолипидные липосомы абсорбируют аКЛ из сыворотки больных СКВ в большей степени, чем VDRL-липосомы, но последние лучше абсорбируют антитела из сыворотки у больных сифилисом, чем у больных АФС. Кроме того, аКЛ, присутствующие в сыворотке больных сифилисом, лучше распознают кардиолипидин в составе VDRL-антигена, чем "чистый" КЛ, но не реагируют с фосфатидилсерином и фосфатидилхолином. Таким образом, различная частота выявления аКЛ при сифилисе и АФС связана не с чувствительностью самих методов, а со свойствами антигена, распознающегося соответствующими антителами. В настоящее время VDRL-тест не рекомендуется использовать для определения аФЛ, поскольку этот тест обладает низкой чувствительностью и специфичностью<sup>6</sup>. Однако обнаружение ложноположительной реакции Вассермана является показанием для определения аФЛ и, в случае положительных результатов, для динамического наблюдения за пациентами в отношении возможности развития АФС.

### **Волчаночный антикоагулянт (ВА)**

У больных АФС часто обнаруживают ВА — разновидность аФЛ, которые реагируют с белками плазмы ( $\beta_2$ -ГП-I, протромбин и аннексин V) (таблица 8.1). При скрининге для определения ВА можно использовать

функциональные тесты (АЧТВ, тест с ядом гадюки Рассела, определение каолинового и протромбинового времени). Установлено, что ВА *in vitro* увеличивает продолжительность фосфолипидзависимых реакций свертывания крови, воздействуя на  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимое связывание протромбина, фактора Ха и Va с поверхностью фосфолипидов, в процессе сборки протромбинового активаторного комплекса (протромбиназы). При подозрении на АФС крайне желательно использовать набор тестов, так как каждый из тестов в отдельности дает положительные результаты только в 60—80% случаев. Поскольку специфичного прямого теста для определения ВА не разработано, для дифференциации между присутствием в плазме ВА и дефицитом факторов свертывания необходима постановка подтверждающих тестов. Для этого можно использовать определение АЧТВ в безтромбоцитарной плазме. У больных с ВА не происходит нормализации свертывания при смешивании исследуемой плазмы с нормальной плазмой в соотношении 1:1 или 4:1. Нормализация свертывания при добавлении фосфолипидов в гексагональной фазе (нейтрализует действие ингибиторов) свидетельствует о специфичности ВА к фосфолипидам<sup>2, 3, 7</sup>.

Хотя обнаружение в крови ВА нередко лучше коррелирует с клиническими проявлениями АФС, чем уровень аКЛ, выявляемых с помощью ИФМ (см. ниже), этот метод имеет определенные недостатки и ограничения. К ним относятся невозможность определения ВА у больных, получающих гепарин, ложноположительные и ложноотрицательные результаты, трудность стандартизации. Например, у беременных нередко получают ложноотрицательные результаты скрининговых тестов, что обусловлено увеличением концентрации циркулирующих факторов свертывания (например фактора VIII).

J. Hanly и соавт.<sup>8</sup> описали хромогенный метод определения аФЛ, основанный на измерении времени образования тромбина (thrombin generation time — TGT), когда в лунки микроплат к смеси нормальной плазмы, тромбопластина и хромогенного субстрата тромбина добавляется плазма больных АФС в соотношении 2:1 и после активации кальцием проводится кинетическое измерение генерации тромбина по изменению окраски субстрата. Показано, что плазма больных АФС, позитивных по ВА и

$\alpha\beta_2$ -ГП-I, а также моноклональные  $\alpha\beta_2$ -ГП-I обладают способностью удлинять TGT. По сравнению с тестом на ВА, TGT-тест имеет более высокую чувствительность, позволяет исследовать одновременно большое количество образцов.

### **Антитела к кардиолипину (аКЛ)**

аКЛ реагируют с отрицательно заряженными фосфолипидами — кардиолипином и фосфатидилсеринем, образующими комплекс с белками плазмы ( $\beta_2$ -ГП-I, протромбин или аннексин V)<sup>1, 2</sup>. Для определения аКЛ применяют иммуноферментный метод, позволяющий выявлять так называемые  $\beta_2$ -ГП-I-зависимые аКЛ. аКЛ могут относиться ко всем 3 основным классам иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA), но основное клиническое значение имеет определение IgG аКЛ и в меньшей степени IgM.

График распределения результатов ИФМ определения аКЛ не соответствует закону нормального распределения, имея вид экспоненциальной кривой, что затрудняет использование параметрических тестов при интерпретации полученных данных. Для стандартизации результатов используют единицы GPL/MPL (IgG/IgM phospholipid binding units), которые устанавливаются с помощью контрольных сывороток, предоставляемых лабораторией по стандартизации антифосфолипидных антител. Имеются также стандарты для количественного определения IgA аКЛ<sup>9</sup>. Одна единица GPL соответствует фосфолипидсвязывающей активности 1 мкг/мл IgG аКЛ, а одна единица MPL — 1 мкг/мл IgM аКЛ, очищенных методом аффинной хроматографии. Пересчет показателей ОП исследуемых сывороток в единицы концентрации GPL и MPL осуществляется с помощью построения калибровочной кривой зависимости логарифма ОП стандарта от логарифма концентрации аКЛ, представленной уравнением линейной регрессии<sup>10, 11</sup>. При этом распределение полученных данных превращается из исходно ненормального в нормальное, что позволяет использовать параметрические статистические методы<sup>1</sup>.

Верхняя граница нормальной концентрации IgG аКЛ в сыворотке крови составляет от 7,0 до 23,0 GPL, IgM аКЛ — от 6,0 до 15,0 MPL<sup>12</sup>.

Результаты анализа преобразованных данных целесообразно применять в диапазоне нормальных концентраций аКЛ у здоровых лиц, однако трудно интерпретировать при выявлении аКЛ-положительных результатов у пациентов с "вероятным" АФС. Так, среди 500 больных СКВ из 53,2% случаев с положительными результатами определения аКЛ, титры которых превышали нормальный средний уровень на 2 SD, у 30% больных отсутствовали клинические признаки АФС<sup>13</sup>. При этом, несмотря на корреляцию высоких титров аКЛ со степенью выраженности клинических проявлений АФС, обнаружение аКЛ в любых титрах не всегда связано с данным симптомокомплексом.

Согласно международным рекомендациям, при интерпретации результатов следует использовать не абсолютные значения уровня аКЛ в GPL/MPL, а уровень позитивности (таблица 8.2).

**Таблица 8.2. Границы степеней позитивности при оценке результатов определения аКЛ**

Степень позитивности	Изотип аКЛ	
	IgG аКЛ (в GPL)	IgM аКЛ (в MPL)
Высокопозитивные	Более 65	Более 45
Умеренно позитивные	30—65	35—45
Низкопозитивные	23—30	26—35
Негативные	Менее 23	Менее 26

Другой подход к анализу диагностической точности ИФМ определения аФЛ связан с построением графика характеристических кривых (ROC-curve, receiver-operator characteristic curve) на основе расчета операционных характеристик теста (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительных и отрицательных результатов). При построении графика по оси абсцисс откладывают частоту ложноположительных результатов (1-специфичность, %), а по оси ординат — частоту истинно положительных результатов (чувствительность, %)<sup>14-16</sup>. Значения чувствительности и соответствующие им доли ложноположительных результатов определения аФЛ, рассчитанные по всему диапазону точек разделения между нормой и патологией, наносятся на плос-

кость и соединяются сплошной линией. Точка, наиболее близкая к перегибу графика, рассматривается как оптимальное соотношение чувствительности и специфичности. Выбор точки разделения делается с учетом соотношения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. В ряде случаев вычисляется коэффициент вероятности, т.е. соотношение между вероятностью наличия АФС до и после получения результатов тестирования аФЛ, который может определяться как для значений аФЛ, стратифицированных по высоким, средним, низким и нормальным титрам, так и для отдельных точек разделения "cutoff" (по формуле чувствительность/1-специфичность)<sup>1, 14</sup>. Однако большинством авторов исследуется прогностическая ценность результатов определения аФЛ, в значительной мере зависящая от распространенности АФС в популяции. J.-С. Wasmuth и соавт.<sup>15</sup> применяли анализ ROC-кривых у 144 больных с подозрением на АФС при изучении диагностической точности 23 коммерческих тест-систем для определения аКЛ и а $\beta_2$ -ГП-I. Диагностическая точность большинства методов определения аКЛ и а $\beta_2$ -ГП-I изотипов IgG и IgM возрастала по мере увеличения числа клинических критериев, использовавшихся для постановки диагноза АФС. В том случае когда диагноз АФС базировался на двух или трех клинических признаках, типичных для АФС, чувствительность тестирования аКЛ и а $\beta_2$ -ГП-I составляла не более 67%, площадь под ROC-кривой (area under curve — AUC) — от 0,60 до 0,72. Наиболее высокая диагностическая точность тест-систем для иммуноферментного анализа аКЛ и а $\beta_2$ -ГП-I наблюдалась при использовании четырех и более клинических критериев АФС (чувствительность — до 100%, площадь под кривой — более 0,8), что связано с уменьшением числа ложноотрицательных результатов. По данным J.M. Musial и соавт.<sup>16</sup>, анализ характеристических кривых позволяет установить оптимальные критериальные значения аФЛ, связанные с основными клиническими симптомами АФС. При исследовании клинического значения аФЛ у 204 больных АФС положительные результаты тестирования ВА ассоциировались с высоким риском развития тромбозов (ОР: 3,04; 1,5—6,2; доверительный интервал — ДИ — 95%) и рецидивирующих потерь плода (ОР: 8,7; 2,8—26,7; ДИ — 95%). Анализ ROC кривых показал, что для прогнозирования тромбозов наиболее точным тестом является

исследование IgG аКЛ ("cutoff">17,2 GPL; ОР: 3,69; 1,8—7,4; ДИ — 95%); рецидивирующих потерь плода — IgG аФИ (фосфатидилинозитол) ("cutoff">22,1 ед.; ОР: 6,21; 2,1—18,5; ДИ — 95%), IgG аКЛ и IgG а $\beta_2$ -ГП-I; тромбоцитопении — IgM аФИ ("cutoff">6,7 ед.; ОР: 1,9; 1,04—3,4; ДИ — 95%). При этом у 6,6% больных с клиническими признаками АФС и негативными результатами тестирования на ВА и аКЛ обнаружены другие субтипы аФЛ, главным образом IgM аФИ.

В настоящее время предложено большое количество "home made" методик и коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа аКЛ. Несмотря на стандартизацию основных методических аспектов ИФМ определения аКЛ, полученные результаты нередко имеют противоречивый характер. Так, по данным многоцентрового исследования, частота обнаружения аКЛ в популяции при использовании 9 различных коммерческих тест-систем варьировала от 31 до 60% для IgG аКЛ и от 6 до 50% для IgM аКЛ. При этом наклон графика линейной регрессионной зависимости результатов измерения концентрации аКЛ в единицах GPL и MPL с помощью стандартов, предоставленных Antiphospholipid Standartisation Laboratory, и калибраторов тест-систем составлял 0,159—0,93 для IgG аКЛ и 0,236—0,836 для IgM аКЛ<sup>17</sup>. Имеются также данные о более высокой вариабельности операционных характеристик шести коммерческих и одной "home made" тест-систем для определения IgG и IgM аКЛ по сравнению с пятью коммерческими тест-системами на IgG- и IgM а $\beta_2$ -ГП-I<sup>18</sup>. Хорошая воспроизводимость результатов в значительной степени зависит от четкого выполнения ряда рекомендаций, разработанных для иммуноферментного анализа аКЛ. Перед внесением в лунки полистироловых микроплат КЛ растворяют в этаноле либо в смеси этанола и хлороформа. Для иммобилизации КЛ на твердой фазе лунки планшета высушивают в вакууме либо в течение 18 часов при 4°C. Предотвращение липидного окисления с помощью азота на данном этапе является спорным вопросом, так как окисление КЛ в целом способствует увеличению его отрицательного заряда и связывающей активности.

Интенсивно изучалась возможность использования в тест-системах для иммуноферментного анализа аФЛ, помимо КЛ, других ФЛ, включая ФИ, ФС, ФЭ, ФХ и различные смеси ФЛ<sup>19</sup>. Полагают, что обнаружение

различных субтипов аФЛ при АФС в основном определяется степенью их связывания с  $\beta_2$ -ГП-I и не зависит от специфического взаимодействия с отдельными ФЛ, за исключением реагирования антител с ФЭ<sup>20</sup>. E.N. Harris и S.S. Pierangeli<sup>21</sup> предложили определять антитела к смеси ФЛ с помощью разработанной ими тест-системы "APhL ELISA kit" для диагностики "сомнительного" АФС у больных с отрицательными результатами тестирования аКЛ и ВА или с низкими титрами аКЛ. В то же время чувствительность и специфичность данного метода не нашла подтверждения в работе H.M. Day и соавт.<sup>22</sup>.

Блокирование участков неспецифического связывания обычно проводится с помощью 10% раствора фетальной телячьей или бычьей сыворотки в фосфатно-солевом буфере в качестве источника кофактора  $\beta_2$ -ГП-I, который связывается с иммобилизованным на твердой фазе КЛ и частично — со свободными участками на поверхности микроплат. Следует подчеркнуть, что любые методические различия, касающиеся концентрации бычьей сыворотки, разведения и объема проб в лунке, свойств КЛ (окисление, степень очистки) могут приводить к изменению связывающей активности  $\beta_2$ -ГП-I и результатов определения аКЛ. При измерении соотношения  $\beta_2$ -ГП-I-зависимых и  $\beta_2$ -ГП-I-независимых субфракций аКЛ до и после внесения в тест-систему экзогенного  $\beta_2$ -ГП-I используется буферный раствор с добавлением бычьего сывороточного альбумина или желатина<sup>23</sup>. Тестируемые сыворотки разводятся блокирующим буферным раствором, содержащим не только  $\beta_2$ -ГП-I, но и другие белки сыворотки быка. Кроме того, в образцах исследуемых сывороток может присутствовать и собственный  $\beta_2$ -ГП-I человека. В связи с этим при определении аКЛ в сыворотке крови рекомендуется вычитать ОП лунки без КЛ из ОП лунки с КЛ. При определении аКЛ с помощью ИФМ не рекомендуется предварительное прогревание сывороток, приводящее к конвертации аКЛ-отрицательных образцов в аКЛ-положительные, в том числе и у здоровых лиц<sup>24, 25</sup>. Несмотря на предположение, согласно которому использование в тест-системе для иммуноферментного анализа аКЛ 0,05% буферного раствора детергента Tween 20 позволяет отличить  $\beta_2$ -ГП-I-зависимые от  $\beta_2$ -ГП-I-независимых аКЛ<sup>26</sup>, имеются данные, что Tween 20 может полностью блокиро-



вать связывание  $\beta_2$ -ГП-I с КЛ<sup>27</sup>, а также удалять КЛ со дна лунок при отмывках<sup>28</sup>.

Одной из наиболее сложных проблем лабораторной диагностики АФС является недостаточно высокая специфичность аКЛ, что в ряде случаев может приводить к ложноположительной диагностике АФС. Улучшение диагностики АФС связано с необходимостью определения  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, обладающих большей специфичностью в отношении диагноза АФС.

При внесении очищенных антител больных в тест-систему для иммуноферментного анализа аКЛ без добавления фетальной сыворотки было показано, что  $\beta_2$ -ГП-I является кофактором, обязательным для специфического связывания "аутоиммунных" аКЛ, ассоциирующихся с АФС, подавляя связывающую активность "инфекционных" аКЛ<sup>29, 30</sup>. Содержание  $\beta_2$ -ГП-I в иммуноферментном тесте, соответствующее оптимальному связыванию аКЛ, составляет 8 мкг/мл и более; при концентрации  $\beta_2$ -ГП-I менее 1 мкг/мл связывающая активность аКЛ падает до нуля<sup>31</sup>. В сыворотке человека  $\beta_2$ -ГП-I присутствует в концентрации около 200 мкг/мл, в то время как в бычьей сыворотке его уровень в 2—3 раза выше<sup>32</sup>. Большинство, но не все субтипы аКЛ человека связываются с бычьим  $\beta_2$ -ГП-I<sup>33, 34</sup>. Количество аКЛ в тестируемой сыворотке, разведенной 1:100 в 10% растворе фетальной сыворотки, соответствует адекватный для оптимального связывания уровень  $\beta_2$ -ГП-I. Использование блокирующего и разводящего раствора без добавления фетальной сыворотки, содержащей экзогенный  $\beta_2$ -ГП-I, приводит к значительному снижению связывающей активности аКЛ<sup>32</sup>.

Поскольку в препаратах бычьего кардиолипина и фетальной сыворотки, использующихся при определении аКЛ, содержится  $\beta_2$ -ГП-I, полагают, что с помощью стандартного ИФМ можно выявлять как  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, так и антитела, реагирующие собственно с кардиолипином. Другой подход к определению  $\alpha\beta_2$ -ГП-I основан на использовании иммобилизованного на твердой фазе аффинно-очищенного  $\beta_2$ -ГП-I<sup>34-36</sup>. Поскольку  $\alpha\beta_2$ -ГП-I имеют низкую аффинность, для их выявления ИФМ необходима высокая плотность иммобилизации  $\beta_2$ -ГП-I на твердой фазе<sup>36</sup>, кото-

рая способствует экспрессии "скрытого" эпитопа в молекуле  $\beta_2$ -ГП-I<sup>34</sup>. Это достигается при использовании "высокосвязывающих" полистироловых микроплат, подвергнутых рентгеновскому облучению. Преимущество метода определения  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, по сравнению с определением аКЛ, до конца не ясно. Полагают, что первый обладает более высокой специфичностью, а второй — чувствительностью<sup>2</sup>. Действительно, стандартный метод определения аКЛ может давать "ложноположительные" результаты за счет выявления "непатогенных", реагирующих только с кардиолипином антител, а частота обнаружения "патогенных"  $\beta_2$ -ГП-I-зависимых аКЛ может существенно варьировать в зависимости от содержания  $\beta_2$ -ГП-I в тест-системе и эффективности его иммобилизации на твердой фазе. Однако определение  $\alpha\beta_2$ -ГП-I также связано с определенными методическими проблемами. Во-первых, метод не стандартизован на международном уровне; во-вторых, на результаты может влиять ряд трудно поддающихся контролю факторов, в том числе способ выделения  $\beta_2$ -ГП-I, его низкая стабильность, особенности иммобилизации, свойства твердой фазы и др.

В ряде случаев коммерческие препараты  $\beta_2$ -ГП-I могут подвергаться частичному расщеплению на уровне фрагмента Lys<sup>317</sup>-Thr<sup>318</sup>, находящегося рядом с фосфолипидсвязывающим сайтом Cys<sup>281</sup>-Cys<sup>288</sup> V домена, что приводит к существенной потере функциональной активности  $\beta_2$ -ГП-I<sup>37</sup>. Наряду с этим обнаружена способность плазмина и фактора Ха расщеплять данный фосфолипидсвязывающий участок  $\beta_2$ -ГП-I<sup>38</sup>. Хотя  $\alpha\beta_2$ -ГП-I являются главным образом низкоаффинными антителами, которые проявляют функциональную активность при условии бивалентного связывания и высокой плотности антигена, иммобилизованного на поверхности облученных микроплат, имеется небольшое количество высокоаффинных антител, взаимодействующих с человеческим или бычьим  $\beta_2$ -ГП-I, адсорбированным на необработанных микроплатах<sup>39</sup>. По данным R.A.S. Roubey и соавт.<sup>36</sup>, связывающая активность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I человека проявляется при концентрации  $\beta_2$ -ГП-I от 1 до 5 мкг/мл, в то время как J. Guerin и соавт.<sup>40</sup> и R.R. Forastiero и соавт.<sup>41</sup> использовали концентрацию  $\beta_2$ -ГП-I в 20 раз выше. По мнению T. Koike и E. Matsuura<sup>42</sup>, высокоаффинные мыши-

ные моноклональные антитела одинаково эффективно связываются с  $\beta_2$ -ГП-I, адсорбированным на поверхности необработанных и облученных микроплат, а  $\alpha\beta_2$ -ГП-I человека не взаимодействуют с  $\beta_2$ -ГП-I, покрывающим лунки необработанных микроплат. Для эффективного связывания с антителами важное значение имеют распределение и плотность  $\beta_2$ -ГП-I на твердой фазе, обеспечивающие оптимальное расстояние и корректную пространственную ориентировку каждого его эпитопа относительно молекул  $\alpha\beta_2$ -ГП-I. Показано, что димеризация  $\beta_2$ -ГП-I вызывает выраженное повышение аффинности поликлональных  $\alpha\beta_2$ -ГП-I у больных АФС, при этом Fab' фрагменты  $\alpha\beta_2$ -ГП-I не реагируют с нативным и димеризованным  $\beta_2$ -ГП-I<sup>35, 43</sup>. С другой стороны, нельзя исключить экспрессию ранее скрытых эпитопов  $\beta_2$ -ГП-I в результате конформационных изменений, индуцированных связыванием с  $\alpha\beta_2$ -ГП-I<sup>42</sup>.

Результаты иммуноферментного анализа  $\alpha\beta_2$ -ГП-I могут варьировать в зависимости от типа буферного раствора, применяемого для нанесения антигена на поверхность микроплат. При разведении  $\beta_2$ -ГП-I карбонатным буфером наблюдается более высокая чувствительность определения  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, чем при использовании Трис-буфера<sup>44</sup>. Выявление низкого и неспецифического связывания  $\alpha\beta_2$ -ГП-I обусловлено реагированием антител больных АФС не только с ФЛ и  $\beta_2$ -ГП-I, но и с широким спектром белков (протромбин, аннексин V, белок C, белок S), которые могут присутствовать в тестируемых сыворотках и связываться с незаблокированными участками на дне лунок. Однако в целом данная проблема имеет большее значение для иммуноферментного анализа аКЛ, при котором указанные сывороточные факторы могут содержаться как в исследуемых сыворотках, так и в фетальной бычьей сыворотке. Наряду с этим связывающая активность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I зависит от количества и продолжительности отмывок, так как каждый цикл отмывки может приводить к кумулятивному снижению числа связавшихся низкоаффинных  $\alpha\beta_2$ -ГП-I и общему уменьшению чувствительности ИФМ определения  $\alpha\beta_2$ -ГП-I.

Популяционные исследования предсказательной ценности положительных результатов иммуноферментного анализа аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I для

диагностики АФС показали, что аКЛ в целом имеют низкую чувствительность и специфичность, а  $\beta_2$ -ГП-I — низкую чувствительность, но высокую специфичность относительно вероятности возникновения тромбозов при АФС<sup>1</sup>.

Таким образом, лабораторная диагностика АФС должна основываться на определении аФЛ в сыворотке крови с обязательным использованием комплекса методов, включая иммуноферментный анализ аКЛ, исследование ВА с помощью коагулологических тестов и иммуноферментный анализ  $\beta_2$ -ГП-I. аКЛ — чувствительный, но неспецифический маркер АФС, уровень которого может варьировать из-за низкой межлабораторной сопоставимости результатов и различий в используемых тест-системах. Наличие у больных АФС связи между повышением уровня аКЛ и увеличением риска развития тромбозов не исключает значения низкопозитивных, ложноположительных результатов тестирования аКЛ как потенциальных тромбогенных факторов при атеросклерозе и других заболеваниях, не связанных с АФС. Предсказательная ценность положительных результатов исследования  $\beta_2$ -ГП-I для постановки диагноза АФС выше, чем у аКЛ и ВА, однако для широкого использования  $\beta_2$ -ГП-I в качестве лабораторного критерия диагностики АФС необходима дальнейшая стандартизация ИФМ определения данного показателя на международном уровне. Общепринятым лабораторным методом диагностики АФС по-прежнему остается стандартный ИФМ, выявляющий  $\beta_2$ -ГП-I-зависимые аКЛ (*глава 9*).

### аКЛ класса IgA

Поскольку данные, касающиеся клинического значения IgA аКЛ при АФС, противоречивы, а метод не стандартизован<sup>45-47</sup>, определение IgA аКЛ не рекомендуют использовать для диагностики АФС. Увеличение концентрации IgA может вести к ложноположительным результатам при определении IgA аКЛ<sup>48</sup>. В целом IgA аКЛ, как и аКЛ других изотипов, связываются с кардиолипином при участии  $\beta_2$ -ГП-I<sup>49</sup>. Хотя при наличии в крови IgA аКЛ обычно определяют и IgM аКЛ, и IgG, иногда возможно изолированное выявление IgA аКЛ<sup>14, 50-52</sup>. Частота обнаружения IgA аКЛ при СКВ колеблется от 1 до 44%, а при первичном АФС — от 20 до 30%.

Сообщалось о связи между наличием в крови IgA аКЛ с основными клиническими проявлениями АФС, то есть тромбозами и акушерской патологией, а также более редкими признаками, например, язвами голени, сетчатым ливедо, поражением клапанов сердца, легочной гипертензией и нейропсихическими нарушениями<sup>49</sup>. Наряду с СКВ и АФС, аФЛ класса IgA обнаруживают при многих заболеваниях, в том числе при РА, синдроме Шегрена, системной склеродермии, кожном лейкоцитокластическом васкулите, увеите, некоторых вирусных инфекциях, синдроме Гийена—Барре, ассоциированном с HTLV-1 спастическом парапарезе.

### Подклассы IgG аКЛ

Изучение распределения аФЛ по подклассам имеет большое значение для определения их патогенетической активности. Известно, что подклассы IgG различаются по способности активировать систему комплемента и по связыванию с Fc $\gamma$ -рецепторами мононуклеарных клеток<sup>53</sup>. Распределение IgG антител по подклассам зависит от свойств антигена: белковые антигены вызывают Т-зависимый синтез антител изотипов IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>, а углеводородные антигены — Т-независимый синтез антител изотипа IgG<sub>3</sub><sup>53</sup>.

Данные, касающиеся распределения подклассов IgG аКЛ, противоречивы. По мнению одних авторов, аКЛ чаще относятся к изотипам IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub><sup>54-56</sup>, а по данным других, развитие АФС связано с синтезом аКЛ подкласса IgG<sub>2</sub><sup>57-59</sup>. Существуют данные о том, что аКЛ подкласса IgG<sub>2</sub> чаще и в более высоком титре обнаруживаются именно у IgG  $\beta_2$ -ГП-I-позитивных пациентов, чем у  $\beta_2$ -ГП-I-негативных. При этом  $\beta_2$ -ГП-I чаще принадлежат именно к подклассу IgG<sub>2</sub>. Обнаружение аКЛ подклассов IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>3</sub> коррелирует с артериальными тромбозами, а IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>3</sub>  $\beta_2$ -ГП-I — с венозными.

Как уже отмечалось, IgG<sub>2</sub> ответ обычно является Т-независимым. Полагают, что синтез анти- $\beta_2$ -ГП-I запускается углеводородным компонентом  $\beta_2$ -ГП-I, стимулирующим В-лимфоциты. Однако расщепление  $\beta_2$ -ГП-I N-глюконазой не влияет на связывание антител с  $\beta_2$ -ГП-I. Поскольку димеризация  $\beta_2$ -ГП-I на фосфолипидной мембране приводит к

увеличению аффинности  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, нельзя исключить, что формирование повторяющихся эпитопов может вызвать Т-независимый иммунный ответ.

### Антитела к протромбину (аПТ)

Метод определения аПТ в принципе не отличается от метода определения  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, поскольку в обоих случаях антиген эффективно связывается только с активированным полистиролом<sup>60</sup>. Недавно метод определения аПТ был усовершенствован путем иммобилизации ПТ на фосфатидилсерине (аПТ/ФС)<sup>61</sup>. Частота обнаружения и уровень аПТ/ФС лучше коррелирует с обнаружением ВА и клиническими проявлениями АФС, чем аПТ<sup>62, 63</sup>. Полагают, что аПТ могут распознавать "скрытый" эпитоп или неоантиген, формирующийся в процессе связывания ПТ с анионными ФЛ, или могут представлять собой низкоаффинные антитела, взаимодействующие с протромбином за счет бивалентного связывания<sup>64</sup>. По данным Т. Akimoto et al.<sup>65</sup>, аПТ реагируют главным образом с фрагментом 1, реже с комплексом фрагмент-1 +  $\alpha$ -тромбин.

### Другие антитела

Поскольку антитела к другим фосфолипидсвязывающим белкам (белок С, белок S и аннексин V), как и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I, и аПТ, выявляются только при иммобилизации антигена на полистироловом носителе (таблица 8.3), очевидно, что они реагируют не с "нативными", а с конформационными эпитопами этих молекул<sup>4</sup>.

**Таблица 8.3. Частота обнаружения различных аФЛ у 168 больных СКВ<sup>66</sup>**

Тип антител	Необлученный полистирол	$\gamma$ -облученный полистирол
Анти- $\beta_2$ ГП-I	0	51 (30%)
Анти-ПТ	0	94 (56%)
Анти-белок С	0	36 (21%)
Анти-белок S	0	47 (28%)
Анти-аннексин V	0	50 (30%)

При интерпретации результатов определения антител к другим фосфолипидсвязывающим белкам необходимо иметь в виду возможность перекрестной реактивности аФЛ. Полагают, что независимо от того, какой антиген иммобилизован на твердой фазе, аФЛ фактически распознают одну общую для всех антигенную детерминанту<sup>4</sup>. Например, имеются данные о том, что N-терминальный участок протромбина имеет выраженную гомологию с другими витамин К-зависимыми белками.

### Клиническое значение аФЛ

Наиболее часто (и в высокой концентрации) аФЛ выявляется при СКВ. При других заболеваниях они обычно присутствуют в низком титре. Не случайно именно при СКВ наблюдается тесная связь между обнаружением аФЛ и основными клиническими проявлениями АФС<sup>19, 67-70</sup> (таблица 8.4).

**Таблица 8.4. Связь аФЛ с тромботическими осложнениями, тромбоцитопенией и акушерской патологией при СКВ<sup>40</sup>**

Клиническое проявление	Всего больных	Всего с аФЛ	Из них:		Достоверность
			аФЛ+	аФЛ—	
Тромбоз	1428	39%	42%	13%	<0,0001
Акушерская патология	554	43%	59%	20%	<0,0001
Тромбоцитопения	869	47%	38%	11%	<0,0001

В результате анализа опубликованных результатов 21 исследования, включавших 1428 больных с СКВ и волчаночно-подобными синдромами, было установлено, что аФЛ обнаруживаются у 39% больных, а тромботические нарушения — в 24% случаев. Развитие тромбоза достоверно чаще отмечено у больных с аФЛ (42%) по сравнению с больными, не имевшими аФЛ в крови (13%). Анализ результатов обследования 869 больных СКВ (13 исследований) показал, что общая частота обнаружения аФЛ составила 47%. Рецидивирующая тромбоцитопения обнаружена у 23% пациентов, причем она достоверно чаще развивалась у больных с аФЛ (38%) по сравнению с больными без аФЛ (11%).

Сходные результаты были получены при сопоставлении частоты тромботических нарушений и тромбоцитопении у больных, имевших в крови ВА и/или аКЛ, и у больных, не имевших этих аутоантител. Так, тромбозы в ВА-позитивной группе наблюдались у 51%, а в ВА-негативной — у 14% больных. Подобная закономерность прослеживалась и при определении аКЛ (соответственно в 31 и 12% случаев) ( $p < 0,0001$ ). Тромбоцитопения развивалась соответственно у 55% больных с ВА и 14% без ВА ( $p < 0,0001$ ), у 29% пациентов с аКЛ и у 9% — без аКЛ ( $p < 0,0001$ ).

Выраженное, стойкое увеличение концентрации аФЛ более четко коррелирует с клиническими проявлениями АФС, чем низкий уровень антител. Увеличение уровня аКЛ классов IgG и IgM на каждые 10 ед. GPL/MPL связано с увеличением риска тромботических осложнений на 5—7%<sup>71</sup>. При сравнении больных, у которых в крови были обнаружены аутоантитела одного типа, с больными, имевшими несколько различных антител (например, только аКЛ vs аКЛ в сочетании с ВА или только аКЛ vs аКЛ в сочетании с ВА и  $\alpha\beta_2$ -ГП-1), удалось установить, что одновременное обнаружение нескольких типов аФЛ связано с увеличением риска тромбоэмболических осложнений на 50—70%.

Хотя в сыворотках больных АФС часто обнаруживают и ВА, и аКЛ (до 85% случаев), у ряда больных выявляется только какой-либо один тип аФЛ<sup>2, 6, 72</sup> (таблица 8.5).

**Таблица 8.5. Распространенность различных аФЛ у 1000 пациентов с АФС<sup>72</sup>**

Показатели	Частота, %
Антитела к кардиолипину	87,9
• IgG и IgM	32,1
• Только IgG	43,6
• Только IgM	12,2
Волчаночный антикоагулянт	
• Только ВА	12,1
• ВА и аКЛ	41,5



По данным J. Musial и соавт.<sup>16</sup>, которые для оценки клинического значения аФЛ использовали ROS-анализ (см. выше), IgG аКЛ были более чувствительным и специфичным маркером тромбозов и акушерской патологии, чем IgM аКЛ. Хотя ВА также тесно ассоциировался с тромбозом (ОР=3,04) и особенно акушерской патологией (ОР=8,7), связь с этими проявлениями была наиболее сильной у IgG аКЛ.

Недавно М. Galli и соавт.<sup>73</sup> провели системный анализ публикаций, посвященных изучению связи между обнаружением аФЛ и развитием основных клинических проявлений АФС. Они проанализировали исследования за период с 1988 по 2000 гг., из них 11 исследований — "случай—контроль", 9 — проспективных, 3 — одномоментных и 2 — амбиспективных. Все исследования включали 4184 пациента (большинство без СКВ, но с аФЛ) и 3151 лицо контрольной группы. В 20 исследованиях, посвященных сравнительной ценности ВА и аКЛ, было установлено, что обнаружение ВА ассоциируется с развитием тромбозов (ОР=5,71—9,4), в то время как связь между обнаружением аКЛ и тромбозами была недостоверной. Кроме того, выявление ВА ассоциировалось с тромбозом глубоких вен и мозговым инсультом (ОР 4,09—16,2). В 16 исследованиях (3205 пациентов в основной и 2469 — в контрольной группе) оценивали клиническое значение аКЛ. Установлено, что обнаружение IgG аКЛ связано с развитием тромбозов (ОР=3,66), особенно при выявлении высоких (> 33—40 GPL) титров IgG аКЛ.

Таким образом, ВА и IgG аКЛ (в высоком титре) являются факторами риска тромботических осложнений<sup>46, 47, 71</sup>.

С целью изучения клинического значения различных изотипов аКЛ нами исследованы сыворотки 210 больных СКВ с АФС или без АФС<sup>70</sup>. В целом по группе увеличение концентрации хотя бы одного изотипа аКЛ было обнаружено у 109 (49%) пациентов, наиболее часто обнаруживали IgG аКЛ (в 34% случаев), реже — IgM аКЛ (24%) и IgA аКЛ (16%). У 13% больных одновременно находили IgG аКЛ и IgA аКЛ, а у 14% — аКЛ классов IgG и IgM. У 10% пациентов в сыворотках обнаруживали аКЛ классов IgM и IgA. У 8% пациентов отмечалось увеличение концентрации всех трех изотипов аКЛ. Наиболее значимые взаимосвязи между обнаружением аКЛ и клиническими проявлениями АФС при СКВ суммированы в *таблице 8.6*.

**Таблица 8.6. Связь между изотипами аКЛ и тромбозами при СКВ**

<b>Изотип</b>	<b>С клиническими проявлениями</b>	<b>Без клинических проявлений</b>	<b>p</b>
<b>Всего больных с тромбозами (n=41)</b>			
• IgG+IgM	8/11	12/67	0,022
• IgG+IgM+IgA	4/9	2/32	0,042
<b>С тромбозами во время определения аКЛ (n=13)</b>			
• IgG+IgM+IgA	3/4	3/27	0,034
• IgA+IgM	3/4	4/41	
<b>С тромбозами в анамнезе (n=30)</b>			
• IgG	15/15	52/114	0,05
• IgG+IgM	6/7	14/71	0,023
<b>Только с артериальными тромбозами (n=7)</b>			
• IgG	2/5	60/124	0,045
• IgM	2/4	28/91	0,037
• IgG+IgM	2/4	16/76	0,015
<b>Только с венозными тромбозами (n=32)</b>			
• IgA	6/12	6/49	0,05
• IgM	9/12	23/81	0,06
• IgG+IgA	5/9	5/41	0,044
• IgG+IgM	7/9	13/69	0,018
• IgA+IgM	4/8	3/37	0,041
• IgG+IgA+IgM	4/7	2/34	0,021

Как видно из *таблицы 8.6*, тромботические осложнения наиболее часто развивались у пациентов с увеличенной концентрацией IgG и IgM и всех изотипов аКЛ (ОР=7,11). Изолированное увеличение уровня IgM и IgA аКЛ реже было связано с развитием тромбозов, чем увеличение титров IgG аКЛ. Кроме того, по нашим данным, частота развития тромбозов достоверно увеличивалась по мере возрастания уровня IgG аКЛ.

Важные результаты получены нами при изучении аФЛ при СКВ у мужчин (*глава 6*). Всего было обследовано 72 пациента, у которых тром-

ботические осложнения достоверно были связаны с гиперпродукцией аФЛ. Так, IgG аКЛ выявлены у 17 (89,5%) из 19 больных с тромбозами и только у 16 (28,6%) из 56 больных без тромбозов ( $p < 0,01$ ). Особенно существенная связь прослеживалась между тромботическими нарушениями и умеренно/высокопозитивным уровнем IgG аКЛ класса IgG ( $p < 0,01$ ). Увеличение титров IgG аКЛ достоверно ассоциировалось с венозными тромбозами ( $p < 0,0001$ ) и тромбоцитопенией ( $p < 0,05$ ). Интересно, что IgG аКЛ были обнаружены у всех 5 больных с тромбозом коронарных артерий, причем в 3 случаях наблюдался высокопозитивный уровень антител, в то время как среди 3 больных с церебральными тромбозами IgG аКЛ выявлены у 1 больного, а у остальных — только IgM аКЛ. Развитие хореи отмечено только в IgG аКЛ-позитивной группе больных. Поражение клапанного аппарата сердца также чаще наблюдалось у больных с высокопозитивными уровнями аКЛ класса IgG. Частота обнаружения аКЛ класса IgM у больных с тромбозами (47,4%) была достоверно выше, чем у больных без тромбозов (16,1%), ( $p < 0,05$ ), однако связи между степенью позитивности и частотой тромбозов не прослеживалось. Повышение уровня IgM аКЛ достоверно коррелировало с развитием мигрени ( $p < 0,05$ ) и асептических некрозов костей ( $p < 0,05$ ). Поражение клапанов сердца чаще наблюдалось у больных с умеренно/высокопозитивным уровнем IgG аКЛ класса IgM, чем у больных с отрицательными результатами определения аКЛ (различия приближаются к уровню статистической достоверности). Одновременное увеличение концентрации обоих изотипов аКЛ отмечено у 7 из 19 больных с тромбозами и лишь у 4 из 56 больных без тромбозов ( $p < 0,01$ ). Необходимо отметить, что другие клинические проявления, характерные для СКВ, не коррелировали с результатами определения аКЛ.

У больных с положительными результатами определения ВА частота артериальных тромбозов (21,4%), тромбоцитопении (32,1%) и хронических язв ног (21,4%) была достоверно выше, чем у больных без ВА (2,7, 5,4 и 2,7% соответственно,  $p < 0,05$  во всех случаях).

В другом нашем исследовании изучали чувствительность и специфичность аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I у 115 больных, включая 19 пациентов с первичным АФС, 23 пациента с СКВ и АФС и 73 пациента с СКВ без АФС<sup>74</sup>.

Как видно из *таблицы 8.7*, IgG  $\alpha\beta_2$ -ГП-I были более чувствительным и специфичным маркером АФС и тромбозов, чем IgG аКЛ, однако эти различия были статистически не достоверными ( $p > 0,05$  во всех случаях).

**Таблица 8.7. Чувствительность и специфичность IgG аКЛ и  $\beta_2$ -ГП-I класса IgG**

Тип аФЛ	IgG $\alpha\beta_2$ -ГП-I > 3 SGU	IgG аКЛ > 23,0 GPL
Антифосфолипидный синдром		
• Чувствительность	60,0%	57,1%
• Специфичность	83,8%	73,5%
Тромбозы		
• Чувствительность	58,1%	54,5%
• Специфичность	84,6%	72,7%

Результаты нашего исследования хорошо согласуются с материалами других авторов, касающимися чувствительности и специфичности аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I для диагностики АФС<sup>22, 41, 75-82</sup>.

Однако другие авторы выявили более высокую чувствительность IgG аКЛ по сравнению с  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG при вторичном АФС, связанном с СКВ<sup>83, 84</sup>. По данным О. Amengual и соавт.<sup>75</sup>, чувствительность IgG аКЛ в группе больных СКВ с АФС ( $n=71$ ) составила 70,4%, а чувствительность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG — только 53,5%. D. Detkova и соавт.<sup>83</sup> обследовали 42 больных первичным АФС и СКВ с АФС. Авторы обнаружили IgG аКЛ в 95%, а  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG — в 86% случаев. Эти различия могут зависеть от выбранного уровня позитивности IgG аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG, подбора больных АФС и от методических особенностей определения аФЛ. Например, по данным R. Roubeu и соавт.<sup>82</sup>, при уровне позитивности IgG аКЛ 10 GPL чувствительность этих антител составила 57% и не отличалась от чувствительности  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG. При уровне позитивности 20 GPL чувствительность IgG аКЛ составила 35% и была выше, чем чувствительность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG (22%). При СКВ без АФС  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG обнаруживали реже, чем IgG аКЛ. Поэтому специфичность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG для АФС (83,8%) была выше, чем специфичность IgG аКЛ (73,5%). По данным D. Detkova и соавт.<sup>83</sup>, которые обследовали 32 больных СКВ без АФС, специфичность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG составила 91%, а IgG аКЛ — 75%. В исследовании О. Амен-

gual и соавт.<sup>75</sup>, включавшем 49 больных СКВ без АФС, специфичность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I была 96%, а IgG аКЛ — 75%. Согласно результатам R. Roubey и соавт.<sup>82</sup>, специфичность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG составила 82%, а специфичность IgG аКЛ — 43%. АФС был диагностирован только у 10% пациентов с изолированным увеличением аКЛ и у 67% — с изолированным увеличением уровня  $\alpha\beta_2$ -ГП-I. По данным E.N. Harris и соавт.<sup>84</sup>, специфичность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG для диагностики АФС составила 82%. По данным других авторов, если уровень позитивности  $\alpha\beta_2$ -ГП-I составлял 9 УЕ/мл, положительные результаты анализа были получены у всех пациентов с АФС, у 5% больных СКВ без АФС, у 1% больных с инсультом, 13% больных инфекционным мононуклеозом, 10% пациентов с ВИЧ-инфекцией и у 8% — с ложноположительной реакцией Вассермана. При уровне позитивности аКЛ 15,1 GPL  $\alpha\beta_2$ -ГП-I-позитивными оказались все пациенты с АФС, 30% больных СКВ без АФС, 88% больных с ВИЧ-инфекцией, 94% — с сифилисом, 62% — с инфекционным мононуклеозом, 9% больных с ревматоидным фактором в крови, 74% — с ложноположительной реакцией Вассермана и 47% — с инсультом<sup>40</sup>. По данным S. Najmeu и соавт.<sup>85</sup>,  $\alpha\beta_2$ -ГП-I были обнаружены у 81% пациентов с одним симптомом АФС и у 92% больных, имевших два и более клинических проявлений АФС.

По нашим данным, определение IgG аКЛ и IgG  $\alpha\beta_2$ -ГП-I имеет сходную чувствительность в отношении тромбозов (54,5 и 58,1%), однако специфичность  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG несколько выше (84,6%), чем специфичность IgG аКЛ (72,7%). По данным D. Norbach и соавт.<sup>64</sup>, обследовавших 75 больных СКВ, чувствительность IgG аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG при тромбозах составляла соответственно 55% и 29%, специфичность — 72% и 82,6%. У 6 больных с клиническими проявлениями АФС были обнаружены только  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG. Сходные результаты, указывающие на относительно низкую частоту изолированного выявления  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG при АФС, приводят и другие авторы<sup>22, 86, 97</sup>.

По нашим данным, только у 4 больных АФС были обнаружены IgG аКЛ при отсутствии  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG. D. Detkova и соавт.<sup>83</sup> также сообщали о 6 больных АФС, позитивных только по аКЛ. Можно полагать,

что антитела с такой специфичностью обладают способностью реагировать только с неоантигеном, образующимся в процессе взаимодействия  $\beta_2$ -ГП-I с кардиолипином (но не антигенными детерминантами  $\beta_2$ -ГП-I, экспрессирующимися при его иммобилизации на твердую фазу), или распознают бычий, а не человеческий  $\beta_2$ -ГП-I, или являются  $\beta_2$ -ГП-I-независимыми аКЛ, обладающими протромботической активностью<sup>2</sup>. При этом не было выявлено существенных различий в спектре клинических проявлений АФС у больных с изолированным увеличением концентрации аКЛ и/или  $\alpha\beta_2$ -ГП-I и пациентами с повышенным уровнем обоих антител.

Таким образом,  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG — ценный дополнительный маркер АФС. При наличии у пациентов характерных клинических признаков АФС и отрицательных результатов определения аКЛ и ВА в стандартных лабораторных тестах целесообразно определять  $\alpha\beta_2$ -ГП-I для подтверждения диагноза АФС. Однако для более точной диагностики АФС целесообразно одновременное определение аКЛ с помощью стандартизованного  $\beta_2$ -ГП-I-зависимого ИФМ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I.

### Связь с акушерской патологией

Гиперпродукция аФЛ связана с развитием нескольких форм патологии беременности (*глава 7*).

В 10 исследованиях (554 больных СКВ) частота выявления аФЛ составила 43%, а акушерской патологии — 25%. При этом акушерская патология достоверно чаще встречалась у беременных с аФЛ (38%), чем без аФЛ (16%): у 36% беременных с ВА и у 13% без ВА ( $p < 0,0001$ ), у 39% беременных с аКЛ и 18% больных без аКЛ ( $p < 0,0001$ )<sup>19</sup>. Особенно характерно развитие патологии беременности для женщин, страдающих СКВ и имеющих высокие титры аФЛ<sup>88, 89</sup>.

Однако данные о клиническом значении аФЛ в общей популяции лиц с патологией беременности более противоречивы. Хотя синтез аФЛ ассоциируется с потерей плода (на 10-й неделе беременности и позже), возможно, с преембриональными (на сроке менее 6 недель беременности) и эмбриональными потерями (6—9 недель беременности)<sup>90, 91</sup>, различные формы патологии беременности и особенно ранняя потеря плода могут

быть связаны с широким спектром врожденных (и приобретенных) дефектов коагуляции (таблица 8.8)<sup>92</sup>.

**Таблица 8.8. Патология беременности и тромбофилии**

	Презклампсия	Внутриутробная задержка роста плода	Повторные ранние спонтанные аборт (на сроке <13 недель)	Поздние спонтанные аборт и гибель плода
Дефицит антитромбина III	++	++		
Дефицит белка S	++	++	++	++
Дефицит белка C	++	++		
Резистентность к белку C	++	++	++	
Лейденская мутация фактора V	++		++	++
Гипергомоцистеинемия	++	++	++	++
Мутация фактора II 20210A	+	++	++	++
АФС	++	++	++	++
Сочетание дефектов	++	++	++	++

+ возможная ассоциация; ++ доказанная ассоциация

В.Т. Oshiro и соавт.<sup>91</sup> проанализировали данные об исследованиях, включавших более 13 000 пациентов; частота аФЛ была существенно выше у женщин с рецидивирующими потерями плода (20%), чем у здоровых (5%). D.W. Branch и соавт.<sup>93</sup> установили, что у женщин с наличием в крови ВА или умеренным увеличением концентрации аКЛ риск выкидыша во время первой беременности составляет 30% и увеличивается до 70% при наличии двух и более выкидышей в анамнезе.

В целом аФЛ обнаруживают у 10–20% женщин с повторными ранними спонтанными абортами<sup>94</sup>. Полагают, что для этих женщин характерен умеренный риск тромбозомболических осложнений и акушерской патологии, в том числе внутриутробной гибели плода (ОР=4,5),

преэклампсии (ОР=10,5) и преждевременных родов (ОР=10,5) во втором и третьем триместрах. По данным А. Lynch и соавт.<sup>95</sup>, которые наблюдали 325 женщин с низким риском спонтанного аборта или гибели плода, потеря плода была связана с гиперпродукцией аКЛ (но не аβ-ГП-1) (ОР=8,4). В других исследованиях показана взаимосвязь спонтанных аборт и необъяснимой гибели плода с обнаружением обоих типов антител<sup>96</sup>.

Синтез аФЛ также связан с задержкой роста плода. Например, при обследовании 860 женщин было установлено, что задержку роста плода достоверно чаще обнаруживают у аФЛ-положительных женщин (у 12% из 60 пациенток) по сравнению с аФЛ-негативными (2% из 800 пациенток)<sup>97</sup>. У пациенток с АФС внутриутробная задержка роста плода отмечается достоверно чаще, чем у лиц без АФС<sup>98, 99</sup>. Однако в других исследованиях не было обнаружено связи между аФЛ и внутриутробной задержкой роста плода<sup>100, 101</sup>.

Хотя беременность сама по себе является фактором риска тромботических нарушений, включая инсульт, продукция аФЛ (в сочетании с генетическими дефектами свертывания крови) еще больше увеличивает риск этих осложнений<sup>102, 103</sup>. Например, в исследовании R.M. Silver и соавт.<sup>103</sup> было обнаружено, что тромбозы развиваются у 24% беременных женщин с аФЛ. По данным других авторов, риск тромбозов у пациенток с АФС достигает 5%, а у пациенток с акушерской патологией — 15,7 на 100 пациенток/год<sup>104</sup>.

Связь между синтезом аФЛ и преэклампсией или развитием HELLP-синдрома (включающего гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и тромбоцитопению — hemolysis, elevated liver function tests, low platelets = HELLP) отмечена многими исследователями<sup>105-108</sup>. Тем не менее проведение анализа на аФЛ у всех женщин с умеренными признаками преэклампсии считается нерентабельным<sup>108</sup>. По данным D.W. Branch и соавт.<sup>107</sup>, наблюдавших 317 женщин с преэклампсией в анамнезе, в том числе 62 с повторной преэклампсией, выявление аФЛ не позволяет прогнозировать развитие этого осложнения.

Мы изучали связь между синтезом аФЛ и патологией беременности у 109 женщин с беременностью в анамнезе. Среди них 34 пациентки стра-



дали СКВ, 75 больных — СКВ и вторичным АФС и 40 больных — первичным АФС. Патология беременности на разных сроках отмечена у 83 (76%) из 109 женщин, причем у подавляющего большинства (81%) было 3 и более случаев спонтанных аборт или внутриутробной гибели плода. Патология беременности достоверно чаще развивалась у больных АФС: у 32 (80%) из 40 женщин с первичным АФС, у 49 (65%) из 75 женщин со вторичным АФС и только у 2 (6%) из 34 пациенток с СКВ без АФС. Все 49 пациенток со вторичным АФС были положительны по ВА, у 28 был высокопозитивный уровень IgG аКЛ, из них у 12 также определяли высокий уровень IgM аКЛ. У 9 больных с 5—13 выкидышами в анамнезе выявлялся очень высокий уровень IgG аКЛ (>120 GPL) и резко положительные результаты всех тестов на ВА. У 30 из 49 женщин со вторичным АФС и патологией беременности отмечены и другие клинические проявления АФС, в том числе тромбоз глубоких вен голени и тромбоцитопения (у 24 пациенток). Все 32 женщины с первичным АФС и патологией беременности были позитивны по IgG аКЛ и ВА. У 12 из них выявляли IgM аКЛ. Из 6 женщин, которые имели в анамнезе менее 3 случаев потери плода (по 1 спонтанному аборт у 2 больных и по 2 аборта у 4 больных), у двух обнаружили только ВА, у четырех — IgG аКЛ. У 25 из 32 женщин со спонтанными абортами в анамнезе были тромботические осложнения: у одной — артериальные тромбозы, у 15 — артериальные и венозные и у 9 — только венозные тромбозы. При этом в дебюте заболевания у всех этих больных отмечены выкидыши. Независимо от вариантов АФС спонтанные аборт чаще всего происходили в I триместре беременности — у 44% больных (в 63 из 143 случаев). Выкидыши во II и III триместрах развивались у 48 (34%) и 32 больных (22%) соответственно.

В другой работе мы обследовали 70 беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, в контрольную группу вошли 50 беременных с неосложненным течением предыдущих беременностей и/или первобеременные.

В целом по группе увеличение концентрации IgG аКЛ отмечено у 18 пациенток (25,7%), повышение уровня IgM аКЛ — у 13 пациенток (18,6%),  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG — у 10 (14,3%),  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgM — у 6 обследованных (8,6%). Одновременное увеличение концентрации аКЛ и

$\alpha\beta_2$ -ГП-I обнаружено у 7 пациенток (10%), изолированное повышение уровня аКЛ — у 15 пациенток (21,4%) и увеличение концентрации  $\alpha\beta_2$ -ГП-I — у 7 пациенток (10%).

Наибольшее количество положительных результатов получено при определении IgG аФЛ. Данные о распределении уровней IgG аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG представлены в *таблице 8.9*.

**Таблица 8.9. Частота обнаружения IgG аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG при невынашивании беременности**

Группы больных	Количество пациенток
IgG аКЛ (>20,0 GPL) IgG $\alpha\beta_2$ -ГП-I (>7 U)	4 (5,7%)
IgG аКЛ (>20,0 GPL) IgG $\alpha\beta_2$ -ГП-I (< 7 U)	14 (20%)
IgG аКЛ (<20,0 GPL) IgG $\alpha\beta_2$ -ГП-I (>7 U)	6 (8,6%)
IgG аКЛ (<20,0 GPL) IgG $\alpha\beta_2$ -ГП-I (<7 U)	46 (65,7%)

В зависимости от результатов определения аФЛ пациентки были разделены на две группы. В первую вошли 38 женщин с отрицательными результатами определения аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I (аФЛ-отрицательная группа), во вторую — 32 пациентки с положительными результатами хотя бы одного из методов определения аФЛ (аФЛ-положительная группа).

Сравниваемые группы достоверно не различались по предшествующему гинекологическому анамнезу (*таблица 8.10*). Однако перинатальные потери достоверно чаще встречались в группе пациенток с повышенным уровнем аФЛ по сравнению аФЛ-негативными пациентками (15,6 и 7,9%, соответственно,  $p < 0,05$ ) и были связаны с преждевременными родами и антенатальной гибелью плода.

**Таблица 8.10. Особенности гинекологического анамнеза пациенток с аФЛ и без аФЛ в крови**

Параметры	аФЛ-позитивные (n=32)		аФЛ-негативные (n=38)	
	n	%	n	%
1 спонтанный аборт во II триместре	9	28,1	7	18,1
2 спонтанных аборта	18	56,3	26	68,4

Параметры	аФЛ-позитивные (n=32)		аФЛ-негативные (n=38)	
	n	%	n	%
3 и более спонтанных аборта	5	15,6	5	13,5
Неразвивающиеся беременности	3	10,7	5	13,5
Роды в анамнезе	23	71,9	27	71,0
В том числе преждевременные	9	39,1	9	33,3
Перинатальные потери	5	15,6*	3	7,9

\*  $p < 0,05$  между группами

При более детальном анализе полученных данных оказалось (таблица 8.11), что для пациенток с повышенным уровнем аФЛ характерен высокий риск прерывания беременности, хронической внутриутробной гипоксии плода, гестоза, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода ( $p < 0,05$  для всех видов патологии). При этом угроза прерывания беременности была достоверно повышена на протяжении всей беременности.

**Таблица 8.11. Течение беременности в зависимости от уровня аФЛ**

	аФЛ-позитивные (n=26)		аФЛ-негативные (n=34)	
	n	%	n	%
II триместр:				
• Угроза аборта на поздних сроках	12	46,2	13	38,2
• Низкая плацентация	1	3,8	2	5,9
• Анемия (Hb < 110)	14	53,8*	12	38,2
III триместр:				
• Угроза преждевременных родов	11	42,3*	8	23,5
• Гестоз	12	46,2	12	35,3
• Плацентарная недостаточность	13	50*	11	32,4
• Синдром задержки роста плода	12	46,2*	8	23,5

\*  $p < 0,05$  между группами

Срочные роды произошли у 60 пациенток, в том числе у 21 аФЛ-положительной (65,6%) и у 30 аФЛ-отрицательных (78,9%); преждевременные роды на сроке 33—37 недель — у 5 аФЛ-положительных пациенток (15,6%) и у 4 (10,5%) аФЛ-негативных ( $p < 0,05$ ). В группе пациенток с повышенным уровнем аФЛ в 2 случаях потребовалось преждевременное родоразрешение с помощью операции кесарева сечения — в связи с тяжелым гестозом и нарушением функционального состояния плода. У 6 (18,8%) аФЛ-положительных и 4 (10,5%) аФЛ-негативных пациенток беременность была прервана по медицинским показаниям в I триместре. Всего родился 61 ребенок (в том числе одна двойня), из них живых — 60 детей. Всего доношенных детей было 52, недоношенных живых детей — 9. Гипотрофия плода диагностирована по данным биометрии у 12 детей аФЛ-положительных пациенток (44,4%) и у 7 детей (20,6%) аФЛ-отрицательных женщин ( $p < 0,05$ ). Осложнения в раннем неонатальном периоде отмечены у 13 (2,7%) новорожденных. Наиболее частым осложнением было нарушение мозгового кровообращения, которое развилось у 5 новорожденных (13,2%), родившихся от аФЛ-положительных матерей и только у 2 детей (7,6%), родившихся от аФЛ-негативных матерей ( $p < 0,05$ ). Отмечены 2 перинатальные потери у аФЛ-положительных пациенток: антенатальная гибель плода и смерть одного новорожденного на четвертые сутки жизни (оба — из двойни). В подгруппе без аФЛ перинатальных потерь не было.

Особый интерес представляют данные о распространенности сопутствующих заболеваний при невынашивании беременности (таблица 8.12). Некоторые из этих состояний (венозные тромбозы) могут быть осложнениями АФС.

**Таблица 8.12. Частота сопутствующих заболеваний при невынашивании беременности у аФЛ-положительных и аФЛ-отрицательных пациенток**

Сопутствующие заболевания	аФЛ-положительные (n=32)		аФЛ-отрицательные (n=38)	
	n	%	n	%
Тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей	17	53,1*	11	8,9

Сопутствующие заболевания	аФЛ-положительные (n=32)		аФЛ-отрицательные (n=38)	
	n	%	n	%
Варикозная болезнь без сопутствующего тромбоза	12	37,5*	10	26,3
Артериальная гипертония	5	15,6*	2	5,3
Поражение митрального клапана	3	9,4	0	—

\* Различия статистически достоверны —  $p < 0,05$

Как видно из *таблицы 8.12*, венозные тромбозы достоверно чаще встречались у аФЛ-положительных, чем у аФЛ-отрицательных пациенток. Кроме того, выявление в крови аФЛ было связано с более высокой частотой артериальной гипертонии и поражения клапанов сердца.

В *таблице 8.13* представлены данные о связи уровня аФЛ при невынашивании беременности с наличием или отсутствием тромботических осложнений.

**Таблица 8.13. Частота обнаружения и уровень аФЛ у пациенток с невынашиванием в зависимости от наличия тромбозов**

	Беременные с невынашиванием и тромботическими осложнениями (n=28)		Беременные с невынашиванием без тромботических осложнений (n=42)	
	IgG	IgM	IgG	IgM
аКЛ				
Негативные	16 (64,3%)	23 (89,2%)	32 (81%)	30 (76,2%)
Позитивные	10 (35,7%)*	3 (10,8%)	8 (19%)*	10 (23,8%)
• Низкопозитивные	3 (10,7%)	2 (7,2%)	5 (11,9%)	6 (14,2%)
• Умереннопозитивные	1 (3,6%)	1 (3,6%)	3 (7,1%)	2 (4,8%)
• Высокопозитивные	6 (21,4%)*	0	0*	2 (4,8%)
а $\beta_2$ -ГП-I				
Негативные	21 (75%)	26 (96,4%)	39 (92,8%)	37 (88,1%)
Позитивные	7 (25%)*	1 (3,6%)*	3 (7,2%)*	5 (11,9%)*
• Умереннопозитивные	3 (10,7%)*	1 (3,6%)*	2 (4,8%)*	3 (7,1%)*
• Высокопозитивные	4 (14,3%)*	0	1 (2,4%)*	2 (4,8%)*

\* Различия статистически достоверны —  $p < 0,05$

Как видно из *таблицы 8.13*, развитие тромбозов было связано с высокопозитивным уровнем IgG аКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП-I ( $p < 0,05$ ). Из 6 пациенток, у которых отмечено изолированное повышение  $\alpha\beta_2$ -ГП-I класса IgG, у 3 развились тромботические нарушения, причем высокопозитивные результаты определения уровня  $\alpha\beta_2$ -ГП-I получены только у пациенток с тромбозами (в 2 случаях).

Таким образом, увеличение уровня аФЛ ассоциируется с угрозой прерывания беременности, гестозом, хронической гипоксией и синдромом задержки роста плода, а также, вероятно, с артериальными тромбозами у новорожденных. Поэтому беременных с повышенным уровнем аФЛ следует относить к группе с высоким риском этих осложнений. Кроме того, у пациенток с невынашиванием беременности высокопозитивные уровни IgG аКЛ и IgG  $\alpha\beta_2$ -ГП-I были связаны с развитием тромботических осложнений.

### Клиническое значение аПТ и других типов аФЛ

В отличие от аКЛ и  $\alpha\beta$ -ГП-I, клиническое значение аПТ требует дальнейшего изучения<sup>109</sup> (*таблица 8.14*).

**Таблица 8.14. Антитела к протромбину при заболеваниях человека**

Заболевание/число обследованных	Частота, %	Клинические ассоциации с АФС	Ссылка
СКВ (175)	38 (IgG), 38 (IgM)	Нет	Horbach D.A. и соавт. <sup>64</sup>
аФЛ-положительные (22)	50	Нет	Pengo V. и соавт. <sup>35</sup>
СКВ (139)	34	С тромбозом глубоких вен	Puurunen M. и соавт. <sup>110</sup>
Аутоиммунные заболевания (110)	51	Нет	D'Angelo A. и соавт. <sup>111</sup>
аФЛ-позитивные (233)	26	Нет	Forastiero R.R. и соавт. <sup>41</sup>
аФЛ-позитивные (59)	58	Нет	Galli M. и соавт. <sup>112</sup>
СКВ (127)	29 (IgG), 29 (IgM)	Нет	Swadzba J. и соавт. <sup>113</sup>

<b>Заболевание/число обследованных</b>	<b>Частота, %</b>	<b>Клинические ассоциации с АФС</b>	<b>Ссылка</b>
СКВ (207)	28	С тромбозом	Bertolaccini M. и соавт. <sup>114</sup>
Аутоиммунные/инфекционные заболевания (n=295)	59	Корреляция с тромбозами отсутствует; корреляция с АФС	Guerin J. и соавт. <sup>115</sup>
СКВ (n=7)	43	Нет	Inanc M. и соавт. <sup>116</sup>
СКВ, первичный АФС (n=59)	25	С клиническими проявлениями АФС	Sorice M. и соавт. <sup>117</sup>
Системные аутоиммунные заболевания (n=70)	33	С тромбозом	Lakos G. и соавт. <sup>118</sup>
СКВ, первичный АФС (n=177)	47	С тромбозами, артериальными тромбозами, тромбоцитопенией	Munoz-Rodriguez F. и соавт. <sup>119</sup>
СКВ (n=124)	52	С венозными тромбозами	Nojima J. и соавт. <sup>120</sup>

Получены данные о корреляции между обнаружением аПТ и  $\alpha_2$ -ГП-I при СКВ, причем увеличение концентрации обоих типов аФЛ было связано с развитием венозных тромбозов<sup>110</sup>. M. Sorice и соавт.<sup>117</sup> обнаружили, что аПТ чаще присутствуют у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и ассоциируются с различными клиническими проявлениями АФС. В других исследованиях установлено, что при СКВ аПТ является независимым фактором риска тромботических осложнений (OR=2,5)<sup>114</sup> и артериальных тромбозов (OR=2,4)<sup>119</sup>, а сочетание аПТ с ВА указывает на повышенный риск венозных тромбозов (OR=19,1)<sup>120</sup>. T. Atsumi и соавт.<sup>121</sup> установили, что увеличение концентрации аПТ/фосфатилсерин (но не аПТ) коррелирует с клиническими проявлениями АФС (OR=8,29,  $p<0,0001$ ) и обнаружением ВА. Однако другие авторы не обнаружили связи (или выявили только слабую связь) между наличием в крови аПТ и развитием тромбозов у пациентов с АФС и по крайней мере

одним эпизодом тромбозов в анамнезе<sup>35, 110</sup>. Хотя обнаружение аПТ и повышает риск тромбозов при АФС, по мнению ряда авторов, оно не дает дополнительной информации о риске тромбозов по сравнению с другими аФЛ<sup>41, 64, 111, 112</sup>. Есть данные о том, что аПТ обнаруживают не только при АФС, но и при других заболеваниях, при которых отмечена высокая частота ложноположительных результатов в реакциях определения аФЛ<sup>90</sup>. При динамическом контроле уровня аПТ оказалось, что эти антитела обладают меньшей предсказательной ценностью, чем  $\alpha_2$ -ГП-I, в отношении развития тромбозов<sup>116</sup>.

По нашим данным<sup>112</sup>, аПТ были обнаружены у 27 из 47 пациентов (57%) с синдромом Снеддона (*глава 7*). Больные синдромом Снеддона с аПТ в крови не отличались от больных с этим синдромом без аПТ по частоте основных клинических проявлений, за исключением более высокой частоты развития деменции у аПТ-негативных больных (30%) по сравнению с аПТ-негативными (75%) ( $p < 0,01$ ). У пациентов с аПТ чаще, чем у больных без аПТ, выявляли ВА в сыворотке крови (67% vs 45%,  $p < 0,05$ ). При более детальном анализе полученных данных оказалось, что у 18 пациентов в крови обнаруживали одновременно IgG аКЛ и аПТ, а у 6 — только IgG аКЛ. При этом ряд клинических проявлений АФС, например, повторные ишемические инсульты (44% vs 83%), мигренозные головные боли (56% vs 100%), деменция (17% vs 83%) и почечная патология (24% vs 83%), достоверно чаще развивались у пациентов с отрицательными результатами определения аПЛ.

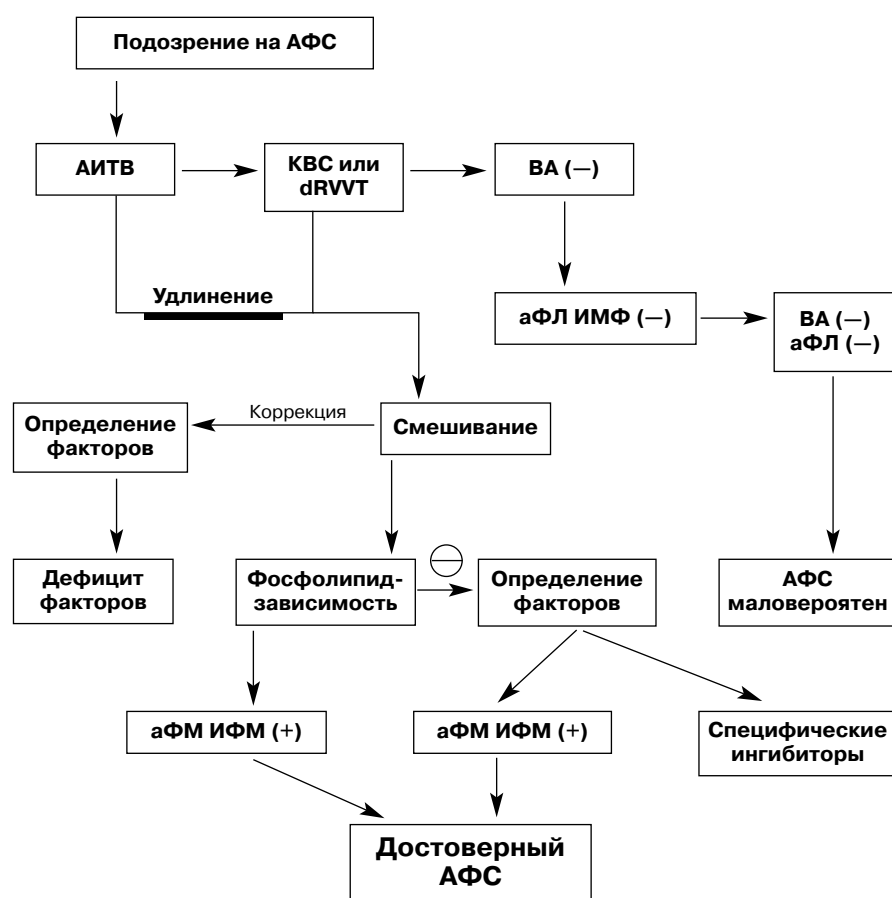
Все это вместе взятое подтверждает данные других авторов об ограниченном клиническом значении определения аПТ при АФС.

Клиническое значение других типов аФЛ также требует дальнейшего изучения. В исследовании NOHA (Nimes Obstetricians and Haematologists)<sup>123</sup> определяли уровень аФЛ в 3 группах пациенток (в первую группу вошли пациентки с необъяснимыми повторными ранними спонтанными абортами, во вторую группу — пациентки с повторными ранними спонтанными абортами с известной причиной, в третью — лица без акушерской патологии). Установлено, что только ВА,  $\alpha_2$ -ГП-I класса IgG, антитела к аннексину V и IgM аФЭ являлись независимыми факторами



риска необъяснимых ранних спонтанных аборт. Кроме того, по данным проспективного исследования, обнаружение этих веществ было связано со значительным риском потери плода при последующих беременностях.

Показания для определения аФЛ и алгоритм лабораторного обследования пациентов с подозрением на АФС представлены на *рисунке 8.1* и в *таблице 8.15*.



**Рис. 8.1.** Алгоритм лабораторной диагностики АФС

**Таблица 8.15. Показания к определению аФЛ**

<b>У женщин</b>	<b>У мужчин и женщин</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необъяснимый спонтанный аборт или внутриутробная гибель плода после 10-й недели беременности</li> <li>• Выраженная задержка роста плода</li> <li>• Тяжелая преэклампсия до 34-й недели беременности</li> <li>• 2 и более необъяснимых спонтанных аборта до 10-й недели беременности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ложноположительная реакция Вассермана</li> <li>• Тромбоэмболии в анамнезе</li> <li>• Инсульт</li> <li>• СКВ</li> <li>• Гемолитическая анемия</li> <li>• Транзиторные ишемические атаки и потеря зрения</li> <li>• Сетчатое ливедо</li> <li>• Необъяснимое удлинение АЧТВ</li> <li>• Необъяснимая тромбоцитопения</li> <li>• Положительная реакция на АНФ</li> <li>• Семейный анамнез АФС</li> <li>• Атипичные признаки раннего склероза</li> </ul>

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Reddel SW, Krilis SA. Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 775—782.
2. Roubey, RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1444.
3. Triplet DA. Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1424—1429.
4. Galli M, Barbui T. Prevalence of different antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and their relationship with the antiphospholipid syndrome. *Clin Chem* 2001; 47: 985—987.
5. Strandberg Pedersen N, Orum O, Mouritsen S. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to the venereal disease research laboratory (VDRL) antigen in syphilis. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1711—1716.
6. Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 81.
7. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA. Relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipids. *JAMA* 1988; 259: 550.
8. Hanly JG, Kandiah D, Kouts S. et al. Detection of "antiphospholipid antibodies" using a chromogenic assay thrombin generation. *Lupus* 1998; 7: 219 (abstract).
9. Pierangeli SS, M. SLK Silva, Harris EN. An antiphospholipid workshop: 7<sup>th</sup> International Symposium on Antiphospholipid Antibodies. *J Rheumatol* 1998; 25:156—160.
10. Harris EN. The second intenational anti-cardiolipin standartisation workshop. The Kingston antiphospholipid study (KAPS) group. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 476—484.
11. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ, Ковалев В.Ю. Количественный иммуоферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. *Клиническая ревматол.* 1995; 4: 35—39.
12. Tincani A, Balestrieri G, Allegri F. et al. Overview on anticardiolipin ELISA standartization. *J Autoimmunity* 2000; 15: 195—197.
13. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphos-

pholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine* 1989; 68: 353–365.

14. Escalante A, Brey RL, Mitchell BD, et al. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98: 559–565.

15. Wasmuth JC, Minarro DO, Homrighausen A, et al. Phospholipid autoantibodies and the antiphospholipid antibody syndrome: diagnostic accuracy of 23 methods studied by variation in ROC curves with number of clinical manifestations. *Clin Chem* 2002; 48: 1004–1010.

16. Musial J, Swadzba J, Motyl A, et al. Clinical significance of antiphospholipid protein antibodies. Receiver operating characteristics plot analysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 723–730.

17. Reber G, Arvieux J, Comby E, et al. Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantitation of anticardiolipin antibodies. The working group on methodologies in haemostasis from the GEHT (groupe d'Etudes sur le hemostasis et la thrombose). *Thromb Haemostasis* 1995; 73: 444–452.

18. Andrian MA, Colonna F, Morio F, et al. Comparison of different kits in the detection of autoantibodies to cardiolipin and beta2 glycoprotein I. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:181–185.

19. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA, et al. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193–280.

20. Boffa MC, Berard M, Sugi T, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies detected by ELISA II Kininigen reactivity. *J Rheumatol* 1996; 23: 1375–1379.

21. Harris EN, Pierangeli SS. "Equivocal" antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity* 2000; 15: 81–85.

22. Day HM, Thiagarajan P, Ahn C, et al. Antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests. *J Rheumatol* 1998; 25: 667–674.

23. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Heterogeneity of anticardiolipin antibodies

defined by the anticardiolipin cofactor. *J Immunol* 1992; 148: 3885–3891.

24. Hasselaar P, Triplett DA, La Rue A, et al. Heat treatment of serum and plasma induces false positive results in the antiphospholipid antibody ELISA. *J Rheumatol* 1990; 17: 186–191.

25. Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Hidden antiphospholipid antibodies in normal human sera circulate as immune complexes whose antigen can be removed by heat, acid, hipermolar buffers or phospholipase treatment. *Eur J Rheumatol* 1998; 28: 2108–2114.

26. Matsuda J, Saiton N, Gohchi K, et al. Distinguishing  $\beta_2$ -glycoprotein I dependent (systemic lupus erythematosus type) and independent (syphilis type) anticardiolipin antibody with tween 20. *Br J Haematol* 1993; 85: 799–802.

27. Arvieux J, Roussel B. Influence of Tween 20 on the detection of  $\beta_2$ -glycoprotein I - dependent anticardiolipin antibodies. *Br J Haematol* 1994; 87: 443–444.

28. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D. Tween-20 detaches cardiolipin from ELISA plates and maker anticardiolipin antibodies undetectable regardless of the presence of  $\beta_2$ -glycoprotein I. *J Immunol Methods* 1994; 175: 107–114.

29. Hunt JE, McNeil HB, Morgan GJ, et al. A phospholipid- $\beta_2$ -glycoprotein-I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992; 1: 75–81.

30. Arvieux J, Darnige L, Hachulla E, et al. Species specificity of anti- $\beta_2$ -glycoprotein-I autoantibodies and its relevance to anticardiolipin antibody quantitation. *Thromb Haemostasis* 1996; 75: 725–730.

31. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation:  $\beta_2$ -glycoprotein-I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 4120–4124.

32. Roubey RA. Antigenic specificities of antiphospholipid antibodies implications for clinical laboratory testing and diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5: 425–430.

33. McCarthy JM, Wagenknecht DR, McIntyre J.A. Activity of antiphospholipid antibody ELISA

- cofactor in different animal sera. *J Clin Lab Anal* 1994; 8: 167–171.
34. Matsuura E, Igarashi Y, Yasuda T, Triplett D, Koike T. Anticardiolipin antibodies recognize beta 2-glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J Exp Med* 1994; 179: 457–462.
35. Pengo V, Biasolo A, Brocco T, Tonetto S, Ruffatti A. Autoantibodies to phospholipid binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies. *Thromb Haemost* 1996; 75: 721–724.
36. Roubey RAS, Eisenberg RA., Harper MF, Winfield JB. "Anticardiolipin" autoantibodies recognize beta2-glycoprotein I in the absence of phospholipid. Importance of antigen density and bivalent binding. *J Immunol* 1995; 154: 954–960.
37. Hunt J, Krilis S. The fifth domain of beta2-glycoprotein I contains a phospholipid binding site (cys<sup>281</sup>-cys<sup>288</sup>), and region recognised by anticardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994; 152: 653–659.
38. Ohkura N, Magihara Y, Yoshimura T, et al. Plasmin can reduce the function of human  $\beta_2$ -glycoprotein I by cleaving domain V into a nicked form. *Blood* 1998; 91: 4173–4179.
39. Arvieux J, Regnault V, Hachulla E, et al. Heterogeneity and immunochemical properties of anti-beta2-glycoprotein-I autoantibodies. *Thromb Haemostasis* 1998; 80: 393–398.
40. Guerin J, Feighery C, Sim RB, et al. Antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein-I A specific marker for the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 304–309.
41. Forastiero RR, Martinuzzo ME, Cerrato GS, et al. Relationship of anti- $\beta_2$ -glycoprotein I and antiprothrombin antibodies to thrombosis and pregnancy loss in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1997; 78:1008–1014.
42. Koike T, Matsuura E. Anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibody: specificity and clinical significance. *Lupus* 1996; 5: 378–380.
43. Sheng Y, Kandiah DA., Krilis SA. et al. Anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies from patients with the "antiphospholipid" syndrome bind to  $\beta_2$ -glycoprotein I with low affinity dimerization of  $\beta_2$ -glycoprotein I induces a significant increase in anti- $\beta_2$ -glycoprotein-I antibody affinity. *J Immunol* 1998; 161: 2038–2043.
44. Vlachoyiannopoulos PG, Petrovas C, Tektonidou M, et al. Antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein-I: urea resistance binding specificity and association with thrombosis. *J Clin Immunol* 1999; 18: 380–391.
45. Molina JF, Gutierrez-Urena S, Molina J, et al. Variability of anticardiolipin antibody isotype distribution in 3 geographic populations of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 291–296.
46. Cucurul E, Gharavi AE, Diri E, et al. IgA anticardiolipin and anti- $\beta_2$ -glycoprotein-I are the most prevalent isotypes in African American patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 1999; 418: 55–60.
47. Samarkos M, Asherson RA, Loizou S. The clinical significance of IgA antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28: 694–697.
48. Bizzaro N, Pasini P, Finco B. False-positive reactions for IgA anti-phospholipid and anti- $\beta_2$ -glycoprotein-I antibodies in patients with IgA monoclonal gammopathy. *Clin Chem* 1999; 45: 2007–2010.
49. Hanly JG, Hong C, James H, Mansour M, Jones JV. Requirement of  $\beta_2$ -glycoprotein-I as cofactor in the binding for IgM and IgA anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1995; 22: 1091–1096.
50. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 1–6.
51. Selva-O'Callaghan A, Ordi-Ros J, Monegal-Ferran F, et al. IgA anticardiolipin antibodies — relation with other antiphospholipid antibodies and clinical significance, *Thromb Haemost* 1998; 79: 282–285.
52. Weidmann CE, Wallace DJ, Peter JB, et al. IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 74–79.
53. Hamilton RG. Human IgG subclass measurement in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1987; 33: 1707–1725.
54. Gharavi AE, Harris EN, Lockshin MD, et al. IgG subclass and light chain distribution of anticardiolipin and anti-DNA antibodies in sys-

- temic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis* 1988; 47: 286—290.
55. Tsutsumi A, Koike T, Ichikawa K, et al. IgG subclass distribution of anticardiolipin antibody in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 1988; 15: 1764—1767.
56. Loizou S, Cofiner C, Weetman AP, Walport MJ. Immunoglobulin class and IgG subclass distribution of anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and associated disorders. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 434—439.
57. Samaritano LR, Ng S, Sobel R, et al. Anticardiolipin IgG subclass. Association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1998—2006.
58. Samarkos M, Davies KA, Gordon C, et al. IgG subclass distribution of antibodies against  $\beta_2$ -GPI and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome, and their clinical associations. *Rheumatology* 2001; 40: 1026—1032.
59. Arvieux J, Roussel B, Ponard D, Colomb MG. IgG2 subclass restriction of anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies in autoimmune patients. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 310—315.
60. Arveux J, Darnige L, Caron C, et al. Development of an ELISA for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1120—1125.
61. Galli M, Beretta G, Daldossi M, et al. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. 1997; 77: 486—491.
62. Amengual O, Atsuni T, Koike T. Specificities, properties, and clinical significance of antiprothrombin antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 886—895.
63. Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance. *Blood* 1999; 93: 2149—2157.
64. Horbach D, van Oort E, Derksen R, de Groot P. The contribution of anti-prothrombin antibodies to lupus anticoagulant activity - discrimination between functional and non-functional anti-prothrombin-antibodies. *Thromb Haemost* 1998; 79: 790—5.
65. Akimoto T, Akama T, Kono I, Sumida T. Relationship between clinical feature and binding domains of anti-prothrombin autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1999; 8: 761—766.
66. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, et al. Association between the prevalence of antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein-I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin Chem* 2001; 47: 1008—1015.
67. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682.
68. Abu-Shakra, M, Gladman, D, Urowitz, MB, Farewell, V. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: Clinical and laboratory correlations. *Am J Med* 1995; 99: 624.
69. Sebastiani GD, Galeazzi M, Tincani A, et al. Anticardiolipin and anti-beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. Prevalence and clinical associations. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 344.
70. Nasonov EL, Kovalev VYu, Alekberova ZS, Soloviev SK. Prediction of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: the role of antibodies to cardiolipin. *Sov Arch Intern Med* 1992; 64: 348—353.
71. Neville C, Rauch J, Kassis J, et al. Thrombotic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antibodies. *Thromb Haemost* 2003; 90: 108.
72. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019.
73. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulant are stronger risk factor for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827—1832.

74. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ, Ключкина НГ, Решетняк ДВ, Насонов Е.Л. Антитела к  $\beta_2$ -ГП1 и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. *Клин. медицина*, 2003; 9: 25–31.
75. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Koike T, Huges GRV. Specificity of ELISA for antibody to  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1239–1243.
76. Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmunity* 2000; 15: 163–172.
77. Решетняк ТМ, Держсен ПВ, Алекберова ЗС, и др. Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I при системной красной волчанке: новый лабораторный маркер антифосфолипидного синдрома. *Клин. медицина*, 1998; 3: 36–40.
78. Martinuzzo ME, Forastiero RR, Carreras LO. Anti  $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies: detection and association with thrombosis *Br J Haematol* 1995; 89: 397–405.
79. Gomez-Pacheco L, Villa AR, Drencard C, Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Serum anti- $\beta_2$ -glycoprotein I and anticardiolipin antibodies during thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Am J Med* 1999; 106: 417–423.
80. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Turner C, Deuburg JA, Bensen WG, Cividino A, Andrew M, Hirsh J. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Thromb Haemost* 1991; 66: 520–525.
81. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Peret C., Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus-A meta-analysis. *Lupus* 1997; 6: 464–473.
82. Roubey RAS, Maldonado MA, Byrd SN. Comparison of an enzymelinked immunosorbent assay for antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I and a conventional anticardiolipin immunoassay. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1606–1607.
83. Detkova D, Gil-Aguado A, Lavilla P et al. Do antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1999; 8: 430–438.
84. Harris EN, Pierangeli SS, Gharavi AE. Diagnosis of the antiphospholipid syndrome a proposal for use of laboratory tests. *Lupus* 1998; 7(Suppl); S.144–148.
85. Najmeh SS, Keil B, Adib DY, De Bary VA. The association of antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I with the antiphospholipid syndrome: A Meta-analysis. *Ann Clin Lab Science* 1997; 27: 41–46
86. Cabiedes J, Cabral A, Alarcon-Segovia D. Clinical manifestation of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti- $\beta_2$ -glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1995; 22: 1899–1906.
87. Picillo U, Marcellis MR, Italiano G. Antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I in anticardiolipin negative patients. *J Rheumatol* 1998; 25: 1440–1442.
88. Loizou S, Byron MA, Englert HJ, et al. Association of quantitative anticardiolipin antibody levels with fetal loss and time of loss in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1988; 68:525
89. Geis W, Branch DW. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 2.
90. Lockwood CJ, Schur PH. Clinical manifestations and diagnosis of the antiphospholipid syndrome in pregnancy *UpToDate* 2003; 11.3.
91. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489.
92. Kupfermink MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biol Endocrinol* 2003; 1: 111.
93. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, et al. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985; 313: 1322.
94. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333.
95. Lynch A, Byers T, Emlen W, et al. Association of antibodies to beta(2)-glycoprotein I with pregnancy loss and pregnancy-induced hyperten-

- sion: A prospective study in low-risk pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 193.
96. Lee RM, Emlen, W, Scott, JR, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 642.
97. Yasuda M, Takakuwa, K, Tokunaga, A, Tanaka, K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555.
98. Lima F, Khamashta MA, Buchanan, NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 131.
99. Branch DW, Silver, RM Blackwell, JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 614.
100. Schei, B, Ostensen, M, Moen, T, et al. Can maternal antiphospholipid antibodies predict the birth of a small-for-gestational age child? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 425.
101. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 26.
102. Montaruli B, Borchiellini A, Tamponi G, et al. Factor V Arg506->Gln mutation in patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 303.
103. Silver RM, Draper ML, Scott JR, et al. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: An historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 372.
104. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 470.
105. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 909.
106. Alsulyman OM, Castro, MA, Zuckerman, E, et al. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 644.
107. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 825.
108. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Antiphospholipid syndrome*. ACOG educational bulletin 244. ACOG 1998; Washington, DC.
109. Galli M. Should we include anti-prothrombin antibodies in the screening for the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000; 15: 101—105.
110. Puurunen M, Vaarala O, Julkunen H, Aho K, Palosuo T. Antibodies to phospholipid-binding plasma proteins and occurrence of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80: 16—22.
111. D'Angelo A, Safa O, Crippa L, Garlando A, Sabbadini M, Vigano' D'Angelo S. Relationship of lupus anticoagulant, anticardiolipin, anti-beta2-GPI and anti-prothrombin autoantibodies with history of thrombosis in patients with the clinical suspicion of APA syndrome. *Thromb Haemost* 1997; 78: 967—8.
112. Galli M, Beretta G, Daldossi M, Bevers EM, Barbui T. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1997; 77: 486—91.
113. Swadzba J, De Clerck L, Stevens W, Bridts C, van Cotthem K, Musial J, et al. Anticardiolipin, anti-beta(2)-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus with a history of thrombosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1710—5.
114. Bertolaccini M, Atsumi T, Khamashta M, Amengual O, Hughes G. Autoantibodies to human prothrombin and clinical manifestations in 207 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1104—8.
115. Guerin J, Smith O, White B, Sweetman G, Feighery C, Jackson J. Antibodies to prothrombin in antiphospholipid syndrome and inflammatory disorders. *Br J Haematol* 1998; 102: 896—902.
116. Inanc M, Donohoe S, Ravirajan C, Radway-Bright E, Mackie I, Machin S, et al. Anti-beta2-glycoprotein I, anti prothrombin and anticardiolipin antibodies in a longitudinal study

of patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1089–94.

117. Sorice M, Pittoni V, Circella A, et al. Anti-prothrombin but not pure anticardiolipin antibodies are associated with the clinical features of the antiphospholipid antibodies syndrome. *Thromb Haemost* 1998; 80: 713–715.

118. Lakos G, Kiss E, Regeczy N, et al. Anti-prothrombin and antiannexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 924–929.

119. Munoz-Rodriguez F, Reverter J, Font J, et al. Prevalence and clinical significance of anti-prothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000; 85: 632–637.

120. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, et al. Anti-prothrombin antibodies combined with lupus

anti-coagulant activity is an assensial risk factor for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2001; 114: 647–654.

121. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the oresence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1982–1983.

122. Калашикова ЛА, Чапман Н, Насонов ЕЛ, и соавт. Новые клинические иммунологические данные о синдроме Снеддона. *Клин. медицина*, 1998; 6: 34–37.

123. Gris JC, Quere I, Sanmarco M, et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. *The Nimes Obstreticians and Haematologist Study — NOHA. Thrombo Haemost* 2000; 84: 228–236.



## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Разработка диагностических критериев АФС имеет очень большое значение в связи с чрезвычайным разнообразием клинических проявлений и важностью этой патологии для различных разделов медицины. В 1989 году G.R.V. Hughes и соавт.<sup>1</sup> предложили диагностические критерии АФС, которые включали классические клинические и лабораторные признаки АФС (таблица 9.1).

**Таблица 9.1. Критерии антифосфолипидного синдрома<sup>1</sup>**

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Венозные тромбозы	IgG аКЛ в умеренном/высоком титре
Артериальные тромбозы	IgM аКЛ в умеренном/высоком титре
Повторные выкидыши	Положительный тест на ВА
Тромбоцитопения	

*Примечание:* Диагноз АФС ставят при наличии у больного одного клинического и одного лабораторного признака, причем аФЛ должен быть обнаружен при двукратном исследовании (второй анализ через 3 месяца после проведения первого)

Позднее E.N. Harris<sup>2</sup> выделил несколько дополнительных признаков, которые с большой степенью вероятности могут указывать на АФС у лиц моложе 45 лет:

1. более одного эпизода необъяснимого венозного тромбоза;
2. один или более эпизодов нарушения мозгового кровообращения или ИМ, другие артериальные тромбозы при отсутствии каких-либо достоверных причин;
3. один или более случаев невынашивания беременности во II или III триместрах;
4. комбинация любых из вышеперечисленных признаков в сочетании с высоким уровнем IgG аКЛ и/или наличием ВА.

По мере увеличения числа наблюдений оказалось, что АФС включает в себя и многие другие клинические проявления. В 1989—1992 годах группа исследователей во главе с D. Alarcon-Segovia модифицировала классификационные критерии АФС<sup>3,4</sup> (таблица 9.2).

**Таблица 9.2. Предварительные классификационные критерии АФС<sup>3</sup>**

<b>А. Клинические критерии:</b>			
	1. Повторные спонтанные аборты		
	2. Венозные тромбозы		
	3. Артериальные тромбозы		
	4. Язвы голеней		
	5. Сетчатое ливедо		
	6. Гемолитическая анемия		
	7. Тромбоцитопения		
	8. Легочная гипертензия		
	9. Поперечный миелит		
<b>Б. Классификационные группы</b>			
Уровень IgG аКЛ	Число клинических критериев		
	2	1	0
• Высокий	Определенный АФС	Вероятный АФС	Сомнительный АФС
• Умеренный	Вероятный АФС	Сомнительный АФС	АФС отсутствует
• Низкий	Сомнительный АФС	АФС отсутствует	АФС отсутствует

Наряду с классическими симптомами АФС авторы включили в перечень клинических признаков АФС сетчатое ливедо, язвы голеней и гемолитическую анемию, а в качестве серологического критерия предложили использовать определение только IgG аКЛ. Формулировка диагноза предусматривает следующие варианты АФС: "определенный", "вероятный" и "сомнительный". По мнению авторов, необходимость выделения этих вариантов АФС обусловлена, во-первых, гетерогенностью АФС, которая отражена в различном количестве признаков, необходимых для постановки диагноза АФС с разной вероятностью; во-вторых, наличием определенных методических трудностей при определении ВА, в первую очередь связанных с недостаточной стандартизацией лабораторных методов.

В 1999 году были разработаны международные предварительные критерии АФС, в создании которых приняли участие наиболее авторитетные ученые, занимающиеся этой проблемой<sup>5</sup> (таблица 9.3).

**Таблица 9.3. Предварительные критерии АФС<sup>5</sup>**

#### **Клинические критерии**

##### **Тромбоз сосудов**

- (а) Один или более эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. За исключением тромбоза поверхностных вен, тромбоз должен быть подтвержден с помощью ангиографии, доплеровского исследования сосудов или морфологически. При морфологическом исследовании признаки тромбоза должны наблюдаться при отсутствии выраженной воспалительной инфильтрации сосудистой стенки

##### **Акушерская патология**

- (а) Один или более эпизодов необъяснимой гибели морфологически нормального плода до 10 недель беременности **или**
- (б) Один или более эпизодов преждевременной гибели морфологически нормального плода до 34 недель беременности в связи с выраженной преэклампсией или эклампсией или тяжелой плацентарной недостаточностью **или**
- (в) Три и более эпизодов необъяснимых, последовательно развивающихся спонтанных аборта до 10 недель беременности при исключении анатомических и гормональных нарушений у матери и хромосомных нарушений у матери и отца

##### **Лабораторные критерии**

- Антитела к кардиолипину классов IgG или IgM в сыворотке в средних или высоких титрах, определенные по крайней мере дважды на протяжении 6 недель с помощью стандартизованного иммуноферментного метода, позволяющего выявлять β<sub>2</sub>-гликопротеинзависимые антитела.

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

- Волчаночный антикоагулянт, выявляемый в плазме по крайней мере дважды на протяжении 6 недель стандартизованным методом, включающим следующие этапы:
  - (а) Удлинение фосфолипидзависимого свертывания крови при использовании скринингового теста (АЧТВ, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела, протромбиновое время, текстариновое время)
  - (б) Отсутствие нормализации времени свертывания крови по данным скрининговых тестов при смешивании с нормальной, лишенной тромбоцитов плазмой
  - (в) Нормализация удлиненного времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов
  - (г) Исключение других коагулопатий (наличия в крови ингибиторов фактора VIII или гепарина)

*Примечание:* Для постановки диагноза АФС необходимо выявление по крайней мере 1 клинического и 1 лабораторного критериев

В первую очередь критерии разрабатывались как инструмент отбора пациентов с достоверным АФС для клинических и научных исследований. В их число включены только те клинические и лабораторные признаки, которые лучше всего позволяют охарактеризовать пациентов с АФС в процессе проспективного наблюдения и обоснованы материалами экспериментального моделирования АФС. Они не всегда подходят для постановки диагноза и проведения терапии у конкретных больных<sup>6</sup>. Лабораторные критерии основаны на материалах международных конференций по стандартизации определения аКЛ<sup>7</sup> и ВА<sup>8</sup> (глава 8). Низкопозитивный уровень аКЛ не включен в критерии, поскольку результаты определения низких титров аКЛ существенно варьируют (по данным разных лабораторий) и плохо коррелируют с клиническими проявлениями АФС<sup>7,9</sup>. В число критериев АФС также не вошла тромбоцитопения, поскольку остается неясным, в каких случаях можно ставить диагноз АФС при наличии только тромбоцитопении у аФЛ-позитивных пациентов при отсутствии тромбозов и/или акушерской патологии (глава 7).

Не исключено, что в дальнейшем в число критериев АФС будут включены и другие клинические проявления и лабораторные нарушения. Еще в 1998 г. J.C. Piette и соавт.<sup>10</sup> предложили выделять так называемые "малые" клинические и лабораторные критерии (в отличие от международ-

ных, или "больших") и провести тщательную оценку их значения в проспективных исследованиях (таблица 9.4).

**Таблица 9.4. "Малые" критерии АФС**

Клинические критерии	Лабораторные критерии
Сетчатое ливедо	Низкопозитивный уровень аКЛ IgG или IgM
Поражение клапанов сердца (утолщение или вегетации клапанов сердца, не связанные с ревматической болезнью сердца)	IgA аКЛ
Синдром, напоминающий рассеянный склероз	$\alpha\beta_2$ -ГП-I
Хорея	Антитела к протромбину, аннексину, нейтральным фосфолипидам и др.
Судороги	Биологическая ложноположительная реакция Вассермана
Тромбоцитопения	
Гемолитическая анемия	
Транзиторные ишемические атаки	
Другие: два последовательных эпизода спонтанных абортс до 10-й недели беременности (после исключения других причин), поперечный миелит, язвы ног, двухсторонние кровоизлияния в надпочечники, первичная легочная гипертензия, АФС-нефропатия, семейный анамнез по СКВ или АФС	

По мнению авторов, необходимо оценить целесообразность выделения "вероятного АФС" (>1 "большого" клинического + >1 "малого" лабораторного критериев или/и > 2 "малых" клинических + >1 "большого" лабораторного критериев) и "возможного" АФС (>1 "малого" клинического + >1 "большого" лабораторного критериев).

По нашим данным<sup>11</sup>, полученным в процессе многолетнего наблюдения за большой группой больных, у многих пациентов с аФЛ выявляются разнообразные дополнительные признаки АФС (таблица 9.5).

**Таблица 9.5. Частота клинических и лабораторных проявлений, связанных с аФЛ у 260 пациентов с СКВ**

Признаки	Частота	
	п	%
Основные		
• Венозные и артериальные тромбозы	100	38,5
• Акушерская патология	50/14	59,5
• Тромбоцитопения	79	30,4
Дополнительные		
• Сетчатое ливедо	102	39,2
• Неврологические нарушения (хорея, эпилепсия, мигрень)	150	57,7
• Асептический некроз костей	13	5,0
• Хронические язвы голеней	41	15,8
• Поражение клапанов сердца	102/180	56,5
Серологические		
• IgG аКЛ	78	30
• IgM аКЛ	75	28
• аКЛ обоих классов (IgG+IgM)	58	22,3
• ВА	120	46,1
• ВА+аКЛ	102	39,2

Очевидно, что выделение "вероятного" и "возможного" вариантов АФС полезно для более ранней диагностики синдрома (таблица 9.6).

**Таблица 9.6. Частота АФС у 169 больных СКВ по классификационным критериям D. Alarcón-Segovia<sup>11</sup>**

Вариант АФС	Число больных	
	абс.	%
Определенный	68	47,2
Вероятный	61	31,0
Сомнительный	40	23,6

По нашему мнению, наличия одного классического признака АФС (повторные тромбозы) в сочетании с высокими титрами IgG аКЛ и ВА достаточно для постановки диагноза "определенный" АФС, особенно у мужчин и детей (глава 7).

Чувствительность и специфичность критериев АФС оценивали лишь в единичных исследованиях. М. D. Lockshin и соавт.<sup>12</sup> ретроспективно проанализировали чувствительность и специфичность критериев у 243 пациентов с первичным АФС и вторичным АФС на фоне СКВ. Они подтвердили, что эти критерии обладают высокой чувствительностью, специфичностью, а также позитивной и негативной предсказательной ценностью. В 23 случаях отмечены ложноположительные результаты (диагноз первичного АФС, установленный авторами). У этих пациентов выявлялись "малые" критерии АФС (по классификации J. C. Piette), например, сетчатое ливедо, тромбоцитопения, низкопозитивные титры IgG и IgM аКЛ, или IgA аКЛ, или  $\alpha\beta_2$ -ГП-I. У части пациентов диагностирован серонегативный синдром Снеддона. По мнению авторов, тромбоцитопения, IgA аКЛ, биологическая ложноположительная реакция Вассермана нередко способствовали постановке диагноза АФС, в то время как низкие титры IgG и IgM аКЛ, гемолитическая анемия, преэклампсия и 1—2 эпизода выкидышей на ранних сроках беременности не обладали диагностической ценностью.

Сходные данные получены М. Weber и соавт.<sup>13</sup>, которые ретроспективно оценивали 108 пациентов с АФС (39 с первичным и 69 со вторичным) и 70 пациентов с СКВ. Авторы показали, что у 22 пациентов (20%) из 108, в том числе у 8 больных (21%) с первичным АФС и 14 больных (20%) со вторичным АФС, обнаружены симптомы, не вошедшие в критерии диагностики АФС, — сетчатое ливедо и тромбоцитопения. В целом чувствительность критериев для АФС составила 80%, для первичного АФС (при сравнении с СКВ) — 79% и для вторичного АФС (по сравнению с СКВ) — 80%.

По мнению М. Petri и соавт.<sup>14</sup>, в критерии диагностики АФС следует включить поражение клапанов сердца (утолщение створок, вегетации), в то время как преэклампсия, задержка роста плода, хорей, поперечный миелит и тромбоцитопения не должны входить в критерии диагноза.

В последние годы широко обсуждается существование так называемого серонегативного АФС<sup>15</sup>. Это связано с несколькими обстоятельствами. Во-первых, хотя в целом риск развития АФС существенно возрастает у пациентов с высоким уровнем аКЛ (*глава 8*), связь между титрами аФЛ и тяжестью АФС прослеживается далеко не во всех случаях.

Во-вторых, у многих пациентов с достоверным АФС увеличение титров аФЛ наблюдается только эпизодически, и тромбозы могут рецидивировать у пациентов с отрицательными результатами определения аФЛ. Само понятие "серонегативный" нередко используется в ревматологии для характеристики определенных подтипов ревматических заболеваний, например, серонегативный (по ревматоидному фактору) вариант РА или серонегативный (по антинуклеарному фактору) вариант СКВ. G.R.V. Hughes и M.A. Khamashta<sup>15</sup> описали три возможных ситуации, которые следует учитывать при подозрении на серонегативный АФС. Во-первых, это наличие другой коагулопатии, клинические признаки которой напоминают симптомы АФС. Во-вторых, невозможность выявлять весь возможный спектр антител, реагирующих с фосфолипидами и белковыми кофакторами или изоформами антител (*глава 8*), с помощью стандартных лабораторных методов определения аФЛ. Например, у некоторых пациентов в крови присутствует только IgA аКЛ. В-третьих, при АФС нередки спонтанные колебания титров аФЛ. Это значит, что пациенты, которые в одни периоды заболевания имели высокопозитивные титры антител, в другие могут быть стойко аФЛ-негативными. По данным авторов, определение антител к другим фосфолипидам или фосфолипидсвязывающим белкам<sup>16</sup>, а также выявление IgA аКЛ<sup>17</sup> имеет не очень большое клиническое значение для выявления ложной серонегативности при АФС, и поэтому целесообразно использовать дополнительные тесты (особенно определение  $\alpha_2$ -ГП-I) (*глава 8*), а также совершенствовать лабораторную диагностику АФС в целом. В настоящее время диагноз "серонегативный АФС" ставится с очень большой осторожностью, после исключения всех других возможных тромбофилий. Существование серонегативного подтипа АФС также должно быть подтверждено длительными проспективными исследованиями.

Самой тяжелой формой АФС является катастрофический АФС (*глава 7*). Он развивается очень редко, что затрудняет проведение широкомасштабных проспективных исследований. Поэтому разработка стандартизованных классификационных (диагностических) критериев катастрофического АФС представляет очень сложную задачу<sup>18</sup>. Тем не менее недавно были представлены предварительные классификационные критерии, согласно



которым выделяют 2 диагностические категории — достоверный катастрофический АФС и вероятный катастрофический АФС (*таблица 9.7*).

**Таблица 9.7. Предварительные классификационные критерии катастрофического АФС<sup>19</sup>**

1. Поражение не менее 3 органов, систем и/или тканей*
2. Одномоментное развитие клинко-лабораторных нарушений в течение менее 1 недели
3. Гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов по крайней мере в одном органе/ткани**
4. Лабораторное подтверждение АФС, основанное на обнаружении аФЛ (ВА, и/или аКЛ, и/или аβ <sub>2</sub> -ГП-I)***

Определенный катастрофический АФС

— наличие у больного всех 4 критериев

Вероятный катастрофический АФС

— все 4 критерия, но поражение только 2 органов, систем и/или тканей

— все 4 критерия, но при отсутствии лабораторного подтверждения наличия аФЛ по крайней мере через 6 недель после получения положительных результатов первого исследования (вследствие ранней гибели пациентов, которым ранее не проводилось определение аФЛ)

— 1, 2 и 4 критерия

— 1, 3 и 4 критерия в сочетании с развитием третьего тромбоза за период более 1 недели, но менее 1 месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию

\* Обычно окклюзию сосудов подтверждают с помощью инструментальных методов (ангиография, доплеровское исследование). Подтверждением поражения почек служит повышение уровня креатинина на 50% от исходного, тяжелая системная артериальная гипертензия (>180/100 мм рт. ст.) и/или выраженная протеинурия (>500 мг/24 ч)

\*\* Должен присутствовать тромбоз, хотя не исключаются признаки васкулита

\*\*\* Если у пациента ранее не был диагностирован АФС, для лабораторного подтверждения необходимо по крайней мере двукратное выявление аФЛ в течение 6 недель (не обязательно во время ярких клинических проявлений) согласно классификационным критериям АФС<sup>5</sup>

## Дифференциальная диагностика АФС

При АФС наблюдаются многочисленные "псевдосиндромы", которые могут имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др.<sup>20, 21</sup> (*таблица 9.8*).

АФС следует заподозрить при наличии:

- тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении, акушерской патологии у лиц молодого и среднего возраста при отсутствии факторов риска возникновения этих патологических состояний;

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

- необъяснимом тромбозе у новорожденных;
- некрозе кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами;
- выявление повышенного АЧТВ при скрининговом исследовании.

**Таблица 9.8. Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать АФС<sup>21</sup>**

Заболевания	Локализация тромбоза		
	Венозный	Венозный и артериальный	Артериальный
Дефицит или патология факторов свертывания	Резистентность к активированному белку С (лейденский фактор V), дефицит белков C и S, AT III, мутация гена протромбина		
Нарушение лизиса сгустка	Дефицит плазминогена и тканевого активатора плазминогена	Дисфибриногенемия, дефицит ингибитора активатора плазминогена типа 1	
Метаболические нарушения	Гипергомоцистеинемия		
Дефекты тромбоцитов		Индукцированная гепарином тромбоцитопения, миелопролиферативные заболевания, пароксизмальная ночная гемоглобинурия	
Стаз крови	Имобилизация, хирургические операции, застойная сердечная недостаточность		
Повышение вязкости крови		Эритроцитоз и эритремия, макроглобулинемия Вальденстрема, серповидно-клеточная анемия, острый лейкоз	
Поражение сосудистой стенки		Васкулит	Атеросклероз

Заболевания	Локализация тромбоза		
	Венозный	Венозный и артериальный	Артериальный
Другие	Злокачественные опухоли, контрацептивы, беременность и послеродовой период, нефротический синдром		Артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническое воспаление

Определенные проблемы возникают при дифференциальной диагностике АФС и системных васкулитов. В *таблице 9.9* приведены основные синдромы, которые встречаются как при васкулитах (а также других патологических состояниях), так и при АФС, и существенно затрудняют постановку диагноза.

**Таблица 9.9. Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать поражение сосудов при АФС**

Заболевание	Клинические проявления, сходные с васкулопатией при АФС
<b><i>I. Воспалительные заболевания сосудов</i></b>	
Узелковый полиартериит (периартериит)	Сетчатое ливедо, дистальная гангрена конечностей; язвы, некрозы кожи, поражение ЦНС, почек
Геморрагический васкулит	Геморрагические высыпания, язвы, некрозы кожи, поражение почек
Болезнь Хортона	Тромбоз артерий сетчатки, головные боли
Облитерирующий тромбоангиит	Дистальная гангрена конечностей, язвы, некрозы кожи, перемежающаяся хромота
Болезнь Такаюсу	Синдром дуги аорты, поражение клапанов сердца
Болезнь Мошкович	Геморрагии, поражение почек, ЦНС, тромбоцитопения, гемолитическая анемия
Гемолитико-уремический синдром	Поражение почек, гемолитическая анемия, геморрагии
Кожный васкулит	Язвы, некрозы кожи, ливедо-васкулит

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

<b>Заболевание</b>	<b>Клинические проявления, сходные с васкулопатией при АФС</b>
<b>II. Ревматические заболевания</b>	
Острая ревматическая лихорадка	Формирование порока сердца
СКВ	Клинические проявления вторичного АФС
Системная склеродермия	Сетчатое ливедо, язвы, дистальная гангрена конечностей
<b>III. Коагулопатии: врожденный или приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов; ДВС-синдром</b>	
Дефицит белка С, дефицит белка S, АТ III	Повторные эпизоды тромбозов сосудов, язвы, некрозы кожи
ДВС-синдром	Язвы, некрозы кожи
<b>IV. Дегенеративные изменения сосудов, эмболии</b>	
Атеросклероз магистральных сосудов	Тромбоз магистральных сосудов, гангрена конечности
Эмболия сосудов при миксоте предсердия	Язвы, некрозы кожи
Жировая эмболия/эмболия содержимым атероматозных бляшек	Перебегающая хромота, нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия), поражение ЦНС
Диабетическая ангиопатия	Дистальная гангрена конечностей, поражение сосудов глаз, почек, коронарных артерий
Болезнь Дего	Дистальная гангрена конечностей, поражение ЦНС
<b>V. Другие заболевания</b>	
Нефриты	Артериальная гипертония, протеинурия, ХПН
Коарктация аорты	Артериальная гипертония
СПИД	Язвы, некрозы кожи, тромбоцитопения, тромбозы сосудов
Болезнь Лайма	Поражение кожи, ЦНС, сосудов
Саркоидоз	Поражение кожи, крупных артерий
Волосатоклеточный лейкоз	Поражение кожи
<b>VI. Побочные эффекты лекарственных препаратов</b>	
Непрямые антикоагулянты	Некрозы кожи
Пероральные контрацептивы	Тромбозы сосудов

Дифференциальная диагностика еще больше затрудняется тем, что нередко (примерно в 20—30% случаев) аФЛ выявляют у больных с васкулитами (*глава 10*), причем аФЛ могут участвовать в развитии некоторых синдромов (дистальная гангрена конечностей, сетчатое ливедо, язвенно-некротические изменения кожи, поражение почек, ЦНС), наблюдаемых при васкулитах. Однако обнаружение аФЛ у пациентов с системными васкулитами не исключает воспалительных изменений в сосудах. Известно, что диагностика васкулитов основывается на наличии у больного определенных классификационных критериев<sup>22</sup>, включающих как клинические, так и морфологические признаки. При классических некротизирующих васкулитах гистологические изменения в сосудистой стенке, как правило, представлены инфильтрацией ее лимфоцитами и развитием некроза. В то же время характер патологических изменений, выявляемых при АФС-васкулопатии, имеет свои характерные особенности (*глава 3*).

Практически все основные клинические проявления АФС были впервые описаны у больных ревматическими заболеваниями, прежде всего СКВ. В настоящее время накоплены убедительные данные о важной роли аФЛ в развитии патологии эндокарда при острой ревматической лихорадке, а также тромбоемболических осложнений после протезирования клапанов сердца у этих больных. Выявлена взаимосвязь между аФЛ и поражением кожи по типу сетчатого ливедо, язв, некрозов конечностей при системной склеродермии. Таким образом, дифференциальная диагностика вторичного АФС на фоне ревматических заболеваний с первичным АФС основана на наличии или отсутствии у больного общепринятых диагностических критериев ревматического заболевания.

Известно, что рецидивирующие тромбозы сосудов (главным образом вен) могут быть обусловлены наследственным дефицитом естественных антикоагулянтов — белков С, S и АТ III. В данном случае трудность диагностики заключается в том, что патогенетический эффект аФЛ во многом реализуется через блокаду синтеза этих веществ эндотелием сосудов. Тщательно проведенный сбор анамнеза с уточнением семейной предрасположенности к тромбофилии, исследование концентрации белков С и S, а также уровня АТ III и аФЛ в плазме крови служат ключевыми моментами постановки диагноза у этих больных.

Геморрагические высыпания, язвы и некрозы кожи, повторные венозные тромбозы, часто наблюдающиеся при АФС, также могут быть проявлениями ДВС-синдрома. Однако при данном синдроме синтез аФЛ отсутствует. ДВС-синдром является важнейшим компонентом многих заболеваний и патологических состояний (шок, сепсис, травмы, ожоги, аборт, эмболия околоплодными водами, внутриутробная гибель плода).

Синтез аФЛ при атеросклерозе связан с развитием различных тромботических осложнений этого заболевания (ИМ, инсульт, тромбозы магистральных сосудов) (*глава 11*), что усложняет проведение дифференциальной диагностики. Очевидно, что атеросклероз и поражение сосудов, связанное с наличием аФЛ, могут наблюдаться у одного и того же больного. Однако даже при тяжелом атеросклерозе, приводящем к полной окклюзии просвета сосуда и гангрене конечности, как правило, отсутствуют другие клинические проявления, характерные для первичного АФС. Кроме того, в отличие от АФС, при атеросклеротическом поражении магистральных сосудов верхних и нижних конечностей атеросклеротические бляшки образуются в типичных областях ("излюбленная локализация" бляшек). Локализацию поражения можно выявить с помощью ангиографии и дуплексного сканирования сосудов.

При эмболиях сосудов развиваются симптомы, обусловленные нарушением кровоснабжения определенных органов и тканей. Это также требует проведения дифференциальной диагностики с АФС. В данном случае алгоритм дифференциальной диагностики основан на исключении возможных причин окклюзии сосуда (атеросклероз, травмы, нарушения ритма сердца) и определении аФЛ в крови.

Болезнь Дего (злокачественный атрофический папулез) представляет собой хроническое прогрессирующее сосудистое заболевание неизвестной этиологии, клиническая картина которого обусловлена множественным тромбозом сосудов, особенно кожи, ЦНС и желудочно-кишечного тракта. При этом гистологические изменения, выявляемые в пораженных сегментах сосудов (повреждение эндотелия, тромбоз, облитерация просвета сосуда), напоминают таковые при АФС, а у некоторых больных можно обнаружить аФЛ. Таким образом, отдельные клинические прояв-

ления болезни Дего и данные гистологического исследования не позволяют дифференцировать это заболевание с АФС. Разграничение этих заболеваний, по-видимому, основывается на выявлении особенностей клинической картины болезни Дего.

В некоторых случаях внезапное развитие симптомов коарктации аорты также требует исследования крови больных на наличие аФЛ.

При дифференциальной диагностике АФС с инфекционными заболеваниями и опухолями необходимо учитывать спектр клинических проявлений и лабораторных нарушений, характерных для соответствующих заболеваний.

Особый интерес представляет дифференциальная диагностика СКВ и АФС. Значимость этой проблемы стала особенно очевидной в последние годы, когда на основании длительного наблюдения за большими группами больных СКВ и первичным АФС была обнаружена выраженная неоднородность этих заболеваний — их течения и клинических проявлений.

Как уже отмечалось, по ряду клинических проявлений и иммунных нарушений первичный АФС может очень напоминать СКВ. В то же время при СКВ наблюдается тенденция к увеличению числа критериальных признаков болезни по мере увеличения длительности заболевания. В процессе длительного наблюдения за больными первичным АФС было показано, что у части из них развиваются признаки волчаночно-подобного синдрома и даже достоверной СКВ<sup>4, 23, 24</sup>. Следовательно, достоверная дифференциальная диагностика СКВ и первичного АФС возможна только при достаточно длительном наблюдении за больными.

Другой аспект этой проблемы связан с тем, что многие клинические проявления первичного АФС могут имитировать клинические признаки СКВ (таблица 9.10).

**Таблица 9.10. Критерии диагностики СКВ (1982, АРА) и клинические проявления АФС, имитирующие СКВ**

Критерии СКВ	Клинические проявления АФС
1. "Бабочка"	—
2. Дискоидные высыпания	—

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

<b>Критерии СКВ</b>	<b>Клинические проявления АФС</b>
3. Фотосенсибилизация	—
4. Язвы в полости рта	—
5. Артрит	—
6. Серозит	Может быть связан с тромбозом легочной артерии
7. Поражение почек	Тромбоз сосудов почек, ишемическая гломерулонефрит
8. Поражение ЦНС	Судороги, психоз, хорей
9. Гематологические нарушения	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия
10. Иммунологические нарушения	Ложноположительная реакция Вассермана
11. АНА	а-н ДНК при ИФМ, АНФ

Как видно из *таблицы 9.11*, у больных первичным АФС можно выявить по меньшей мере 6 критериев СКВ, в то время как для постановки этого диагноза требуется только 4 критерия.

Кроме того, различные проявления АФС могут имитировать активность СКВ, которую оценивают с помощью следующих признаков (*таблица 9.11*).

**Таблица 9.11. Проявления АФС, имитирующие признаки активности СКВ**

<b>Признаки активности СКВ</b>	<b>Проявления АФС</b>
1. Недомогание, слабость	Надпочечниковая недостаточность
2. Поражение кожи	Язвы, кожные узелки
3. Поражения мышц и костей	Асептический некроз головки бедренной кости
4. Сердечно-сосудистая патология	Легочная гипертензия, сердечная недостаточность, артериальная гипертония
5. Васкулит	Феномен Рейно, сетчатое ливедо, тромбоз вен, тромбоз артерий пальцев
6. Неврологические симптомы	Преходящие нарушения мозгового кровообращения, мигрень, хорей, судороги, нарушения зрения
7. Почечные нарушения	Тромбоз сосудов почек



Признаки активности СКВ	Проявления АФС
8. Гематологические симптомы	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения
9. Иммунологические феномены	ВА

Анализ имеющихся данных показал, что из 17 баллов, отражающих максимальную активность СКВ (по критериям ECLAM), на долю АФС может приходиться до 9 баллов, а при использовании индекса активности SLEDAI — 51 из 105 баллов.

Эти результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования критериев диагностики АФС и оценки активности СКВ, а также подходов к дифференциальной диагностике СКВ и первичного АФС.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Hughes GRV, Asherson RA, Khamashta MA. *Antiphospholipid antibodies: their clinical significance. Topical Rev* 1990; 16.
- Harris EN. *A reassessment of the antiphospholipid syndrome J.Rheumatol.* 1990; 17:733—735.
- Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, et al. *Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine* 1989; 21: 275—286.
- Alarcon-Segovia D, Perez-Vazques ME, Villa AR, et al. *Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome withinsystemic lupus erythematosus Semin Arthr Rheum* 1992; 21: 275—286.
- Wilson WA, Gharavi A, Koike T, et al. *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309—1311.
- Wilson WA. *Classification criteria for antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Amer* 2001; 27: 499—455.
- Harris EN. *The Second International Anticardiolipin Standartization Workshop. The Kingstone Antiphospholipid Antibody Study (KAPS) group. Amer J Pathol* 1990; 94: 476—484.
- Brandt JT, Triplett Da, Alving B, et al. *Criteria for diagnosis of lupus anticoagulant: An update. Thromb Haemost* 1995; 74: 1185—1190.
- Harris EN, Pierangeli SS. *"Equivocal" antiphospholipid syndrome. J Autoimmunity* 2000; 15: 81—85.
- Piette JC. *Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome. Lupus* 1998; 7 (Suppl. 2): S149—S157.
- Алекберова ЗС, Решетняк ТМ, Кошелева Н.М., и соавт. *Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. Клин. медицина, 1996; 6: 39—42.*
- Lockshin MD, Sammaritano L, Schwartzman S. *Validation of the Sapporo Criteria for antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum* 2000; 43: 440—443.
- Weber M, Hayem G, Meyer O. *The Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum* 2001; 44: 1965—1966.
- Petri M, Akhtar S, Branch DW. *Et al. Evidence-based classification criteria for antiphospholipid antibody syndrome (APS).*

- ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2003, October 24—28; 882 (abst).
15. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1127.
16. Bertolaccini ML, Roch B, Amengual O, et al. Multiple antiphospholipid tests do not increase the diagnostic yield in antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1229—1232.
17. Bertolaccini ML, Atsumi T, Escudero-Contreras A, et al. The value of IgA antiphospholipid testing for the diagnosis of antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 2637—2643.
18. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3320—3327.
19. Asherson RA, Cervera R, deGroot P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): International Consensus Statement on Classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530—534.
20. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП, Алекберов ЗС. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение) 1995, Москва-Ярославль: Топография ГТУ Ярославль, 161 с.
21. Levine J, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752—763.
22. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Издательство "Нижняя Волга", 1999; 613 с.
23. Asherson RA, Baguley E, Pal C, Hughes G.R.V. Antiphospholipid syndrome: five years follow up. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 805—810.
24. Piette J-C, Wechsler B, Frances C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflection about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol* 1992; 20: 1835—1837.

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Частота выявления аФЛ при ревматических заболеваниях колеблется в широких пределах и зависит от подбора больных и методических особенностей определения антител, в первую очередь критериев их позитивности и учета неспецифического связывания. (таблица 10.1).

**Таблица 10.1. Частота обнаружения аФЛ при ревматических заболеваниях человека<sup>1-11</sup>**

<b>Заболевание</b>	<b>Частота выявления аФЛ (%)</b>
• Системная красная волчанка	17—61
• Системная склеродермия	25
• Синдром Шегрена	25—42
• Полимиозит/дерматомиозит	53
• Смешанное заболевание соединительной ткани	22
• Ревматоидный артрит	7—50
• Ювенильный артрит	0—20
• Псориатический артрит	< 10

<b>Заболевание</b>	<b>Частота выявления аФЛ (%)</b>
• Подагра	30
• Остеоартроз	28

Особый интерес представляет определение аФЛ при системных васкулитах.

### **Гигантоклеточный артериит (ГКА)**

Частота обнаружения аФЛ при ГКА колеблется от 7,5 до 65%<sup>12-16</sup>. М.Т. Watts и соавт.<sup>12</sup> обследовали небольшую группу больных с ГКА и выявили четкую связь между увеличением уровня IgG аКЛ, IgM аКЛ и тромбозом артерий сетчатки. По данным М.С. Сид и соавт.<sup>13</sup>, при этом заболевании наличие аКЛ связано с поздними тромботическими осложнениями. Авторы наблюдали трех больных с высокими титрами аКЛ. У двух из них в течение года развился тромбоз сосудов, в одном случае — бедренной артерии, в другом — артерий сетчатки. L.R. Espinoza и соавт.<sup>15</sup> обнаружили сосудистые осложнения (нарушение мозгового кровообращения, ИМ, поражение артерий сетчатки) у 5 из 6 больных ГКА с аКЛ.

В других исследованиях показано, что при ГКА аФЛ чаще выявляются в активную стадию заболевания и у больных с сопутствующей ревматической полимиалгией<sup>14</sup>. На фоне лечения ГК отмечено постепенное снижение их уровня, не связанное, однако, с особенностями течения и активностью патологического процесса. Имеются данные о более высокой частоте обнаружения аКЛ у больных с ГКА по сравнению с больными РПМ<sup>15</sup>. Только в одном исследовании у больных ГКА/РПМ не обнаружено связи между наличием аФЛ и какими-либо клиническими особенностями заболевания<sup>18</sup>. О.С. Меуег и соавт.<sup>19</sup> выявили IgG аКЛ у 10 (41%) из 22 больных ГКА, причем у двух пациентов в крови также были найдены  $\alpha\beta_2$ -ГП-I. Наличие аКЛ коррелировало с лабораторными показателями активности (СОЭ, СРБ и фибриноген). У одного больного с аКЛ развился инсульт. У пациентов РПМ без ГКА (по данным биопсии височных артерий) аКЛ не выявлялись. По мнению авторов, у больных с изолированной РПМ и аКЛ в крови показана биопсия височной артерии для исключения субклинически протекающего васкулита.

Ранее мы также исследовали уровень аКЛ у 29 больных РПМ и 12 больных ГКА<sup>12</sup>. Увеличение концентрации IgG аКЛ встречалось чаще при ГКА (65%), чем при РПМ (34%) (таблица 10.2).

**Таблица 10.2. Частота обнаружения IgG аКЛ у больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией в зависимости от клинических особенностей болезни**

Группы больных	Число больных	Частота обнаружения аКЛ	
		(абс.)	(%)
С височным артериитом	12	9	75*
Без височного артериита	8	1	17
С ревматической полимиалгией	13	7	54
Без ревматической полимиалгии	5	3	60
С нарушениями зрения	7	5	71
Без нарушений зрения	11	5	45

\*  $p < 0,05$

Уровень IgM аКЛ был повышен при ГКА и РПМ соответственно в 17 и 3% случаев. Как видно из таблицы 10.2, при ГКА аКЛ обычно обнаруживали у больных с клиническими признаками поражения височных артерий. Кроме того, высокий уровень IgG аКЛ наблюдали преимущественно у пациентов с острыми нарушениями зрения (71%) вследствие патологии сосудов.

Результаты многоцентрового контролируемого исследования, включавшего 284 больных ГКА и РПМ, свидетельствуют о том, что аКЛ достоверно чаще встречаются при морфологически подтвержденном ГКА, чем при отрицательных данных биопсии височной артерии (соответственно в 31,2 и 16,7% случаев,  $p=0,04$ )<sup>16</sup>. Частота обнаружения аКЛ при морфологически подтвержденном ГКА была достоверно выше, чем при РПМ. Результаты предварительного анализа показали, что наличие аКЛ является фактором риска любого из перечисленных клинических проявлений ГКА, например, набухания и отежности височных артерий, ослабления их пульсации, проходящего нарушения зрения, слепоты, болей в нижней челюсти при жевании или разговоре, а также "перемежающейся хромоты" языка ( $p=0,001$ , OR=2,65, 95% CI 1,44–4,9). Однако при проведении многофакторного и регрессионного анализа авторы установили связь симптомов ГКА только с

наличием у больных морфологических признаков активного васкулита, но не с аКЛ. Наличие аКЛ в крови, по мнению авторов, следует рассматривать только как лабораторный маркер повреждения эндотелия при ГКА, возможно, отражающий тяжесть эндотелиальной деструкции. Вместе с тем была обнаружена и значимая связь между болями в нижней челюсти при жевании или разговоре, "перемежающейся хромотой" языка и аКЛ в крови у пациентов с морфологически не подтвержденным ГКА. Известно, что при ГКА клинические проявления зависят от локализации воспалительного процесса в артериальном русле. Так, при поражении височной артерии пациентов беспокоят постоянные, интенсивные, двусторонние головные боли. При осмотре можно выявить набухание и отечность височных артерий, ослабление их пульсации. Симптомы вовлечения верхнечелюстной артерии проявляются в виде болей в нижней челюсти при жевании или разговоре, беспричинной зубной боли или "перемежающейся хромоты" языка (при локализации процесса в язычной артерии). При ГКА воспалительные изменения в сосудах носят сегментарный характер. Поэтому нельзя исключить, что даже при отсутствии морфологического подтверждения ГКА выявление в крови аКЛ может свидетельствовать о повреждении сосудистой стенки других, нежели височных, артерий.

### Артериит Такаюсу

Частота обнаружения аКЛ при артериите Такаюсу колеблется от 25 до 41%<sup>20-24</sup>. По нашим данным, их наличие связано с окклюзирующим характером поражения сосудов, а также развитием артериальной гипертензии<sup>20</sup>. У части больных артериитом Такаюсу с аКЛ в крови выявляют патологию клапанного аппарата сердца, в основном аортального клапана, а также тромботические осложнения — тромбоз сосудистых шунтов и артерий сетчатки (*таблица 10.3*).

**Таблица 10.3. Сравнительная характеристика аКЛ-позитивной и аКЛ-негативной групп больных артериитом Такаюсу**

Признак	Группа с аКЛ (n=10)		Группа без аКЛ (n=30)		p
	n	%	n	%	
Окклюзии артерий	8	80	6	20	<0,001

Признак	Группа с аКЛ (n=10)		Группа без аКЛ (n=30)		p
	n	%	n	%	
Количество пораженных артерий:					
>3	9	90	18	60	<0,05
<3	1	10	12	40	
Поражение клапанов сердца	6	60	12	40	>0,05
Артериальная гипертония	9	90	13	43	<0,01

По данным А. Aggrawal и соавт.<sup>23</sup>, при артериите Такаюсу в крови у 41% больных можно обнаружить аКЛ, которые коррелируют с активностью заболевания. S. Nityanand и соавт.<sup>24</sup> обнаружили аКЛ и АЭКА у 53,3 и 36,7% больных с артериитом Такаюсу соответственно. В 33% случаев в сыворотке крови присутствовали оба типа аутоантител. В активную фазу заболевания аКЛ встречали у 84,6% пациентов, а АЭКА — у 61,5%. В ремиссию частота их выявления была достоверно ниже (29,4 и 17,6%;  $p < 0,05$ ).

### Болезнь Бехчета

R.G. Hull и соавт.<sup>25</sup> обнаружили аКЛ у 13 (19%) из 70 пациентов с болезнью Бехчета. У семи из них присутствовали IgG аКЛ, у трех — IgM аКЛ и у трех — аКЛ обоих классов. Увеличение титров аКЛ чаще отмечали при тромбозе артерий сетчатки. С. Salvarini и соавт.<sup>26</sup> выявили IgG аКЛ у больного с тяжелым поражением ЦНС (эпилепсия, гемиплегия), тромбозом и тромбозом верхней полой вены. С.R. Wang и соавт.<sup>27</sup> исследовали ликвор больных с болезнью Бехчета и поражением ЦНС. Эти авторы установили взаимосвязь между увеличением уровня IgM аКЛ, ИЛ-6 и активностью заболевания.

В другом исследовании аКЛ обнаружили у 35% пациентов с болезнью Бехчета<sup>28</sup>. Н. Kang и соавт.<sup>29</sup> показали, что при этом заболевании аКЛ присутствовал в крови у 25% из 47 больных. Наличие аКЛ не было связано с какими-либо сосудистыми осложнениями.

Наши результаты и данные других авторов свидетельствуют о редком выявлении аФЛ при болезни Бехчета и отсутствии определенной взаимосвязи аФЛ с особенностями клинического течения заболевания<sup>30-35</sup>.

Недавно S. Tokay и соавт.<sup>36</sup> при обследовании 128 больных болезнью Бехчета выявили IgM аКЛ или IgG только в 2,4% случаев.

В целом метаанализ опубликованных работ по этой проблеме показал, что при болезни Бехчета аКЛ встречаются у трети пациентов, но их обнаружение не связано с особенностью клинической картины заболевания, включая тромбозы сосудов<sup>37</sup>.

### **Геморрагический васкулит**

Katayama I. и соавт.<sup>38</sup> обнаружили аКЛ у 20% больных, но не отметили какой-либо связи между ними и клиническими проявлениями заболевания. По нашим данным<sup>39</sup>, аКЛ классов IgG или IgM встречались у 5 (23,8%) из 21 больного с геморрагическим васкулитом. Увеличение титров IgA аКЛ чаще наблюдалось у больных с поражением почек и желудочно-кишечного тракта. Также выявлена достоверная корреляция между титрами аКЛ и индексом клинической активности васкулита.

### **Узелковый полиартериит**

Предполагается, что аФЛ могут играть определенную роль в развитии классического узелкового полиартериита<sup>39-43</sup>. Ряд клинических проявлений этого заболевания, включающих сетчатое ливедо, язвы кожи, поражение почек и ЦНС, часто обнаруживают и при АФС. По нашим данным, различные изотипы аКЛ были обнаружены у 10 (55,6%) из 18 больных с УП<sup>44</sup>. АКЛ достоверно коррелировали с наличием у больных сетчатого ливедо.

Мы наблюдали трех мужчин с узелковым полиартериитом, у которых на фоне высокой воспалительной активности заболевания были выявлены аКЛ, а также сетчатое ливедо, поражение почек и развитие гангрены пальцев стопы. Сходные клинические примеры приводят и другие авторы. Так, L. Pradegio и соавт.<sup>40</sup> описали 63-летнюю женщину с некрозом пальцев левой стопы. В сыворотке пациентки был обнаружен волчаночный антикоагулянт. При морфологическом исследовании ампутированных пальцев отмечено разрушение сосудистой стенки артерий мелкого и среднего калибра с нейтрофильной воспалительной инфильтрацией. При МРТ выявляли множественные микроинфаркты в легких и ЦНС.



На фоне лечения высокими дозами преднизолона и циклофосфана отмечено исчезновение из крови волчаночного антикоагулянта и исчезновение симптомов васкулита. Двух больных с классическим узелковым полиартериитом, осложненным АФС, наблюдали D. Norden и соавт.<sup>42</sup>, четырех больных — С. Perret и соавт.<sup>41</sup>. Во всех случаях диагноз был подтвержден с помощью морфологического исследования и ангиографии. В. Dasgupta и соавт.<sup>43</sup> сообщали о женщине 64 лет, у которой клинические проявления классического узелкового полиартериита, включавшие аневризмы висцеральных (почки, печень) артерий, сочетались с проявлениями АФС (тромбоэмболия ветвей легочной артерии, илеофemorальный тромбоз), а также наличием в сыворотке крови волчаночного антикоагулянта, IgG аКЛ и IgM аКЛ. На фоне пульс-терапии (циклофосфамид и преднизолон) отмечено улучшение состояния больной.

### Другие формы васкулитов

Частота обнаружения аФЛ при болезни Kawasaki варьирует от 25 до 45%<sup>45</sup>. В большинстве случаев отмечено преобладание IgG-изотипа аКЛ над IgM. Увеличение IgG аКЛ наблюдалось чаще при поражении коронарных артерий.

При смешанной криоглобулинемии аФЛ обнаружили у 20% больных. Однако синтез аФЛ не был связан с тромботическими осложнениями<sup>46</sup>. При облитерирующем тромбоангиите аКЛ обнаруживаются в сыворотке крови редко (9,5%), их связь с тромбозами сосудов также отсутствует<sup>47</sup>. При гранулематозе Вегенера аКЛ обнаруживают у 15—35% больных, обычно в низком титре. Эти антитела не связаны с какими-либо клиническими и лабораторными особенностями заболевания<sup>48, 49</sup>. По мнению О. Hergesell и соавт.<sup>50</sup>, наличие аКЛ более характерно для микроскопического полиартериита, чем для гранулематоза Вегенера, что, однако, не подтверждается другими исследователями, по данным которых частота их обнаружения не превышает 13%.

А. Filipowicz-Sosnowska и соавт.<sup>51</sup> выявили увеличение концентрации аФЛ у 42% больных с ревматоидным васкулитом, у которых в 11% случаев имелись клинические признаки определенного, а в 15% — вероятного АФС.

Суммарный анализ результатов исследования аКЛ у 98 больных различными формами системных васкулитов показал отсутствие связи между обнаружением антител и развитием тромботических нарушений, а также патологии беременности. Различные тромботические осложнения встречались с одинаковой частотой как у пациентов с аКЛ, так и у больных без аКЛ.  $\alpha\beta_2$ -ГП-I обнаруживали редко<sup>29, 46, 49</sup>.

Данные о клиническом значении аФЛ при системных васкулитах суммированы в *таблице 10.4*.

**Таблица 10.4. Частота обнаружения и клиническое значение аКЛ при системных васкулитах (данные литературы и результаты собственных исследований)**

<b>Заболевание</b>	<b>Частота обнаружения аКЛ и специфичность</b>	<b>Титр</b>	<b><math>\beta_2</math>-ГП-I-зависимость</b>	<b>Клиническое значение</b>
Гигантоклеточный артериит	7,5—65% (преимущественно IgG)	Умеренный, низкий	Нет	Тромбоз артерий сетчатки, воспалительная активность
Артериит Такаясу	20—35% (IgG, IgM)	Низкий	Нет	Окклюзии сосудов, артериальная гипертония, патология клапанов сердца, воспалительная активность
Классический УП	40—55% (IgG, IgM)	Умеренный, низкий	Нет	Сетчатое ливедо, периферическая гангрена
Болезнь Бехчета	5,5—19% (преимущественно IgG)	Низкий	Нет	Тромбоз артерий сетчатки (?)
Болезнь Kawasaki	32—45% (преимущественно IgG)	Низкий, умеренный	Нет	Тромбоз коронарных артерий
Геморрагический васкулит	20—35% (IgG, IgM, IgA)	Умеренный, низкий	Нет	Поражение почек (IgA аКЛ)
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	20% (IgG, IgM)	Низкий	Нет	?

Заболевание	Частота обнаружения аКЛ и специфичность	Титр	$\beta_2$ -ГП-I-зависимость	Клиническое значение
Облитерирующий тромбангиит	20% (IgG, IgM, IgA)	Низкий	Нет	?
Гранулематоз Вегенера	10—20% (IgG, IgM)	Низкий	Нет	Воспалительная активность
Микроскопический полиангиит	13% (преимущественно IgM)	Низкий	?	?
Ревматоидный васкулит	20—42%	Низкий	?	АФС (?)
Кожные васкулиты	5—10%	Низкий	?	?

Таким образом, хотя ревматические заболевания нередко сопровождаются развитием клинических проявлений, заставляющих проводить дифференциальную диагностику с АФС, увеличение концентрации аФЛ не всегда связано с развитием АФС (за исключением СКВ), а патогенетическое значение аФЛ требует дальнейшего изучения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cervera R, Asherson RA. *Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. Immunobiology* 2003; 207: 5.
2. Picillo U, Migliaresi S, Marcialis MR, et al. *Clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with systemic sclerosis. Autoimmunity* 1995; 20:1.
3. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoglu T. *Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease: a reassessment. Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 192.
4. Chakravarty K, Pountain G, Merry P, et al. *A longitudinal study of anticardiolipin antibody in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. J Rheumatol* 1995; 22: 1694.
5. Ruffatti A, Veller-Fornasa C, Patrassi GM, et al. *Anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome in chronic discoid lupus erythematosus. Clin Rheumatol* 1995; 14: 402.
6. Carreira PE, Montalvo MG, Kaufman LD, et al. *Antiphospholipid antibodies in patients with eosinophilia myalgia and toxic oil syndrome. J Rheumatol* 1997; 24: 69.
7. Vayssairat M, Abuaf N, Baudot N, et al. *Abnormal IgG cardiolipin antibody titers in patients with Raynaud's phenomenon and/or related disorders: Prevalence and clinical significance. J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 555.
8. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ, Евсикова МД. *Антифосфолипидные антитела при ревматоидном артрите. Росс. ревматология, 1998; 4: 29—32.*
9. Fort JG, Cowchock S, Abruzzo J. et al. *Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic disease. Arthritis Rheum* 1987; 30: 752—760.
10. Keane A, Woods R, Dowding V. et al. *Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. Brit J Rheum* 1987; 26: 346—350.

11. Seriola B, Cutolo M, Fasciolo D, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1100.
12. Рытуква МИ, Бунчук НВ, Ковалев ВЮ, Насонов ЕЛ. Антитела к кардиолипину при ревматической полимиалгии и болезни Хортона. *Клин. медицина*, 1993; 2:33—35.
13. Cid MC, Cervera R, Font J, et al. Late thrombotic events in patients with temporal arteritis and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheum* 1990; 8: 359—363.
14. McHugh NJ, James IE, Plant GT. Anticardiolipin and antineutrophil antibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 916—922.
15. Espinoza LR, Jara LJ, Silveira LH, et al. Anticardiolipin antibodies in polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis: association with severe vascular complications. *Amer J Med* 1991; 90: 474—478.
16. Duhaut P, Berruyer M, Pinede L, et al. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis. A prospective, multicenter case-control study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 701—709.
17. Watts MT, Creaves MD, Cliarkin LG, et al. Antiphospholipid antibodies and ischaemic optic neuropathy. *Lancet* 1990; 335: 613—614.
18. Salvarini C, Baricchi R, Mavvioni P, et al. Anticardiolipin antibodies in Northern Italian population with PMR/GCA. *Amer J Med* 1992; 92: 712—713.
19. Meyer OC, Nicaise P, De Brandt M, et al. Anticardiolipin and anti-beta2-GPI antibodies in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 260.
20. Насонов ЕЛ, Арабидзе ГГ, Сугралиев АБ и др. Антитела к кардиолипину при неспецифическом аортоартериите. *Кардиология*, 1991; 10: 53—56.
21. Shilkina NP, Baranov AA, Nasonov EL, Kovalev VU. Anticardiolipin antibodies in the patients with systemic vasculitis. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 339.
22. Misra R, Aggarwal A, Chang M, et al. Raised anticardiolipin antibodies in Takayasu's arteritis. *Lancet* 1994; 343: 1644—1645.
23. Aggarwal A, Misra R, Chang M, et al. Elevated anticardiolipin antibodies in Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (Suppl): 266.
24. Nityanand S, Mishra K, Shrivastava S, et al. Autoantibodies against cardiolipin and endothelial cells in Takayasu's arteritis: prevalence and isotype distribution. *Brit J Rheum* 1997; 36: 923—924.
25. Hull RG, Harris EN, Charavi AE, et al. Anticardiolipin antibodies. Occurrence in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 746—751.
26. Salvarini C, Massai G, Macchooni PL, et al. Anticardiolipin antibodies in a case of neuro-Behcet with superior vena caval occlusion. *Clin Rheumatol* 1987; 6: 88—91.
27. Wang C-R, Chuang C-Y, Chen C-Y. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheum* 1992; 10: 599—602.
28. Pereira RM, Goncalves CR, Buengo C, et al. Anticardiolipin antibodies in Behcet's syndrome: a predictor of a more severe disease. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 289—291.
29. Kang HJ, Lee Y-W, Han SH, et al. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein antibodies in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (Suppl): 105.
30. Алекберова ЗС, Прокаева ТБ, Решетняк ТМ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидные антитела при болезни Бехчета. *Клин. медицина*, 2000; 5: 37—38.
31. Efthimiou JE, Harris EN, Hughes GRV. Negative anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 725—726.
32. Hamza M, Meyer D. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease. *Press Med* 1986; 1.15: 1281.
33. Bang D, Ji HG, Choi Y, Lee S. Absence of lupus anticoagulant in Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1991; 3: 326—329.
34. Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Amaniades — Behcet's disease. *Brit J Dermatol* 1993; 128: 281—284.
35. Ertelen I, Calguneri M, Kiraz S, Karaaslan Y. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease. *Clin Rheumatology* 1994; 13: 389.
36. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoglu T. Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease: a reassessment. *Rheumatol. (Oxford)* 2001; 40: 192—195.

37. Leiba M, Sidi Y, Gur H, et al. Behcet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1081—1085.
38. Katayama I, Masuzawa M, Nishioka K, Nishiyama S. Anticardiolipin antibody in Henoch—Schonlein purpura and related vascular disorders. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 296—298.
39. Баранов АА, Шилкина НП, Насонов ЕЛ. и др. Клиническое значение антител к фосфолипидам при узелковом периартериите. *Ревматология*, 1992; 2—4: 27—32
40. Praderio L, D'Angelo A, Taccagni G, et al. Association of lupus anticoagulant with polyarteritis nodosa: report of a cases. *Haematologica* 1990; 75: 387—390.
41. Perret C, Wahl D, Teil E, et al. Polyarteritis nodosa and antiphospholipid syndrome. A report of 4 cases. *22 Congr Intern Med Budapest*, 1994; 629—632.
42. Norden D, Ostrov BE, Shafritz AB, Feldt von JM. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 2: 273—281.
43. Dasgupta B, Almond MK, Tanqueray A. Polyarteritis nodosa and the antiphospholipid syndrome. *Brit Rheum* 1997; 36: 1210—1212.
44. Кирдянов СЮ, Баранов АА, Насонов ЕЛ. и др. Антитела к фосфолипидам и эндотелию сосудов при узелковом полиартериите. *Клин. медицина*, 2001; 5: 32—36.
45. Vaarala O, Salo E, Pelkonen P, et al. Anticardiolipin response in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 804—809.
46. Cacoub P, Musset L, Lunel F, et al. Anticardiolipin antibodies and mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (Suppl): 199.
47. Olin JW, Childs MB, Bartholomw JR, et al. Anticardiolipin antibodies and homocysteine in patients with thromboangiitis obliterans. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 47.
48. Bliel B, Manger B, Winkel TH, et al. The role of antineutrophil cytoplasmatic antibodies, anticardiolipin antibodies and von Willebrand factor antigen and fibronectin for the diagnosis of systemic vasculitis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1199—1206.
49. Hansen KE, Moore KD, Ortel TL, Allen NB. Antiphospholipid antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2250—2252.
50. Hergesell O, Egbring R, Andrassy K. Presence of anticardiolipin antibodies discriminates between Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 393—396.
51. Filipowicz-Sosnowska A, Garwolinska H, Stanislawska-Biernat E, et al. Clinical, immunological, morphological and immunofluorescent studies in rheumatoid vasculitis patients. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 372 (abst).

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В последние годы иммунологические маркеры атеросклероза приобретают все большее значение и становятся объектом интенсивных исследований в кардиологии. К ним относят белки острой фазы воспаления, показатели активации иммунитета (провоспалительные цитокины, их растворимые рецепторы, неоптерин) и дисфункции эндотелия (клеточные молекулы адгезии, фактор Виллебранда), органонеспецифичные аутоантитела и иммунные комплексы<sup>1-3</sup>. Изучение этих показателей позволило по-новому подойти к оценке факторов риска, прогнозированию осложнений и исходов атеросклеротического процесса. Эта проблема представляется особенно актуальной в свете данных о том, что вклад "классических" факторов риска составляет лишь около 50% от общего риска осложнений атеросклероза (ИМ и инсульт)<sup>4</sup>. Таким образом, у половины пациентов эти осложнения развиваются при отсутствии "классических" факторов риска<sup>5</sup>.

### **Белки острой фазы воспаления**

Характерным лабораторным признаком воспаления является увеличение синтеза острофазовых белков, к которым прежде всего от-

носятся С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоидный белок А (САА)<sup>6-8</sup>. Их синтез регулируется ИЛ-6, который играет особенно важную роль в развитии воспалительного компонента атеросклероза<sup>9-11</sup>, а также другими провоспалительными цитокинами — ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1.

### С-реактивный белок

В сыворотке здоровых людей СРБ обнаруживается в следовых количествах, находящихся за пределами чувствительности стандартных лабораторных тестов (<1 мг/л). У 90% здоровых людей концентрация СРБ ниже 3 мг/мл и у 99% — ниже 10 мг/л. Однако на фоне воспаления концентрация СРБ может увеличиваться в 1000 и более раз<sup>6, 7</sup>. Полагают, что при отсутствии очевидных причин (инфекция, травма, опухоли, аутоиммунная патология) небольшое увеличение концентрации СРБ отражает именно субклиническое (low grade) воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом. Поэтому определение СРБ с помощью высокочувствительных, хорошо стандартизованных методов<sup>12-15</sup> рассматривается как информативный лабораторный тест для оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза, а также риска рецидивирования атеротромбоза (и, возможно, определения его тяжести)<sup>16-18</sup>.

По данным многочисленных проспективных эпидемиологических исследований<sup>18-28</sup>, оценка уровня СРБ позволяет:

- оценить сердечно-сосудистый риск (риск ИМ, мозгового инсульта, заболевания периферических артерий и внезапной смерти) у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе<sup>19-29</sup>;
- прогнозировать рецидивы ишемии и летальный исход у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией<sup>30-32</sup>, после операций на коронарных артериях<sup>33</sup> и острого ИМ<sup>34, 35</sup>;
- прогнозировать выживаемость пациентов после первого ишемического инсульта<sup>36</sup>.

В целом по прогностическому значению определение СРБ как минимум не уступает стресс-тестам. При стабильной и нестабильной стенокардии повышение СРБ позволяет прогнозировать развитие сосудистых ка-

тастроф независимо от результатов коронароангиографии и наличия классических факторов риска, таких как возраст, курение, уровень ХС (повышение ЛНП и снижение ЛВП), диабет и др.<sup>18</sup>. Важно, что влияние повышенного уровня СРБ на прогноз сердечно-сосудистых осложнений суммируется с влиянием на прогноз высокой концентрации ЛНП или показателями риска по данным Фремингемского исследования<sup>18, 28</sup>. Наконец, повышение уровня СРБ ассоциируется с развитием метаболического синдрома и позволяет прогнозировать развитие сахарного диабета II типа и клинических проявлений поражения периферических артерий<sup>37-39</sup>.

Американская коллегия кардиологов (CDC-АНА) разработала следующие показания к определению уровня СРБ для оценки сердечно-сосудистого риска<sup>40</sup> (таблица 11.1):

**Таблица 11.1. С-реактивный белок: клинические рекомендации по определению уровня в крови**

	Следует определять СРБ (уровень доказанности)			Не следует определять СРБ
	А	В	С	
Популяционные исследования				Не следует проводить популяционный скрининг для оценки сердечно-сосудистого риска
Клинические исследования		У пациентов с умеренным риском ССЗ* (10—20% в течение 10 лет) для первичной профилактики <sup>41</sup>	Использовать в качестве независимого маркера для оценки общего коронарного риска у пациентов без клинических признаков ССЗ*	Не следует исследовать другие воспалительные маркеры в дополнение к СРБ
		У пациентов с необъяснимым увеличением уровня	Для мотивации пациентов изменить	Проведение вторичной профилактики



	<b>Следует определять СРБ (уровень доказанности)</b>			<b>Не следует определять СРБ</b>
	<b>А</b>	<b>В</b>	<b>С</b>	
		СРБ (>10 мг/л) следует проводить повторное определение для исключения инфекции или хронического воспаления, не связанного с ССЗ*	стиль жизни	не должно зависеть от результатов определения СРБ
		У пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией для оценки риска повторного ИМ или рестеноза после операций на коронарных артериях		Ведение больных с острым коронарным синдромом не должно зависеть от результатов определения СРБ
				Не следует использовать серийное определение СРБ для оценки эффективности лечения
Лабораторные исследования	Уровень СРБ следует выражать в мг/л	Определение СРБ более пригодно для клинической практики, чем определение других иммунологических маркеров		
		Следует проводить повторное определение СРБ (учитывать средний результат) через 2 недели (натощак и после еды)		

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

	Следует определять СРБ (уровень доказанности)			Не следует определять СРБ
	А	В	С	
		Если уровень СРБ > 10 мг/л, исследование следует повторить и попытаться исключить наличие инфекции или воспаления, не связанного с ССЗ*		
		Категории риска <ul style="list-style-type: none"> <li>• низкий &lt; 1 мг/л</li> <li>• умеренный 1–3 мг/л</li> <li>• высокий &gt; 3 мг/л</li> </ul>		

\* ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

При интерпретации результатов определения СРБ необходимо принимать во внимание факторы, оказывающие влияние на уровень СРБ (таблица 11.2).

**Таблица 11.2. Состояния, при которых возможно изменение концентрации СРБ в сыворотке крови**

Увеличение	Снижение
Повышение АД	Умеренное потребление алкоголя
Увеличение индекса массы тела	Физическая активность
Курение	Похудение
Метаболический синдром/сахарный диабет	Прием лекарственных препаратов
Снижение ЛВП/увеличение ТГ	• статинов
Использование эстрогенов/гестагенов	• фибратов
Хроническая инфекция	• ниацина
Хроническое воспаление	• аспирина

### Сывороточный амилоидный белок А (САА)

Хотя механизмы регуляции синтеза СРБ и САА на фоне воспаления сходны, динамика уровня САА и СРБ в сыворотке несколько отличается.

Полагают, что иногда САА может быть более чувствительным маркером воспаления, чем СРБ<sup>42</sup>. Однако изучению САА при атеросклерозе посвящено мало исследований.

В соответствии с результатами исследования TIMI II, у больных нестабильной стенокардией или острым ИМ, умерших в первые 14 дней после госпитализации, средний уровень САА был значительно выше (6,28 мг%), чем у выживших (0,75 мг%) ( $p < 0,002$ )<sup>43</sup>. Одновременное повышение уровня САА и TnT оказалось наиболее чувствительным и специфичным фактором риска неблагоприятного прогноза у таких больных (ОР=5,6). Однако максимальное увеличение концентрации САА было более чувствительно, чем повышение уровня TnT, в отношении прогноза ранней летальности и сохраняло свое прогностическое значение даже при нормальной концентрации TnT в крови. По данным другого исследования, увеличение уровня САА (и СРБ) в период нестабильной стенокардии связано с повышенным риском рецидивов ишемии<sup>30</sup>.

Результаты эпидемиологических исследований, посвященных значению САА для прогноза сосудистых осложнений, были более противоречивы. Оказалось, что у больных ИБС базальный уровень САА (в отличие от уровня СРБ) не отражает риск рецидивов ишемии миокарда<sup>31</sup>. У практически здоровых женщин в постменопаузе базальное увеличение САА также имело более низкое значение для прогноза сердечно-сосудистых осложнений (ОР=1,17), чем СРБ (ОР=4,4)<sup>21</sup>. Таким образом, создается впечатление, что для прогнозирования осложнений атеросклеротического поражения сосудов определение САА не имеет преимуществ перед СРБ.

### Интерлейкин-6

Прогностическое значение ИЛ-6 было продемонстрировано в популяционных эпидемиологических исследованиях. У мужчин среднего возраста, у которых в дальнейшем развились сосудистые осложнения, базальная концентрация ИЛ-6 (1,81 пг/мл) была достоверно выше, чем у пациентов без осложнений (1,46 пг/мл,  $p < 0,002$ )<sup>27</sup>. При максимальном увеличении концентрации ИЛ-6 риск ИМ нарастал более чем в 2 раза (ОР=2,3), а в пределах каждого квартиля — в среднем на 38%, независи-

мо от наличия классических факторов риска. Хотя, как и ожидалось, уровень ИЛ-6 достоверно коррелировал с уровнем СРБ ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ), его влияние на прогноз больных напрямую не зависело от концентрации СРБ. В другом исследовании значение базального уровня ИЛ-6 для прогноза пациентов оценивали в течение 3 лет в большой группе женщин старше 65 лет<sup>44</sup>. Максимальное увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с риском общей летальности, особенно у пациенток с ИБС ( $OR=4,6$ ). При исследовании мужчин и женщин пожилого возраста в рамках программы Iowa65+Rural Health Study в течение более 5 лет установлено, что повышение базального уровня ИЛ-6 ( $>3,19$  пг/мл) было связано с двукратным увеличением риска преждевременной смерти независимо от наличия традиционных факторов риска<sup>45</sup>. Высокий уровень СРБ также был маркером неблагоприятного прогноза, но связанный с ним риск ( $OR=1,6-1,8$ ) был несколько ниже, чем для ИЛ-6 ( $OR=2,1-2,2$ ). Примечательно, что увеличение ИЛ-6 было связано с неблагоприятным прогнозом и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. При повышении концентрации СРБ, но нормальном уровне ИЛ-6 риск смерти не увеличивался, а при одновременном увеличении уровней ИЛ-6 и СРБ риск сосудистых осложнений и смерти пациентов возрастал незначительно ( $OR=2,6$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что у практически здоровых лиц пожилого возраста увеличение ИЛ-6 более адекватно, чем увеличение концентрации СРБ, отражает риск неблагоприятного прогноза. Тем не менее у практически здоровых женщин в постменопаузе с максимальным повышением уровня ИЛ-6 риск сосудистых осложнений был ниже, чем у женщин с максимальным повышением концентрации СРБ ( $OR$  2,2 и 4,4, соответственно)<sup>21</sup>.

При нестабильной стенокардии увеличение ИЛ-6 также связано с неблагоприятным прогнозом<sup>46, 47</sup>. При определении ИЛ-6, СРБ и ТпТ в динамике у больных нестабильной стенокардией (III функциональный класс) отмечено, что у больных с осложненным течением стенокардии отмечалось достоверное повышение концентраций всех трех веществ, но уровень ИЛ-6 нарастал быстрее, чем ТпТ и СРБ<sup>48</sup>. В целом чувствительность, специфичность и прогностическое значение ИЛ-6 ( $>8$  пг/мл) для оценки риска сосудистых осложнений были несколько

выше, чем у ТпТ ( $>0,1$  мкг%) и приближались к 100%. Эти данные свидетельствуют о важной роли ИЛ-6-зависимого воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений. Создается впечатление, что одновременное определение ИЛ-6 и СРБ позволяет составить более полное представление о прогнозе больных с атеросклеротическим поражением сосудов.

### Интерлейкин-18

В процессе проспективного наблюдения за 1229 пациентами с подтвержденной ИБС выявлена связь между увеличением базального уровня ИЛ-18 и последующим развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений (продолжительность наблюдения в среднем 3,9 лет)<sup>49</sup>. Так, у пациентов ( $n=95$ ), у которых в течение этого периода развились фатальные сердечно-сосудистые осложнения, базальный уровень ИЛ-18 (68 пг/мл) был достоверно выше, чем у пациентов без осложнений (58,7 пг/мл) ( $p<0,001$ ). Установлено также, что риск развития сердечно-сосудистых катастроф увеличивается параллельно росту концентрации ИЛ-18 по квартилям: с 1,46 (низкий квартиль) до 1,76 (высокий квартиль) ( $p<0,001$ ). Достоверное ( $p=0,01$ ) прогностическое значение повышенной концентрации ИЛ-18 сохранялось и после учета значения фракции выброса левого желудочка и концентрации других провоспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6, фибриноген) у пациентов как с нестабильной, так и со стабильной стенокардией.

### Неоптерин

Весьма информативным лабораторным маркером активации клеточного иммунитета при заболеваниях человека является неоптерин — низкомолекулярное вещество, которое образуется в моноцитах и макрофагах из гуанозинтрифосфата (ГТФ)<sup>50, 51</sup>. Основным индуктором синтеза неоптерина является Th1 цитокин ИФ- $\gamma$ , при этом ФНО- $\alpha$  резко усиливает стимулированный ИФ- $\gamma$  синтез неоптерина<sup>51, 52</sup>. Есть данные о том, что у пациентов с острым коронарным синдромом наблюдается увеличение количества циркулирующих лимфоцитов, синтезирующих ИФ- $\gamma$ , и активация синтеза ФНО- $\alpha$ <sup>53, 54</sup>. Таким образом, динамика уров-

ня неоптерина может отражать важный клеточный иммунопатогенетический механизм, связанный с ИФ- $\gamma$ -зависимой активацией моноцитов/макрофагов и лежащий в основе осложнений атеросклеротического процесса (*глава 6*).

Увеличение концентрации неоптерина в сыворотке обнаружено при атеросклеротическом поражении сонных<sup>55</sup>, коронарных<sup>56-60</sup> и периферических артерий<sup>60</sup> и особенно выраженное — при остром коронарном синдроме<sup>61-63</sup>. Уровень неоптерина коррелирует с распространенностью атеросклероза<sup>54,57</sup>, наличием сложных стенозов коронарных артерий<sup>63</sup>, концентрацией гомоцистеина, фибриногена и ИЛ-6<sup>60</sup>.

Таким образом, неоптерин — маркер активации клеточного иммунитета, который, вероятно, отражает тяжесть атеросклероза и дестабилизацию атеросклеротической бляшки. Однако прогностическое значение уровня неоптерина пока не изучалось.

### pCD40-лиганд

Растворимый (p) CD40-лиганд представляет собой биологически активную форму молекулы, циркулирующую в крови (и других биологических жидкостях) (*глава 6*). В рамках проспективного исследования "случай—контроль" (Women's Health Study) изучено прогностическое значение базального уровня pCD40-лиганда. Пациенты были распределены в две группы: в первую вошли 130 исходно здоровых женщин, перенесших в течение 4 лет наблюдения сосудистые катастрофы (нефатальные ИМ или инсульт) или погибших от острых сосудистых осложнений); во вторую — 130 женщин без сердечно-сосудистых осложнений<sup>64</sup>. Установлено, что у женщин с сердечно-сосудистыми осложнениями средний уровень pCD40-лиганда (2,86 пг/мл) был достоверно выше, чем у женщин без осложнений (2,09 пг/мл) ( $p=0,02$ ). При этом у женщин с повышенным базальным уровнем pCD40-лиганда ( $>3,71$  пг/мл) отмечено достоверное увеличение риска последующего развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР=3,3, ДИ=1,2—8,6) ( $p<0,01$ ), даже с поправкой на традиционные факторы риска этих осложнений (ОР=2,8) ( $p=0,05$ ).

Данные других авторов указывают на прогностическое значение уровня pCD40-лиганда у пациентов с острым коронарным синдромом. По

данным С. Heeshen и соавт.<sup>65</sup>, обследовавших 221 пациента с острым коронарным синдромом, существенное увеличение концентрации pCD40-лиганда ( $>5,0$  пг/мл) коррелировало с достоверным повышением риска летальности или повторного ИМ в течение 6 месяцев после выписки из стационара (OR=2,71,  $p<0,001$ ). Сходные данные получены N. Vago и соавт.<sup>66</sup>, которые исследовали прогностическое значение уровня pCD40-лиганда в рамках исследования OPUS-TIMI-16. Установлено, что у пациентов, у которых в течение 10 месяцев проспективного наблюдения развились сердечно-сосудистые осложнения (повторный ИМ, застойная сердечная недостаточность), базальный уровень pCD40-лиганда (0,78 нг/мл) был достоверно выше, чем у пациентов без этих осложнений (0,52 нг/мл) ( $p<0,002$ ). После учета уровня СРБ и стандартных факторов риска повышенная концентрация pCD40-лиганда сохраняла свое значение как фактор риска повторного ИМ (OR=1,9,  $p<0,05$ ) и неблагоприятных исходов в целом, например смерти/ИМ (OR=1,9,  $p<0,001$ ) или смерти/застойной сердечной недостаточности (OR=1,8,  $p<0,01$ ). Особенно существенное увеличение риска сосудистых катастроф наблюдалось у пациентов, у которых повышение концентрации pCD40-лиганда сочеталось с увеличением уровня TrI по сравнению с пациентами с нормальным уровнем обоих показателей. Это касалось повторного ИМ (OR=12,1), комбинированной конечной точки смерть/ИМ (OR=7,2) и комбинированной конечной точки смерть/застойная сердечная недостаточность (OR=4,3) ( $p<0,01$  во всех случаях).

## Маркеры дисфункции эндотелия

### Растворимые клеточные молекулы адгезии

Наряду с инструментальными методами, для оценки состояния эндотелия широко используются лабораторные тесты. Полагают, что уровень растворимых (р) форм КМА в кровяном русле, например, межклеточной молекулы адгезии-1 (pICAM-1), сосудистой молекулы адгезии-1 (pVCAM-1), pE-селектина и pP-селектина<sup>67</sup>, а также фактора Виллебранда<sup>68, 69</sup> в определенной степени может отражать дисфункцию эндотелия. Увеличение уровня pКМА в сыворотке наблюдается при многих воспалительных заболеваниях человека, в том числе при атеросклеротическом

поражении сосудов<sup>70-76</sup>, а также при СКВ и АФС (*глава 6*), однако данные о клиническом значении рКМА довольно противоречивы.

По данным эпидемиологического наблюдения длительностью более 9 лет, у практически здоровых мужчин среднего возраста увеличение базального уровня рICAM-1 (260 нг/мл) связано с высоким риском развития ИМ (повышение риска ИМ на 80%, ОР=1,8)<sup>77</sup>. Уровень рICAM-1 не зависел от классических факторов риска (за исключением курения) и умеренно коррелировал с концентрацией СРБ ( $r=0,23$ ,  $p<0,0001$ ). По данным исследования, проведенного в рамках программы ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities study), при максимальном повышении базального уровня рICAM-1 наблюдается существенное увеличение риска ИБС и атеросклеротического поражения сонных артерий (ОР=5,5), а повышение уровня другой рКМА — рЕ-селектина было связано с повышенным риском атеросклероза сонных артерий (ОР=2,03)<sup>78</sup>.

У больных ИБС повышение базального уровня рVCAM-1 (а также рICAM-1) имело прогностическое значение, указывая на увеличение риска ИМ. Максимальное увеличение концентрации рVCAM-1 ассоциировалось с более высоким риском ИМ (ОР=2,0), чем увеличение концентрации рICAM-1 (ОР=1,6)<sup>79</sup>. По данным других исследований, у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий увеличение концентрации рVCAM-1 (но не рЕ-селектина, Р-селектина и рICAM-1) коррелировало с распространенностью сосудистого процесса<sup>80</sup> и поражением сонных артерий<sup>80-82</sup>. При сравнительной оценке прогностического значения рКМА у практически здоровых мужчин ( $n=5661$ ), наблюдавшихся в рамках программы British Regional Heart Study, повышение базального уровня рICAM-1, рVCAM-1, рЕ-селектина и рР-селектина умеренно (но достоверно) коррелировало с риском сосудистых осложнений (фатальный и нефатальный ИМ) (ОР=1,3—1,6)<sup>83</sup>. Однако прогностическое значение рКМА уменьшалось при исключении вклада классических факторов риска. Эти данные не вполне согласуются с результатами других авторов, которые обнаружили, что у практически здоровых женщин увеличение базального уровня рР-селектина приводит к линейному росту риска сосудистых осложнений (примерно на 28%) ( $p=0,02$ ), который достигает максимальных значений (ОР=2,2) при уровне рР-се-



лектина в пределах высокого квартиля ( $>137,3$  мг/мл) ( $p=0,01$ ) и не зависит от классических факторов риска<sup>84</sup>.

У пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ уровень всех четырех типов рКМА существенно увеличивался в первые 72 часа и сохранялся повышенным 3—6 месяцев. К концу 12-го месяца он постепенно снижался<sup>85</sup>. Концентрация рVCAM-1 (но не других рКМА) при поступлении была существенно выше у пациентов, у которых в течение последующих 6 месяцев развились сосудистые осложнения (возобновление приступов стенокардии, ИМ или летальный исход) ( $p<0,001$ ). Увеличение концентрации рVCAM при нестабильной стенокардии отмечено и другими исследователями<sup>86, 87</sup>. В то же время имеются данные об отсутствии динамики уровня рVCAM-1 при вариантной стенокардии<sup>88</sup> и ишемической болезни сердца<sup>89</sup>. Значение рVCAM-1 для оценки прогноза больных и риска сердечно-сосудистых осложнений не установлено<sup>90</sup>. Также противоречивы результаты, касающиеся клинического значения Е-селектина. Хотя в ряде исследований выявлено увеличение концентрации Е-селектина при стенокардии<sup>88</sup> и ИБС<sup>91</sup>, не выявлено связи между уровнем Е-селектина и прогнозом у пациентов, перенесших ИМ<sup>92</sup>.

В то же время у пациентов с нестабильной стенокардией только увеличение концентрации рР-селектина (но не рVCAM, рICAM-1, рЕ-селектин и СРБ) в острый период достоверно ( $p<0,001$ ) ассоциировалось с тяжелыми сосудистыми осложнениями в последующие 3 месяца<sup>93</sup>. Хотя прогностическое значение TnT было несколько выше, чем значение рР-селектина, оба показателя превосходили стандартные клинико-инструментальные параметры, используемые для оценки прогноза нестабильной стенокардии. Сходные данные об увеличении уровня рР-селектина при нестабильной стенокардии и остром ИМ получены и другими авторами<sup>93-98</sup>.

В серии исследований продемонстрирована связь между увеличением КМА и поражением сонных артерий (утолщение КИМ и наличие бляшек)<sup>78, 80, 81, 99</sup>. Например, по данным I.M. van de Meer и соавт.<sup>99</sup> (The Rotterdam Study), увеличение рICAM-1 (но не рVCAM-1) достоверно коррелировало с наличием бляшек (и кальцификатов) в сонных артериях, а также с концентрацией СРБ и ИЛ-6.

Изучению клинического значения рКМА при остром инсульте (уровень определяли через 12—24 часа) посвящено 9 исследований<sup>75, 76</sup>, результаты которых весьма противоречивы. Получены данные об увеличении уровня рICAM, рVCAM-1, рE-селектина и рP-селектина<sup>75, 76</sup>.

Вероятно, противоречивость результатов может быть связана с применением препаратов, влияющих на уровень рКМА (аспирин, ГК, статины), и наличием сопутствующих заболеваний. Таким образом, значение рКМА как маркера тяжести атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф требует дальнейшего изучения.

### Фактор Виллебранда

Фактор Виллебранда (ФВ) — мультимерный гликопротеин с молекулярной массой 229 kDa, который присутствует в мегакариоцитах,  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel-Palade эндотелиоцитов<sup>68, 69</sup>. В плазме здоровых людей антиген фактора Виллебранда (ФВАг) обнаруживается в концентрации  $<2$  МЕ/мл (10 мкг/мл). ФВ высвобождается из ЭК под действием различных провоспалительных стимулов (механическая травма, ИЛ-1, ИФН- $\gamma$ , окислительный стресс и др.), поэтому полагают, что уровень ФВ в биологических жидкостях отражает дисфункцию сосудистого эндотелия. Повышение базального уровня ФВАг связано с увеличением риска сосудистых осложнений у пациентов с нарушениями липидного обмена<sup>100</sup>. При увеличении концентрации ФВАг ( $>141$  МЕ%) относительный риск сосудистых осложнений составил 9,5, а с поправкой на возраст и классические факторы риска — 5,4. Кроме того, увеличение базальной концентрации ФВАг было связано с повышенным риском повторного ИМ<sup>101-104</sup> и ростом летальности<sup>105</sup>. Так, у мужчин и женщин, перенесших ИМ, при увеличении концентрации ФВАг  $> 1,5$  МЕ/мл риск повторного ИМ (ОР=2,14 и 4,41 соответственно), был выше, чем при повышении уровня других показателей гемостаза, включая фибриноген (соответственно ОР=1,74 и 2,16), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1) (ОР=1,64 и 0,61), тканевой активатор плазминогена (тПА) (ОР=1,56 и 1,37) и комплекс тАП/ИАП-1 (ОР=1,49 и 2,55)<sup>101</sup>. У пациентов с сахарным диабетом II типа и без сахарного диабета увеличение уровня ФВАг более 1,56 МЕ/мл было связано с большим риском смерти в течение 5 лет

( $OR=3,0$ ), чем увеличение концентрации СРБ (1,3)<sup>104</sup>. У пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ раннее (в первые 48 часов) повышение ФВАг оказалось сильным независимым фактором риска неблагоприятных исходов в последующий месяц<sup>105</sup>.

### **Аутоантитела и иммунные комплексы**

Определенную роль в развитии атеросклероза и его осложнений играют аутоиммунные нарушения, лабораторным признаком которых является гиперпродукция аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)<sup>106</sup>. Среди аутоантител основное значение имеют антитела к фосфолипидам (аФЛ), антитела к окисленному липопротеиду низкой плотности (анти-оЛНП), антиэндотелиальные клеточные антитела (АЭКА) и антитела к стрессорным белкам (теплового шока) микобактерии (HSP60)<sup>106, 107</sup>.

#### **Антитела к фосфолипидам**

Данные о связи аФЛ с атеросклеротическим поражением сосудов рассмотрены в *главе 12*.

#### **О-ЛНП и антитела к оЛНП**

Недавно был разработан чувствительный и специфичный метод определения уровня оЛНП в периферической крови<sup>108</sup>. Установлено, что уровень оЛНП был достоверно выше у пациентов с ИБС по сравнению с лицами без ИБС<sup>109</sup>, и коррелировал с уровнем тропонина I и С-реактивного белка. Имеются данные о том, что уровень оЛНП коррелирует с толщиной КИМ, увеличением уровня СРБ и ФНО- $\alpha$ .

Увеличение уровня анти-оЛНП — фактор риска прогрессирования атеросклероза сонных артерий<sup>110</sup> и развития ИМ<sup>111-113</sup>. Синтез анти-оЛНП часто сочетается с образованием аФЛ, причем аФЛ и анти-оЛНП обладают перекрестной иммунологической реактивностью<sup>114</sup>. При одновременном увеличении уровней аФЛ и анти-оЛНП риск повторного ИМ несколько выше, чем при повышении концентрации только одного типа антител<sup>113, 114</sup>. У мужчин среднего возраста с дислипидемией (Helsinki Heart Study) увеличение уровня аКЛ, анти-оЛНП, а также ПТ<sup>115</sup> было

связано с риском ИМ независимо от уровня СРБ. Однако при одновременном увеличении концентрации СРБ и указанных антител связанные с ними риски повторного ИМ суммируются<sup>115</sup>.

### **Антиэндотелиальные клеточные антитела (АЭКА)**

АЭКА реагируют с антигенами на мембране ЭК и, как и анти-оЛНП, обладают частичной перекрестной реактивностью с аФЛ (*глава 12*). Изучению АЭКА при атеросклеротическом поражении сосудов посвящено недостаточное число исследований. Эти антитела чаще выявляют у больных нестабильной стенокардией (21,6%) по сравнению с больными стабильной стенокардией (2,4%) ( $p < 0,01$ ). Выявление АЭКА перед ЧТКА связано с высоким риском рестеноза (ОР=10,1), который не зависит от наличия классических факторов риска<sup>116</sup>.

### **Антитела к стрессорным белкам теплового шока**

Предварительные результаты свидетельствуют о том, что для больных ИБС характерно увеличение титров антител к HSP60, коррелирующее с распространенностью поражения коронарных артерий, по данным коронароангиографии<sup>117</sup>. Однако, по данным других авторов, увеличение титров антител к HSP60 коррелирует не столько с распространенностью, сколько с прогрессированием атеросклероза коронарных артерий, по данным коронароангиографических исследований в динамике<sup>118</sup>.

### **Циркулирующие иммунные комплексы**

У трети пациентов после ИМ наблюдают стойкое увеличение концентрации ЦИК<sup>119</sup>, в образовании которых, вероятно, принимают участие аКЛ и анти-оЛНП<sup>120-122</sup>. По данным проспективного исследования, увеличение концентрации ЦИК у мужчин среднего возраста ассоциируется с риском ИМ, независимо от наличия классических факторов риска ( $p < 0,0001$ )<sup>123</sup>. Среди пациентов, гомозиготных по C4 bull аллелю (маркер дефицита комплемента, приводящего к нарушению клиренса ИК), у которых в дальнейшем развился ИМ, уровень ЦИК был выше, чем пациентов без ИМ.

Таким образом, внедрение иммунологических методов в кардиологию позволило получить новые чрезвычайно важные данные, подтверждающие роль воспаления и аутоиммунных реакций в развитии атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений. Это создает реальные предпосылки для более точной оценки прогноза при атеросклерозе, а также для разработки новых подходов к его профилактике и лечению.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factor can we better predict heart attack? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933—937.
2. Blake GJ, Ridker PM. Novel Clinical Markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763—771.
3. Насонов ЕЛ. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Терапевт. архив*, 2002; 5: 80—85.
4. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention conference V: beyond second prevention: identifying the high-risk patients for primary prevention: noninvasive test of atherosclerotic burden: writing group III. *Circulation* 2000; 101: E16—E22.
5. Braumvald E. Shattuck lecture — cardiovascular medicine at the turn of millennium: triumph, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337:1360—1369.
6. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805—1808.
7. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448—454.
8. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid. *A Immunology Today* 1994; 15:1—10.
9. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000; 21:1574—1583.
10. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagos SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:127—137.
11. Ersler WB, Sun WH, Binkley N. The role of interleukin-6 in certain age-related disease. *Drug Aging* 1994; 5: 358—365.
12. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136—2141.
13. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, et al. Evaluation of four automated high-sensitive C-reactive protein methods; implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461—468.
14. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Высококчувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор). Принята к печати.
15. Ockene IS, Mathews CD, Rifai N, et al. Validity and classification accuracy of serial high-sensitive C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 444—450.
16. Насонов ЕЛ. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. *Кардиология*, 1999; 2: 81—85.
17. Насонов ЕЛ, Панюкова Е.В, Александрова ЕН. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*, 2002; 42: 53—60.
18. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363—369.
19. Mendall MA, Strachman DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular

- risk factors in man. *Eur Heart J* 2000; 21: 1584–1590.
20. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242.
21. Ridker P, Hennekens C, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–843.
22. Ridker P, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959–1965.
23. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocystein, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481–2485.
24. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121–1127.
25. Danesh J, Whincup PM, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321: 199–204.
26. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 336: 973–979.
27. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–1772.
28. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effects of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64–70.
29. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. for MRFIT research group. Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144:537–547.
30. Biasucci L., Liuzzo G., Grillo R., et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855–860.
31. Haverkate F, Thompson SG., Pyke SDM, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462–466.
32. Heescheh C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeriv c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standart treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535–1542.
33. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson KM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412–1415.
34. Sakkinen P, Abbott RD, Curd JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 445–451.
35. Zembrak JS, Anderson JL, Maycock CA, et al. Usefulness of high-sensitive C-reactive protein in predictive long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 145–149.
36. Winbeck K, Popper H, Eigen T, et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurement after first ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2459–2464.
37. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the methabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-years follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
38. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothe-

- lial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
39. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
40. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
41. Executive Summary of The Third Report of THE National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
42. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A protein: a promising acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 427–435.
43. Morrow DL, Rifai N, Antman EM, et al. Serum amyloid A predictive early mortality in acute coronary syndrome: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 358–362.
44. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women. *The Women's Health and Aging Study*. *Circulation* 2001; 103: 947–953.
45. Harris TB, Ferrucci I, Traxy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506–512.
46. Biasucci LM, Vielli A, Liuzzo G. Elevated levels of IL-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874–877.
47. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-6 and interleukin-6 during first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 98: 2079–2084.
48. Cusack M, Odemuyiwa S, Kamalvand K, et al. Can systemic markers of inflammation accurately predict short-term outcome in patients with unstable coronary syndrome? *J Amer Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl.A): 359A.
49. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24–30.
50. Фукс Д, Самсонов МЮ, Насонов ЕЛ, Беленков ЮН. Клиническое значение неоптерина при заболеваниях человека. *Терапевт. архив*, 1993; 5: 80–87.
51. Fuchs D. Neopterin. A message from the immune system. 1998. BRAHMS Diagnostic GmbH.
52. Насонов ЕЛ, Самсонов М.Ю, Тилз Г, Фукс Д. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний. *Клин. медицина*, 2000; 8: 43–46.
53. Koglin J, Methe H, Brunner S, et al. Expression of interferon-gamma-producing Th1 lymphocytes as a mechanism of progression in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 37: 317A–318A.
54. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, et al. Perturbation of the T-cell repertuar in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 2135–2139.
55. Weiss G, Willei J, Kiechl S, et al. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 263–271.
56. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndrome. *J Amer Coll Cardiol* 1997; 30: 703–707.
57. Garcia-Moll N, Coccolo, Cole D, et al. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Amer Coll Cardiol* 2000; 35: 956–962.
58. Tatzler F, Rabl H, Koriska K, et al. Elevated serum neopterin levels in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991; 89: 203–208.
59. Schuacher M, Eber B, Tatzber F, et al. Neopterin levels in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992; 94: 87–88.
60. Erren M, Reinecke H, Junker, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Biol* 1999; 19: 2355–2363.

61. Melichar B, Gregor J, Solochova D, et al. Increased urinary neopterin in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1994; 40: 38–339.
62. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, et al. Serum neopterin in acute coronary syndrome. *Lancet* 1997; 349: 1252–1253.
63. Gurfinkel EP, Scirica BM, Borovich G, et al. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in instable angina pectoris and in non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 515–518.
64. Sshonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridler PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266–2268.
65. Heescher C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2003; 348: 1104–1111.
66. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L. Risk prediction after acute coronary syndrome. *Circulation* 2003; 108: 1049–1052.
67. Gearing A, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14: 506–512.
68. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение. *Клин. медицина*, 1998; 11: 4–10.
69. Mannucci PM. Von Willebrand factor. A marker of endothelial damage? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1359–1362.
70. Jang Y, Lincoff A, Plow E, Topol E. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1591–1601.
71. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999; 107: 85–97.
72. Blann AD, Lip GYH. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease and its risk factors — what can soluble levels tell us? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1745–1747.
73. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Inflammation and coronary artery disease. In: *Inflammation and cardiac disease*. Ed. Feuerstein GZ, Kibby P, Mann DL. 2003. Birkhauser Verlag, 21–56.
74. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspectives. *Heart* 1998; 79: 429–431.
75. Frijns CJM, Kappelle LJ. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2002; 33: 2115–2122.
76. Price CJS, Warburton EA, Menon DK. Human cellular inflammation in the pathology of acute cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1476–1484.
77. Ridker PM, Hennekens C, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88–92.
78. Hwang S-J, Ballantyne CB, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VACM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incidental coronary heart disease cases. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219–4225.
79. Blankenberg S, Rupprecht H-J, Bickel C, et al. Level of vascular cell adhesion molecule (sVCAM) and soluble intercellular adhesion molecule (sICAM) predict future cardiovascular mortality and myocardial infarction in patients with angina pectoris. *Circulation* 2000; 102 (Suppl 1): II–777.
80. Peter K, Nawroth P, Conradt C, et al. Circulating vascular adhesion molecule-1 correlated with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and trombosmodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 505–512.
81. Rohde LE, Lee RT, Rivero J, et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 8: 1765–1770.
82. de Caterina R, Basta G, Lazzerini G, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 7: 2646–2654.
83. Malik IC, Danesh J, Papacosta O, et al. Prognostic value of soluble adhesion molecules in predicting future CHD events: prospective data



from British Regional Heart Study. *Circulation* 2000; 102 (Suppl. II)—865.

84. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491—495.

85. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R et al. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1210—1216.

86. Ghaisas NK, Shahi CN, Foley B, et al. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina. *Amer J Cardiol* 1997; 80: 617—619.

87. Gurbel P, Serebruany VL. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *Am J Cardiol* 1998; 81: 772—775.

88. Miva K, Igawa A, Inoue H. Soluble E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in systemic coronary circulation in patients with variant angina. *Cardiovasc Res* 1997; 36: 37—44.

89. Blann AD, McCollum CN. Increased levels of soluble adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemostas* 1994; 72: 151—154.

90. Blann AD, Seigneur M, Steiner M, et al. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 in peripheral artery disease and hypercholesterolemia: relationship to the location of atherosclerotic disease, smoking, and in the prediction of adverse events. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1080—1085.

91. Blann AD, Arniral J, McCollum CN. Soluble endothelial cell markers and adhesion molecules in ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 1996; 95: 263—265.

92. Blann AD, Arniral J, McCollum CN. Increased soluble thrombomodulin and soluble E-selectin as predictors of disease following myocardial infarction. *Eur J Haematol* 1997; 58: 15—120.

93. Hillis GS, Terregino CA, Taggart P, et al. P-selectin is a powerful predictor of early events in patients with chest pain resume due to myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 102 (Suppl): II—499.

94. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, et al. Increased soluble form of P-selectins in blood of patients with unstable angina. *Circulation* 1995; 92: 1693—1696.

95. Sakurai S, Inoue A, Koh CS, et al. Soluble form of selectins in blood of patients with acute myocardial infarction and coronary intervention. *Vasc Med* 1997; 2:163—168.

96. Shimomura H, Ogawa H, Arai H, et al. Serial changes in plasma levels of soluble P-selectin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81:163—168.

97. Chong BH, Murray B, Berndt MC, et al. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive disorders. *Blood* 1994; 83: 1535—1541.

98. Blann AD, Faragher EB, McCollum CN. Increased soluble P-selectin in ischemic heart disease: a new marker for the progression of atherosclerosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 383—390.

99. van der Meer IM, de Maat MPM, Bots ML, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicator of severity of atherosclerosis, The Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 838—842.

100. Blann AD, Miller JP, McCollum CN. von Willebrand factor and soluble E-selectin in the predictor of cardiovascular disease progression in hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997; 132: 151—156.

101. Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, et al. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor I complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2019—2025.

102. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991; 66: 351—355.

103. Rumley A, Lowe GDO, Sweetman PM, et al. Factor VIII, von Willebrand factor and risk of major ischemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *Br J Haematol* 1999; 105: 110—116.

104. Jager A, van Hinsberg VWM, Kostense PJ, et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects. The Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3071—3078.

105. Montalescot G, Philippe F, Ankri A, et al. Early increase of von Willebrand factor predict

- adverse outcome in unstable coronary artery disease. Beneficial effects of enoxaparine. *Circulation* 1998; 98: 294—299.
106. *Atherosclerosis and autoimmunity*. Ed. Y. Shoenfeld, D. Harats, G. Wick. Elsevier, 2001.
107. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003; 7: 6—10.
108. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98: 1487—1494.
109. Huthe J, Fagerberg B, Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1162—1167.
110. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883—887.
111. Purrunen M, Manttari M, Manninen V, et al. Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2605—2609.
112. Vaarala O, Manttari M, Manninen V, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91: 23—27.
113. Wu R, Nityanand S, Berglund L, et al. Antibodies against cardiolipin and oxidative modified LDL in 50-year-old man predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3159—3165.
114. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 341: 923—925.
115. Vaarala O, Puurunen M, Manttari M, et al. Antibodies to protrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb Haemost* 1996; 75: 456—459.
116. Farsi A, Domeneghetti MP, Brunelli T, et al. Activation of the immune system and coronary artery disease: the role of anti-endothelial cell antibodies. *Atherosclerosis* 2001; 154: 429—436.
117. Zhu J, Quyyumi AA, Rott D, et al. Antibodies to human heart-shock protein are associated with the presence and severity of coronary artery disease. Evidence for an autoimmune component of atherogenesis. *Circulation* 2001; 103:1071—1075.
118. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, et al. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1871—1886.
119. Lefvert AK, Hamstein A, Holm G. Association between circulating immune complexes, complement C4 null alleles, and myocardial infarction before age 45 years. *Arteriol. Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 665—668.
120. Arfos L, Lefvert AK. Enrichment of antibodies against phospholipid in circulating immune complex (CIC) in the anti-phospholipid syndrome (APLS). *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 47—51.
121. Lopez-Virella MF, Virella G, Orchard TJ, et al. Antibodies to oxidized LDL and LDL-containing immune complexes as risk for coronary artery disease in diabetic mellitus. *Clin Immunol* 1999; 90:165—172.
122. Wu R, Lefvert AK. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein (oxLDL) characterization of antibody isotype, subclass, affinity, and effect on the macrophage uptake of oxLDL. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 174—180.
123. Mustafa A, Nityanand S, Berglund L, et al. Circulating Immune Complexes in 50-years-old men as strong and independent risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 2576—2581.

## АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда — ИМ и инсульт) относятся к числу частых причин преждевременной смерти больных СКВ<sup>1</sup> (таблица 12.1).

**Таблица 12.1. Сердечно-сосудистые осложнения как причина смерти при СКВ**

Авторы	Тип исследования	Число пациентов	Число смертельных исходов	Летальность от ССЗ*, %
Estes D. et al. <sup>2</sup>	Клиническое	150	53	4
Dubois E.L. et al. <sup>3</sup>	Клиническое	491	249	9
Urowitz M.B. et al. <sup>4</sup>	Клиническое	81	11	45
Wallace D.J. et al. <sup>5</sup>	Клиническое	609	128	20
Swaak A.J.G. et al. <sup>6</sup>	Клиническое	110	14	7
Massardo L. et al. <sup>7</sup>	Клиническое	218	48	4
Reveille et al. <sup>8</sup>	Клиническое	389	89	11
Breban M. et al. <sup>9</sup>	Клиническое	51	13	7
Worrall J.G. et al. <sup>10</sup>	Клиническое	100	13	7

Авторы	Тип исследования	Число пациентов	Число смертельных исходов	Летальность от ССЗ*, %
Abu-Shakra M. et al. <sup>11</sup>	Клиническое	665	124	25
Jacobsen S. et al. <sup>12</sup>	Клиническое	513	122	20
Gripenberg M. et al. <sup>13</sup>	Клиническое	66	12	8
Cervera R. et al. <sup>14</sup>	Клиническое	1000	45	27
Ward M.M. et al. <sup>15,16</sup>	Клиническое	408	144	22
Pistiner M. et al. <sup>17</sup>	Клиническое	256	26	31
Gudmundsson M.M. et al. <sup>18</sup>	Популяционное	76	17	29
Stahl-Hallengren C. et al. <sup>19</sup>	Популяционное	81	17	76

\* ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Причины и механизмы сосудистых осложнений при СКВ многообразны, но наиболее часто обусловлены атеросклеротическим поражением сосудов и тромботическими осложнениями<sup>20-33</sup>. Еще в 1976 году М.В. Urowitz и соавт.<sup>34</sup> обратили внимание на бимодальный характер смертности при СКВ, обусловленный тем, что фатальные сердечно-сосудистые катастрофы, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, нередко развивались у женщин молодого возраста. В дальнейших исследованиях, выполненных этой группой авторов, было показано, что "ранняя" смертность наиболее часто связана с активностью заболевания и присоединением вторичной инфекции, в то время как по мере увеличения продолжительности заболевания на одно из первых мест (примерно у трети пациентов) выходит сердечно-сосудистая патология<sup>11</sup>.

По данным проспективных исследований, примерно у 10% пациентов с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза: стенокардия, ИМ, поражение мозговых или периферических артерий (таблица 12.2), а при аутопсии атеросклероз выявляют более чем у половины пациентов<sup>11</sup>. По предварительным оценкам, в Канаде заболеваемость ИМ в общей популяции женщин до менопаузы

составила 0,0001%, а при СКВ за этот же период времени была в 5 раз выше — 0,0005%<sup>31</sup>. Возраст женщин с ИМ в популяции варьировал от 65 до 74 лет, в то время как у пациенток с СКВ ИМ развивался в среднем в 49 лет.

В недавних исследованиях было показано, что относительный риск развития атеросклероза при СКВ составляет 4,8, если критерием атеросклероза считали выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях с помощью ультразвукового исследования)<sup>35</sup>, и 9,8, если оценивали содержание кальция в коронарных артериях с помощью ЭЛКТ<sup>36</sup>.

**Таблица 12.2. Частота сердечно-сосудистых заболеваний при СКВ по данным проспективных исследований**

Исследование	Число пациентов	Число пациентов (%)		
		Поражение коронарных артерий	Поражение мозговых артерий	Сердечно-сосудистые заболевания
Urowitz M.B. et al. <sup>34</sup>	81	6 (7,4%)	—	—
Badui E. et al. <sup>37</sup>	100	16 (16%)	3 (3%)	19 (19%)
Gladman и Urowitz M.B. <sup>38</sup>	507	45 (8,9%)	—	—
Jonsson H. et al. <sup>39</sup>	86	17 (19,8%)	7 (8,1%)	29 (33,7%)
Petri M. et al. <sup>40</sup>	229	19 (8,3%)	—	—
Heart-Holmes M. et al. <sup>41</sup>	89	5 (6%)	—	13 (13,4%)
Stahl-Hallengren C. et al. <sup>19</sup>	85	12 (14,1%)	9 (11%)	21 (25%)
Всего		155/1442 (10,8%)	19/266 (7,1%)	72/560 (20%)

По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с СКВ существенно возрастает риск развития сердечно-сосудистой патологии (таблица 12.3).

**Таблица 12.3. Риск сердечно-сосудистой патологии при СКВ по данным эпидемиологических исследований**

Исследование	Тип исследования	Число пациентов	Возраст пациентов, годы	Относительный риск ИМ	Относительный риск стенокардии	Относительный риск цереброваскулярной патологии
Jonsson M. et al. <sup>39</sup>	Проспективное	86		9	—	—
Manzi S. et al. <sup>26</sup>	Проспективное	498	25—34 35—44 45—54 55—64	— 50,43 2,47 4,21	1,96 2,35 1,03 2,33	
Ward M.M. et al. <sup>42</sup>	Проспективное	3851 2754 2137	18—44 45—64 >65	8,5 2,8 0,7	— — —	8,7 2,5 0,7

### Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при СКВ

К сожалению, большинство исследований, касающихся вклада отдельных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СКВ, выполнено на небольшом клиническом материале, причем нередко ретроспективно. Условно выделяют стандартные и специфические (связанные с СКВ) факторы риска развития атеросклероза при СКВ (таблица 12.4).

**Таблица 12.4. Факторы риска развития атеросклероза и "протективные" факторы при СКВ**

Стандартные факторы риска	Специфические факторы риска
• Артериальная гипертония <sup>23, 40, 43-46</sup>	• Иммунные комплексы <sup>43</sup>
• Избыточный вес <sup>23, 40</sup>	• Длительность заболевания <sup>4, 26, 39, 40</sup>
• Гиперлипидемия <sup>23, 35, 44-46</sup>	• Активность заболевания <sup>43</sup>
• Возраст <sup>37, 35, 46</sup>	• Нефротический синдром
• Курение <sup>44</sup>	Тяжесть повреждения внутренних органов (счет SLEICCDI) <sup>*35</sup>
• Сахарный диабет <sup>24, 45</sup>	Кумулятивная доза ГК <sup>46</sup>

Стандартные факторы риска	Специфические факторы риска
• Преждевременная менопауза <sup>45</sup>	"Протективные" факторы
• Малоподвижный образ жизни <sup>23, 45</sup>	• Лечение гидроксихлорохином <sup>40</sup>
• Гипергомоцистеинемия <sup>45, 103</sup>	• Лечение циклофосамидом <sup>35</sup>

\* SLEICCDI — Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index

По крайней мере 3 "классических" фактора риска из 4 (адинамия, гиперлипидемия, избыточный вес и курение) выявляют у половины больных СКВ<sup>31</sup>. По данным I.N. Vguse и соавт.<sup>45</sup>, которые наблюдали 250 пациентов с СКВ (по сравнению с 250 лицами в контрольной группе), такие факторы риска, как сахарный диабет и артериальная гипертензия, достоверно чаще отмечены у больных СКВ. Примечательно то, что, хотя среднее число факторов риска у пациентов с СКВ было выше, чем в контрольной группе, 10-летний риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений в сравниваемых группах был одинаковым (3,2%).

## Гиперлипидемия

Дислипотеинемия — весьма частое лабораторное нарушение, выявляемое при СКВ<sup>47-52</sup>. Те или иные нарушения липидного обмена выявляются более чем у 50% пациентов СКВ, а у сходных по полу и возрасту лиц без СКВ — только в 30% случаев<sup>52</sup>.

При этом чаще всего обнаруживают 2 типа дислипотеинемии, причем оба относятся к атерогенным. Один из них развивается уже в дебюте заболеваний у лиц молодого возраста и даже у детей до назначения ГК, ассоциируется с воспалительной активностью болезни и проявляется увеличением уровня ТГ, ХС-ЛПОНП, снижением уровня ХС-ЛВП и аполипопротеина А1 (апоА1)<sup>47, 48</sup>. При этом была обнаружена достоверная положительная корреляция активности СКВ (индекс SLEDAI) с концентрациями ХС-ЛПОНП и ТГ и отрицательная — с концентрациями ХС, ХС-ЛВП<sup>43</sup>. По данным E.F. Vorba и соавт.<sup>48</sup>, у пациентов СКВ, не получавших ГК, наблюдалось снижение катаболизма искусственно приготовленных хиломикроннов с мечеными ТГ и эфирами ХС по сравнению с нормой. Этот дефект сочетался со снижением активности липопротеинлипазы (ЛПЛ). Предполагается, что одной из причин изменений липидного спектра на фоне высокой активно-

сти иммуновоспалительного процесса может быть гиперпродукция острофазовых белков, которые могут взаимодействовать с ЛП и нарушать их метаболизм. Однако для СКВ развитие "острофазового ответа" не характерно. Более вероятно, что липидные нарушения связаны с аутоиммунными механизмами развития болезни, которые будут рассмотрены ниже.

Другой тип дислиппротеинемии, характеризующийся увеличением ХС, ТГ и ХС-ЛПОНП, может быть частично связан с длительным лечением ГК<sup>47, 52</sup>. Он часто сочетается с другими факторами риска развития атеросклероза (избыточный вес и повышение АД и др.)<sup>43</sup>. Обладают ли ГК прямым или опосредованным (за счет стандартных факторов риска) атерогенным действием, остается неясным. Полагают, что одним из механизмов дислиппротеинемии на фоне лечения ГК может быть гиперинсулинемия, которая стимулирует печеночный синтез ХС-ЛПОНП и снижает рецепторзависимый транспорт ХС-ЛНП. Хотя ГК могут вызывать возрастание синтеза антиатерогенного ХС-ЛВП, распределение ЛВП по подклассам нарушается (увеличивается уровень ХС-ЛВП<sub>1</sub> и снижается уровень ХС-ЛВП<sub>2</sub>)<sup>53</sup>, что также может увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений<sup>54</sup>. По данным F. Formiga и соавт.<sup>52</sup>, у больных СКВ, получавших ГК, наблюдалось достоверное увеличение концентрации ТГ (по сравнению с пациентами, не принимавшими ГК). При этом доза ГК коррелировала с уровнем ТГ ( $p=0,04$ ), ХС ( $p=0,01$ ) и ХС-ЛНП ( $p=0,006$ ). В то же время нельзя полностью исключить, что прием пациентами ГК — косвенный показатель более тяжелого течения заболевания, которое увеличивает риск дислиппротеинемии. Описано несколько пациентов СКВ, не получавших ГК, но имевших необычно высокий уровень ТГ и сниженную активность липопротеинлипазы. В сыворотке больных СКВ выявлено относительное увеличение концентрации небольших плотных частиц ЛНП, которые обладают наиболее выраженной атерогенной активностью<sup>55</sup>.

Исследование E. Svenungsson и соавт.<sup>56</sup> включало пациенток с СКВ и сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) в анамнезе ( $n=25$ , группа ССО), пациенток с СКВ и без сердечно-сосудистых осложнений ( $n=26$ , группа без ССО) и 26 здоровых женщин в качестве контроля. Установлено, что частота стандартных факторов риска (курение, артериальное давление, высокий ИМТ, сахарный диабет) а также длительность заболевания в сравниваемых группах пациентов СКВ была сходной. Хотя суммарная доза ГК (преднизо-



лон) в группе больных СКВ с ССО была выше, чем в группе больных СКВ без ССО ( $p=0,05$ ), это, по мнению авторов, отражает, скорее, высокую активность и частые обострения заболевания в основной группе, чем негативное влияние самих ГК. У больных СКВ с ССО отмечено более выраженное увеличение уровня ТГ ( $p<0,001$ ), апо А ( $p=0,002$ ) и снижение концентрации ХС-ЛВП ( $p=0,03$ ), чем у больных СКВ без ССО. По данным I.N. Вгисе и соавт.<sup>44</sup>, в целом гиперхолестеринемия развивается у 75% пациентов с СКВ (у 40% — стойкая и у 35% — преходящая), причем в большинстве случаев (75%) сердечно-сосудистые осложнения ( $ОР=4,2$ ) и более высокая летальность наблюдаются у пациентов со стойкими нарушениями липидного обмена.

Нами (З.С. Алекберович, Т.В. Попкова) обследовано 60 больных и 35 здоровых доноров<sup>51</sup> (таблица 12.5).

**Таблица 12.5. Уровень липидов у больных СКВ и у доноров**

Показатели, мг/дл	Больные СКВ (n=60)	Контрольная группа (n=35)	p
ХС	189,2±44,6	193,0±28,9	нд
ТГ	131,0±62,1	100,3±40,3	0,01
ХС-ЛНП	119,2±39,7	122,3±27,3	нд
ХС-ЛВП	44,1±10,4	50,4±17,5	0,03
апо В	100,3±26,9	97,7±18,5	нд
апо А1	128,4±28,8	131,6±24,6	нд
ФЛ-ЛВП	90,4±20,9	131,8±35,1	0,001
ХС-ЛВП/апо А1	0,35±0,06	0,38±0,08	0,02

Как видно из таблицы 12.5, у больных СКВ отмечено увеличение концентрации ТГ и снижение концентрации ХС-ЛВП по сравнению с контрольной группой.

В таблице 12.6 показано, что больные СКВ с различной степенью активности не различались по уровню ХС и ХС-ЛНП в крови. Концентрация ТГ оказалась более высокой, а концентрация ХС-ЛВП — более низкой у больных с III степенью активности СКВ по сравнению с больными, имеющими II и I степени активности заболевания. При этом у больных с высокой активностью бо-

лезни наблюдалось увеличение концентрации апо В и снижение — апо А1 по сравнению с больными, имеющими низкую или умеренную активность СКВ.

**Таблица 12.6. Концентрация липидов в крови больных СКВ в зависимости от активности заболевания**

Показатели	Степень активности СКВ			p		
	I (низкая) (n=7)	II (умеренная) (n=32)	III (высокая) (n=21)	I—II	I—III	II—III
ХС, мг/дл	208,4±41,1	186,4±43,4	186,9±47,8	нд	нд	нд
ТГ, мг/дл	96,3±19,5	110,6±41,2	173,5±75,1	нд	0,01	0,0002
ХС-ЛНП, мг/дл	140,9±36,9	117,9±37,6	114,0±43,1	нд	нд	нд
ХС-ЛВП, мг/дл	48,3±9,5	46,4±10,8	39,3±8,4	нд	0,02	0,01
апо В, мг/дл	100±23,9	93,9±26,4	110,1±26,7	нд	нд	0,03
апо А1, мг/дл	145,1±29,1	132,7±27,5	116,2±27,3	нд	0,02	0,03
ФЛ-ЛВП, мг/дл	103,0±22,4	92,8±20,2	82,6±19,4	нд	0,02	нд
ХС-ЛВП/ апо А1	0,33±0,06	0,35±0,07	0,34±0,05	нд	нд	нд
ХС-ЛВП/ ФЛ-ЛВП	0,48±0,1	0,5±0,1	0,49±0,1	нд	нд	нд
апоВ /апо А1	0,71±0,22	0,74±0,27	0,99±0,3	нд	0,03	0,002

Как видно из *таблицы 12.7*, лечение ГК сопровождалось увеличением концентрации ХС и ХС ЛНП, а также антиатерогенного ХС ЛВП, что соответствует представленным выше данным других авторов.

**Таблица 12.7. Уровень липидов у больных СКВ на фоне лечения ГК**

Показатели, мг/дл	Больные, получавшие ГК (n=32)	Больные, не получавшие ГК (n=28)	p
ХС	205,1±43,2	170,9±39,4	0,002
ТГ	136,5±72,1	124,6±48,7	нд
ХС-ЛНП	129,5±41,5	107,6±34,7	0,03
ХС-ЛВП	48,4±11,2	39,3±6,8	0,0004

Показатели, мг/дл	Больные, получавшие ГК (n=32)	Больные, не получавшие ГК (n=28)	p
апо В	104,6±27,7	95,4±25,5	нд
апо А1	136,3±27,3	119,4±28,3	0,02
ФЛ-ЛВП	95,4±22,9	84,8±16,9	0,04
ХС-ЛВП/апо А1	0,36±0,07	0,34±0,05	нд
ХС-ЛВП/ФЛ-ЛВП	0,51±0,09	0,47±0,07	0,04

К числу важных маркеров (а возможно, и медиаторов) атеротромбоза относят Лп(а)<sup>57</sup>, увеличение уровня которого в сыворотке обнаружено при СКВ<sup>58</sup>, а также при первичном и вторичном АФС<sup>59-62</sup>. При СКВ высокая концентрация Лп(а) особенно часто наблюдается при нефротическом синдроме и связана с повышенным риском ИМ<sup>61</sup>.

По нашим данным<sup>62</sup>, при СКВ увеличение уровня Лп(а) более 30 мг/% отмечается у 6 (25%) из 24 больных. При этом тромботические осложнения достоверно ( $p=0,02$ ) чаще наблюдались в группе больных с повышенным, а не с нормальным уровнем Лп(а) ( $p=0,02$ ). Примечательно, что поражение коронарных артерий (ИБС — у 2 больных и ИМ — у одного больного) наблюдалось только у больных с повышенным уровнем Лп(а) ( $p=0,009$ ).

## Поражение почек

Важный фактор риска дислиппротеинемии и сердечно-сосудистых осложнений при СКВ — поражение почек<sup>63-65</sup>. Полагают, что при волчаночном нефрите наблюдаются наиболее тяжелые иммуновоспалительные и коагуляционные нарушения, в частности, гиперпродукция иммунных комплексов (ИК), способных повреждать эндотелий, и гиперфибриногенемия (мощный фактор риска атеросклеротического поражения сосудов)<sup>66</sup>. По данным J. Font и соавт.<sup>63</sup>, у пациентов с волчаночным нефритом частота гиперлипидемии ( $p<0,001$ ), АГ ( $p<0,001$ ), и аФЛ ( $p<0,01$ ) была достоверно выше, чем у пациентов без поражения почек. При этом установлена связь увеличения летальности с наличием АФС ( $p=0,03$ ) и гиперлипидемией ( $p=0,03$ ) в дебюте заболевания, а основной причиной смерти пациентов с волчаночным нефритом была не почечная недостаточность, а сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения.

## Системная красная волчанка как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Наличие у больных стандартных факторов риска и почечной патологии не может объяснить разительное увеличение частоты сосудистых осложнений СКВ. Имеются данные о том, что при СКВ стандартные факторы риска могут встречаться даже реже, чем в популяции (то есть у сходных по возрасту женщин без СКВ)<sup>67</sup>. Так, сравнение 35 больных с СКВ и подтвержденной с помощью коронароангиографии ИБС с 398 пациентами контрольной группы (соотношение женщин к мужчинам и средний возраст в группах были примерно одинаковыми) показало, что больные СКВ имели на один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний меньше, чем лица в контрольной группе (соответственно 2,0 vs 2,9 фактора риска у женщин и 1,87 vs 2,73 фактора риска у мужчин).

По данным J.M. Esdale и соавт.<sup>68</sup>, при СКВ риск сердечно-сосудистых осложнений был существенно выше, чем в популяции с поправкой на стандартные (Framingham) факторы риска (возраст, пол, артериальная гипертония, гипергликемия, гиперлипидемия, курение, гипертрофия левого желудочка) (таблица 12.8).

**Таблица 12.8. Относительный риск сердечно-сосудистых осложнений при СКВ по сравнению с ожидаемым (на основании модели Framingham)<sup>68</sup>**

Исход	Наблюдаемое число осложнений	Ожидаемое число осложнений	Соотношение наблюдаемого и ожидаемого числа осложнений	Доверительный интервал 95%
Нефатальный ИМ	20	2,8	7,2	4,2—11,3
Смерть от ИБС	13	1,2	11,2	5,5—19,0
ИБС	36	6,8	5,3	3,6—7,4
Мозговой инсульт	19	3	6,4	3,5—10,5

J. Font и соавт.<sup>69</sup> продемонстрировали связь между сердечно-сосудистыми осложнениями и суммарным индексом повреждения (SLICC), но не традиционными факторами риска.

Принципиальное значение имеет тот факт, что атеросклеротическое поражение сосудов при СКВ развивалось раньше (в 4 раза чаще у женщин до 50 лет), чем в популяции.

Совсем недавно M.J. Roman и соавт.<sup>35</sup> представили результаты исследования "случай-контроль", в котором участвовали 197 пациентов с СКВ и 197 соответствующих по возрасту и полу здоровых лиц. Установлено, что сравниваемые группы пациентов не различались по частоте традиционных факторов риска, но атеросклеротические бляшки в сонных артериях достоверно чаще обнаруживали при СКВ (37,1%), по сравнению с контролем (13,2%,  $p < 0,001$ ). Результаты многофакторного анализа свидетельствовали о том, что наряду с более пожилым возрастом, длительностью болезни и гиперхолестеринемией, наличие СКВ являлось основным фактором атеросклероза (ОР=4,8, 95% ДИ 2,6—8,7). Кроме того, развитие атеросклеротических бляшек коррелировало с индексом SLEICCDI, отражающим тяжесть необратимого повреждения внутренних органов. Это дает основание предположить, что именно факторы, связанные с самим заболеванием, играют ведущую роль в развитии раннего атеросклеротического поражения сосудов при СКВ. Очевидно, что первичная профилактика связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых факторов риска при СКВ не может основываться только на коррекции традиционных (Фремингемских) факторов риска<sup>45, 69</sup>.

## **Инструментальные методы диагностики атеросклероза при СКВ**

Для выявления атеросклеротического поражения сосудов используется широкий спектр методов (таблица 12.9), каждый из которых имеет свои достоинства, недостатки и ограничения.

**Таблица 12.9. Общая характеристика основных методов выявления атеросклеротического поражения сосудов**

<b>Метод</b>	<b>Характеристика</b>	<b>Применение у больных СКВ</b>
Коронарная ангиография	Инвазивный и сравнительно малочувствительный метод (не позволяет выявить небольшой стеноз, обусловленный нестабильной бляшкой)	+

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

Метод	Характеристика	Применение у больных СКВ
Интракоронарная ультразвукография	Высококчувствительный, но инвазивный метод выявления бляшек. Не подходит для скрининга	—
Эхокардиография	Неинвазивный, но малочувствительный метод. Позволяет выявить: <ul style="list-style-type: none"> <li>• гипертрофию левого желудочка (сильный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений)</li> <li>• кальцификацию митрального и аортального клапанов</li> </ul>	+ +
Коронарная перфузия	Относительно малочувствительный метод	+
Электронно-лучевая КТ	Неинвазивный метод, связанный с рентгеновским облучением, позволяющий выявлять кальцифицированные бляшки	+
Магнитно-резонансная томография	Невысокое разрешение	—
Ультразвуковое исследование	Неинвазивный метод, позволяющий выявлять бляшки и утолщение комплекса интима-медиа-сонных артерий	+
Сосудистая резистентность	Позволяет на ранних стадиях диагностировать атеросклеротическое поражение сосудов	+
Лодыжечно-плечевой индекс	Неинвазивный метод, позволяющий оценить риск атеросклеротического поражения сосудов	+
Дисфункция эндотелия	Не используется для скрининга	+

## Стресс-тесты

Хотя стресс-тесты имеют ограниченное клиническое значение и обычно бывают положительными при снижении коронарного кровотока на 50—70%, а отрицательный результат не исключает развитие неокклюзирующего атеросклеротического поражения сосудов<sup>70, 71</sup>, тем не менее эти методы исследования коронарных сосудов при СКВ представляют несомненный интерес. Результаты ЭКГ и сцинтиграфии с таллием-201 позволяют выявить бессимптомное поражение коронарных артерий примерно у 40% женщин с СКВ<sup>72-75</sup>. По данным J.D. Nosepud и соавт.<sup>72</sup>, обслед-

довавших 26 пациентов с СКВ без симптомов стенокардии, нарушение перфузии миокарда выявлено у 10 (38%), а изменения ЭКГ — у 6 больных (23%), причем результаты различных исследований часто не совпадали. Сходные данные о частоте нарушения перфузии миокарда после физической нагрузки приводят и другие авторы<sup>73</sup>. I.N. Vguse и соавт.<sup>74</sup> использовали метод двойной изотопной перфузии (таллий и сестамиби), который особенно подходит для диагностики изменений коронарных артерий у женщин<sup>76</sup>. Из 97 обследованных женщин с СКВ у 40% выявлено нарушение распределения изотопа, причем 35% пациенток с нарушениями перфузии миокарда не имели каких-либо симптомов ИБС. При наличии клинических признаков ИБС нарушения перфузии миокарда обнаруживали у 100% больных. При обследовании 31 женщины без симптомов ИБС у 20 выявлялись обратимые нарушения перфузии миокарда, а у 9 — стойкие нарушения. В этой группе у 84% больных отмечено однососудистое поражение, у 13% — двухсосудистое и у 3% — трехсосудистое. Интересно, что из 10 пациентов с фракцией выброса меньше 50% 4 не имели клинических проявлений ИБС. S.S San и соавт.<sup>77</sup> обследовали 33 больных СКВ и 24 здоровых пациента. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Оценивали перфузию миокарда с помощью однолучевой эмиссионной компьютерной томографии с  $Tc^{99m}$ -сестамиби в покое и после введения дипиридамола. У 27 больных СКВ выявлены нарушения перфузии миокарда: стойкие дефекты перфузии отмечены у 7 больных, преходящие — у 15, сочетание стойких и преходящих нарушений кровоснабжения миокарда — у 1 больного, обратное перераспределение — у 2, обратимый дефект перфузии и обратное перераспределение — также у 2 больных. В контрольной группе дефектов перфузии миокарда не отмечено. Примечательно, что нарушения кровоснабжения миокарда были выявлены у 12 пациенток, у которых отсутствовали какие-либо клинические проявления ИБС. Ранее O. Schillaci и соавт.<sup>78</sup> также обнаружили, что при СКВ дефекты распределения технеция  $^{99m}$  часто не связаны с изменениями коронарных артерий по данным ангиографии.

Таким образом, отражает ли нарушение перфузии поражение самого миокарда или является следствием атеросклеротического поражения коронарных артерий, остается не вполне ясным.

## **Сосудистая резистентность**

Один из методов оценки сосудистой патологии основан на изучении резистентности аорты. Показано, что резистентность аорты коррелирует с сердечно-сосудистыми факторами риска<sup>79</sup>. При обследовании 220 пациентов с СКВ было установлено, что у женщин в пременопаузе увеличение сосудистой резистентности ассоциируется с наличием стандартных факторов сердечно-сосудистого риска (АГ и обнаружение атеросклеротических бляшек в сонных артериях) и специфических факторов риска, связанных с СКВ (увеличение уровня С3, анти-ДНК)<sup>80</sup>.

## **Электронно-лучевая компьютерная томография (ЭЛКТ)**

ЭЛКТ позволяет оценить содержание кальция в стенке коронарных артерий. Повышенная кальцификация коррелирует с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и факторами риска сердечно-сосудистых катастроф<sup>81-83</sup>. Хотя содержание кальция не всегда коррелирует с наличием стандартных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и данными других инструментальных методов диагностики атеросклероза, кальцификация коронарных артерий крайне редко выявляется у женщин в возрасте менее 50 лет. Недавно было показано, что содержание кальция в коронарных артериях и уровень СРБ независимо коррелируют с риском сердечно-сосудистых осложнений. При одновременном выявлении повышенного содержания кальция и высокого уровня СРБ происходит суммация рисков<sup>83</sup>. Следует также отметить, что в общей популяции пациентов с неспецифическими болями в грудной клетке отмечена достоверная корреляция между уровнем аКЛ и содержанием кальция в стенках коронарных артерий<sup>84</sup>.

При СКВ кальцификацию коронарных артерий выявляют у 35—55% больных<sup>85-88</sup>, нередко ей сопутствуют различные стандартные и специфические факторы риска. Тем не менее результаты оценки содержания кальция в коронарных артериях при СКВ противоречивы.

По данным L.V. Scalzi и соавт.<sup>85</sup>, высокое содержание кальция в большей степени связано с накоплением стандартных факторов риска, но не



с уровнями липидов, аФЛ, СРБ и гомоцистеина, активностью СКВ (SLEDAI) или индексом повреждения (SLICC). По данным E.L.S. Turner и соавт.<sup>86</sup>, отмечена связь содержания кальция с гипергомоцистеинемией и гиперкреатинемией. Особенно высокое содержание кальция обнаружено у мужчин, у которых оно не зависело от приема ГК. По данным M. Petri<sup>87, 88</sup>, кальцификация коронарных артерий выявляется у 40% пациентов СКВ, не имеющих бляшек в сонных артериях, и ассоциируется с АГ ( $p=0,0092$ ) и увеличением уровня Л(а) ( $p=0,03$ ). J.M. von Velt и соавт.<sup>89</sup> обнаружили выраженную кальцификацию у 5 из 13 женщин с СКВ моложе 48 лет, причем у 4 был АФС.

В исследовании K. Manger и соавт.<sup>86</sup> повышенное содержание кальция в стенке коронарных артерий при СКВ было связано с протеинурией ( $p=0,05$ ; ОР=3,5), но не с увеличением концентрации СРБ, семейным анамнезом по ИБС, АГ, индексом массы тела и аКЛ.

Y. Asanuma и соавт.<sup>36</sup> также обнаружили более частое развитие кальцификации коронарных артерий при СКВ (у 20 из 65 больных) по сравнению с контрольной группой (у 6 из 69 пациентов,  $p=0,0002$ ). Среднее значение счета кальцификации при СКВ ( $68,9 \pm 244,2$ ) было достоверно выше, чем в контрольной группе ( $8,8 \pm 41,8$ ,  $p < 0,001$ ). Развитие кальцификации ассоциировалось с увеличением уровня триглицеридов ( $p=0,02$ ) и особенно с гипергомоцистеинемией ( $p < 0,001$ ), чаще отмечалось у мужчин ( $p=0,008$ ) и у лиц пожилого возраста ( $p < 0,001$ ), не зависело от приема ГК.

S.D. Flagg и соавт.<sup>91</sup>, обследовавшие 89 больных СКВ, обнаружили достоверную связь между кальцификацией коронарных артерий и возрастом, наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенно уровнем гомоцистеина, а также индексом повреждения (SLI-DI), но не отдельными факторами сердечно-сосудистого риска (курение, гиперлипидемия, поражение почек), индексом активности СКВ (SLEDAI), СРБ и аФЛ. Напротив, M. Pentri и A.N. Kiani<sup>92</sup> обследовали 153 больных СКВ и обнаружили достоверную связь между кальцификацией и уровнем hsСРБ ( $p=0,015$ ), а также менее выраженную связь с уровнем гомоцистеина ( $p=0,026$ ), но не с нарушениями липидного обмена.

## Дисфункция эндотелия

Изучению функции эндотелия при СКВ пока посвящено очень мало исследований.

По данным D.S.N. Lima и соавт.<sup>93</sup>, которые исследовали функцию эндотелия плечевой артерии у 69 пациенток СКВ в пременопаузе и у 35 здоровых женщин, при СКВ наблюдается достоверное снижение как эндотелийзависимой ( $p < 0,001$ ), так и эндотелийнезависимой ( $p < 0,05$ ) вазодилатации. Примечательно, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации было обнаружено и у пациентов без факторов риска атеросклероза ( $p < 0,001$ ). Особенно большой интерес представляют данные о том, что нарушение эндотелийнезависимой вазодилатации было особенно существенным у аФЛ-позитивных больных СКВ ( $p < 0,05$ ) и не было связано с длительностью заболевания, кумулятивной дозой ГК, применением противомаларийных препаратов, АГ, наличием феномена Рейно, васкулита и активностью СКВ. Однако K. de Leeuw и соавт.<sup>94</sup> не выявили существенного изменения эндотелийзависимой вазодилатации (в ответ на гиперемию), а также изменений капиллярной проницаемости, несмотря на достоверное увеличение толщины КИМ (0,709 мм vs 0,617 мм,  $p < 0,05$ ). По данным S. Rajagopalan и соавт.<sup>95</sup>, у пациентов с СКВ (даже при небольшом количестве факторов риска по Framingham) наблюдается снижение эндотелийзависимой вазодилатации по сравнению с контрольной группой, причем нарушение функции эндотелия коррелировало с активностью СКВ, а также с увеличением числа циркулирующих "апоптозных" клеток (CD146+ и CD146<sup>AnnV+</sup>).

## Ультразвуковое исследование сосудов

Ультразвуковое исследование сонных артерий с высоким разрешением, позволяющее выявлять атеросклеротические бляшки, оценить толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и диаметр сонных артерий, является одним из наиболее чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф<sup>95-98</sup>. Увеличение толщины КИМ общей сонных артерий на каждые 0,1 мм сопряжено с повышением риска развития ИМ на 11%.

Исследование сонных артерий при СКВ и АФС проводилось многими авторами<sup>99-103</sup>. По данным S. Manzi и соавт.<sup>98</sup>, обследовавших 175 женщин с СКВ, средняя толщина КИМ при СКВ составила 0,71 (0,14) мм (контрольная группа отсутствовала). У 40% пациентов были найдены атеросклеротические бляшки. Отмечена связь обнаружения бляшек с применением ГК, толщиной КИМ и коронарными осложнениями в анамнезе, но не с выявлением аКЛ и ВА. Сходная частота обнаружения бляшек получена в исследовании M.J. Roman и соавт.<sup>100</sup>, включавшем 18 пациентов с СКВ и 4 больных с первичным АФС. По данным авторов, толщина КИМ у пациентов с СКВ не отличалась от толщины КИМ в контрольной группе.

По данным P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт.<sup>101</sup>, у пациентов с СКВ и СКВ в сочетании с АФС чаще, чем у больных РА или здоровых лиц, обнаруживают атеросклеротические бляшки в сонных и бедренных артериях ( $p=0,042$  и  $p=0,016$  соответственно). У пациентов с АФС и СКВ без АФС частота выявления бляшек была примерно одинаковой. Достоверных различий по толщине КИМ, а также наличию стандартных факторов риска и нарушениям липидного обмена не было выявлено. Статистический анализ показал, что наличие АФС или СКВ увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов в 4,35 раз, в то время как выявление аФЛ или  $\alpha_2$ -ГП-I не связано с повышенным риском атеросклероза.

Недавно G. Medina и соавт.<sup>102</sup> представили результаты ультразвукового исследования толщины КИМ у 28 пациентов первичным АФС и 28 здоровых лиц контрольной группы. Утолщение КИМ обнаружено у 23 из 28 пациентов с первичным АФС и только у 7 из 28 человек из контрольной группы ( $p=0,0001$ ), уменьшение диаметра сонной артерии — у 11 пациентов с первичным АФС (атеросклеротические бляшки не выявлены) и только у 2 пациентов контрольной группы ( $p=0,004$ ). Девять пациентов с утолщением КИМ ранее перенесли сосудистые осложнения (7 больных — инсульт, 1 больной — ИМ, 1 больной — тромбоз мезентериальных артерий); у пациентов с нормальной толщиной КИМ тромботических нарушений в анамнезе не отмечено ( $p=0,009$ ). В целом увеличение толщины КИМ связано с возрастанием риска инсульта (ОР=3,34). По данным P.R.J. Ames и соавт.<sup>103</sup>, увеличение уровня IgG класса аКЛ является независимым фактором риска утолщения КИМ у пациентов с первичным

**АФС.** В недавнем исследовании M.J. Roman и соавт.<sup>104</sup>, в котором участвовали 180 пациентов с СКВ и 180 человек контрольной группы, обнаружено достоверное увеличение толщины КИМ при СКВ (0,67 мм) по сравнению с контролем (0,62 мм) ( $p < 0,002$ ) и высокая частота атеросклеротических бляшек (37% — при СКВ и 16% — в контрольной группе,  $p < 0,001$ ). При этом каких-либо различий в частоте "традиционных" факторов риска отмечено не было. По данным J. Font и соавт.<sup>105</sup>, обследовавших 60 больных СКВ и 20 больных с АФС, эти пациенты не различались по толщине КИМ. Однако частота атеросклеротических бляшек при СКВ была выше, чем у больных АФС или здоровых лиц и коррелировала с индексом повреждения SLICC и длительностью заболевания. Толщина КИМ и наличие бляшек не были связаны со стандартными факторами риска, активностью болезни, лечением ГК, аминокислотными препаратами, поражением почек, уровнем анти-ДНК и аФЛ.

По данным E. Svennungsson и соавт.<sup>56</sup>, толщина КИМ в группе пациентов СКВ с сердечно-сосудистыми осложнениями была достоверно выше, чем у пациентов СКВ без осложнений или у здоровых женщин того же возраста ( $p = 0,03$  и  $p = 0,001$  соответственно), а в группе пациентов СКВ без сердечно-сосудистых осложнений КИМ достоверно не отличалась от толщины КИМ у здоровых лиц. Однако у больных СКВ с ССО или без ССО частота обнаружения атеросклеротических бляшек достоверно не различалась (у 17 из 26 и у 10 из 26 соответственно), в то время как у здоровых женщин бляшки были обнаружены только в 3 случаях из 26 ( $p = 0,002$  при сравнении группы больных СКВ с ССО с контрольной группой).

Нами обследовано 53 женщины в возрасте 16—45 лет с доказанной СКВ. В исследование включали больных без факторов риска ССО (таких как ожирение, курение, постменопауза). Больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 20 больных, никогда не получавших ГК; во вторую группу — 33 больных, длительно принимавших ГК.

Всем больным проводили УЗИ общих сонных (ОСА), плечевых (ПА), бедренных артерий (БА) с измерением толщины КИМ.

Атеросклеротические бляшки в сонных артериях выявлены у 3 (11%) из 33 больных 2 группы. У всех этих больных диагностирован АФС, основным проявлением которого служили венозные тромбозы.

Достоверных различий между группами по толщине КИМ не было выявлено (таблица 12.10).

**Таблица 12.10. Толщина КИМ периферических артерий у больных СКВ в целом по группам и в подгруппах пациентов с АФС и без АФС**

Толщина КИМ	Группа I			Группа II		
	Всего (n=20)	+АФС (n=9)	-АФС (n=11)	Всего (n=33)	+АФС (n=9)	-АФС (n=24)
КИМ ОСА(мм)	0,78±0,17	0,89±0,18	0,71±0,10*	0,75±0,16	0,87±0,18	0,71±0,13**
КИМ ПА (мм)	0,72±0,16	0,80±0,12	0,66±0,15	0,70±0,16	0,80±0,14	0,64±0,15*
КИМ БА (мм)	0,78±0,13	0,83±0,15	0,80±0,07	0,76±0,14	0,73±0,14	0,82±0,12

\* p<0,02

\*\* p<0,01

Однако толщина КИМ общей сонной артерии была достоверно выше у больных с АФС как в первой, так и во второй группах, толщина КИМ ПА при АФС превосходила толщину КИМ ПА у лиц без АФС только во 2-й группе. В обеих группах у больных с тромбозами (у 12 из 53 больных) показатели КИМ периферических артерий также были выше, чем у больных без тромбозов, но достоверные различия между лицами с тромбозами и без тромбозов были выявлены только по толщине КИМ ОСА (0,86±0,15 и 0,69±0,12 мм соответственно, p=0,012).

Тенденция к увеличению толщины КИМ периферических артерий, особенно ОСА, у пациентов с АГ отмечена только у больных второй группы (таблица 12.11).

**Таблица 12.11. Толщина КИМ периферических артерий у больных СКВ с АГ и у больных СКВ без АГ**

Толщина КИМ	Группа I (n=20)		Группа II (n=33)	
	Больные с АГ (n=11)	Больные без АГ (n=9)	Больные с АГ (n=18)	Больные без АГ (n=15)
КИМ ОСА (мм)	0,82±0,17	0,73±0,16	0,81±0,17	0,69±0,13*
КИМ ПА (мм)	0,69±0,15	0,77±0,20	0,71±0,19	0,68±0,10
КИМ БА (мм)	0,76±0,13	0,88±0,12	0,76±0,14	0,76±0,14

\* p=0,025

У больных СКВ первой группы с толщиной КИМ ОСА  $>0,8$  мм концентрации общего ХС, ХС-ЛНП и ТГ были достоверно выше, чем у больных, имеющих меньшую толщину КИМ ОСА (таблица 12.12).

**Таблица 12.12. Липидный спектр крови больных СКВ в зависимости от толщины КИМ общей сонной артерии**

	ХС, мг/%	ТГ, мг/%	ХС-ЛВН, мг/%	ХС-ЛНП, мг/%
Группа I				
КИМ $>0,8$ (n=4)	298,0 $\pm$ 41,4	258,1 $\pm$ 67,9	48,1 $\pm$ 16,2	198,4 $\pm$ 46,7
КИМ $<0,8$ (n=16)	189,7 $\pm$ 59,1	131,0 $\pm$ 43,6	4,1 $\pm$ 19,9	119,2 $\pm$ 37,8
p	$<0,01$	$<0,05$	нд	$<0,05$
Группа II				
КИМ $>0,8$ (n=6)	244,6 $\pm$ 66,5	88,8 $\pm$ 27,8	64,0 $\pm$ 14,8	158,1 $\pm$ 64,3
КИМ $<0,8$ (n=27)	200,5 $\pm$ 44,6	141,8 $\pm$ 66,6	59,0 $\pm$ 14,5	113,0 $\pm$ 35,8
p	нд	нд	нд	нд

Выявленная нами частота обнаружения атеросклеротических бляшек у больных СКВ в пременопаузе была ниже, чем у других авторов. Это можно объяснить включением в другие исследования больных более старшей возрастной группы, в том числе женщин в постменопаузе. Например, S. Manzi и соавт.<sup>99</sup> обнаружили бляшки только у 16% женщин моложе 35 лет и у 91% женщин старше 65 лет. Нами впервые показано, что именно развитие АФС и "атерогенный" профиль липидов (увеличение уровня ХС, ТГ и ХС-ЛНП) у пациентов, леченных ГК, является наиболее важными факторами, определяющими утолщение КИМ при СКВ, а следовательно, увеличение риска атеротромбоза.

Совсем недавно J. Romero-Diaz и соавт.<sup>106</sup> исследовали в динамике изменение толщины КИМ у 74 больных СКВ. Они установили, что толщина КИМ достоверно увеличивается через год наблюдения, а через 2 года у части пациентов выявляются ранее отсутствовавшие атеросклеротические бляшки. Увеличение толщины КИМ было связано с приемом преднизолона, уровнем общего ХС, ЛНП и активностью СКВ, определенной с помощью индекса SLEDAI.

### **Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)**

А. Theodoridou и соавт.<sup>107</sup> провели исследование ЛПИ у 91 больного СКВ и выявили изменение этого показателя ( $<0,9$ ) у 37% пациентов. При этом не отмечено связи между значением ЛПИ и стандартными факторами риска атеросклероза, активностью СКВ (индексом ECLAM), длительностью заболевания и кумулятивной дозой ГК.

### **Коронарная ангиография**

Е.М. Sella и соавт.<sup>108</sup> при коронароангиографии обнаружили бляшки у 8 (38%) из 21 пациента с СКВ, показанием для проведения исследования у которых было нарушение перфузии миокарда по данным однофотонной КТ с <sup>99m</sup>Tc-сестамиби. Установлено, что наиболее часто бляшки локализовались в передней межжелудочковой артерии. При этом ангиографические нарушения были достоверно связаны с классическими факторами риска ИБС ( $p=0,006$ ), в особенности с АГ и постменопаузой. При наличии четырех и более факторов риска бляшки обнаруживали у 67% пациентов ( $p=0,005$ ). Кроме того, развитие коронарного атеросклероза чаще отмечалось у пациентов с более высокими значениями индексов SLEI, SLICC/ACR и более высоким числом критериев СКВ ( $p<0,05$ ).

### **Кальцификация клапанов сердца**

Кальцификация митрального и аортального клапанов — маркер и мощный предиктор атеросклеротического поражения коронарных артерий<sup>109-111</sup>. По данным Y. Molad и соавт.<sup>112</sup>, обследовавших 86 пациентов с СКВ, частота кальцификации митрального клапана составила 28,9%, а аортального — 24,1%. При этом обнаружение кальцификации митрального клапана ассоциировалось с пожилым возрастом, длительностью заболевания, гиперлипидемией, увеличением концентрации IgA  $\alpha_2$ -ГП-I, инсультом, ИБС в анамнезе, а аортального — с индексом повреждения внутренних органов (SLICC/ACR), уровнем IgA  $\alpha_2$ -ГП-I, гиперлипидемией, артериальной гипертонией, сахарным диабетом, инсультом, кальцификацией митрального клапана и риском преждевременной смерти.

## Окисленный ЛНП

В настоящее время получены убедительные данные о том, что окисленный ЛНП играет важную роль в развитии атеросклероза (*глава 6*). В общей популяции уровень окисленного ЛНП ассоциируется с развитием ИБС и коррелирует с СРБ (*глава 11*).

По данным Е. Svenungsson и соавт.<sup>56</sup>, у пациентов СКВ с сердечно-сосудистой патологией уровень окисленного ЛНП достоверно выше, чем у пациентов СКВ без сердечно-сосудистых осложнений ( $p=0,03$ ).

## Гомоцистеинемия

Еще один механизм атеротромбоза при СКВ может быть связан с увеличением уровня гомоцистеина. Известно, что в популяции гомоцистеинемия ассоциируется с ранним атеросклерозом и увеличением риска ИМ, инсульта, поражения сонных артерий и рецидивирующим венозным тромбозом (*глава 6*). Гомоцистеинемия выявляется у 15% больных СКВ и является независимым фактором риска инсульта и артериальных тромбозов при СКВ<sup>13</sup>.

Недавно L.S. Tam и соавт.<sup>114</sup> показали, что при СКВ нагрузка метионином приводит к существенному увеличению концентрации фактора Виллебранда. Напомним, что пероральный прием метионина индуцирует "острую" гипергомоцистеинемию, приводящую к нарушению функции эндотелия, маркером которой может быть увеличение концентрации фактора Виллебранда.

## Аутоантитела и иммунные комплексы (ИК)

Исходя из теоретических предпосылок, особенно существенную роль в патогенезе атеротромбоза при СКВ и АФС могут играть аутоиммунные нарушения, лабораторными признаками которых являются увеличение уровня органонеспецифических аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Среди аутоантител наиболее важное значение могут иметь аФЛ, антитела к оЛНП (анти-оЛНП) и другим ЛП, антиэндотелиальные клеточные антитела (АЭКА) и антитела к стрессорным белкам (*глава 6*). Кроме того, увеличение концентрации циркулирующих ИК и аутоантител связано с риском сердечно-сосуди-



стных катастроф в общей популяции больных коронарным атеросклерозом (*глава 11*).

### **Иммунные комплексы**

Интересный механизм атерогенности при СКВ рассмотрен А. Кабаков и соавт<sup>115</sup>. Они показали, что взаимодействие иммунных комплексов, состоящих из ДНК и антител к ДНК, с культивируемыми гладкомышечными клетками эндотелия аорты человека существенно усиливается в присутствии ЛНП, что, по мнению авторов, отражает образование иммунных комплексов типа ЛПНП-ДНК-анти-ДНК. Комплексы такого состава обладают способностью стимулировать накопление ХС в культуре клеток, то есть обладают атерогенной активностью. Поэтому особое внимание привлекают данные клинических исследований о том, что при СКВ повышенному риску тромбозов сопутствуют гипокомплементемия и высокий уровень анти-ДНК, что косвенно отражает роль ИК в развитии сосудистой патологии при этом заболевании<sup>61</sup>.

Тем не менее в настоящий момент отсутствуют исследования, посвященные взаимосвязи между уровнем ИК и развитием атеросклеротического поражения сосудов при СКВ.

### **Аутоантитела**

#### **Антифосфолипидные антитела**

При СКВ частота тромбозов выше у тех больных, у которых гиперпродукция аФЛ сочетается с гипертриглицеридемией<sup>116</sup>. У больных СКВ и первичным АФС увеличение уровня в сыворотке аФЛ ассоциируется со снижением ХС, ХС-ЛВП и апо А1, а также увеличением Лп(а) в сыворотке<sup>59</sup>. У больных СКВ, особенно на фоне гиперпродукции аФЛ и увеличения Лп(а), наблюдается ослабление фибринолитической активности крови<sup>117</sup>, часто сочетающееся с увеличением концентрации ингибитора активатора плазминогена<sup>59, 118</sup>. По нашим данным, при СКВ синтез аФЛ коррелирует с увеличением концентрации антигена фактора Виллебранда<sup>119</sup>. Известно, что увеличение концентрации ингибитора активатора плазминогена и фактора Виллебранда

(а также фибриногена) являются факторами риска атеротромбоза в популяции.

### **Роль $\alpha\beta_2$ -ГП-І и антител к оЛНП (анти-оЛНП)**

В настоящее время получены данные, свидетельствующие как об "атерогенных", так и "антиатерогенных" свойствах  $\beta_2$ -ГП-І при АФС. По данным экспериментальных исследований, иммунизация мышей с дефицитом ЛНП-рецепторов и мышей без гена аполипопротеина Е (knockou) путем введения  $\beta_2$ -ГП-І приводит к развитию выраженного раннего атеросклеротического поражения сосудов<sup>120, 121</sup>. Кроме того, адаптивный перенос лимфоидных клеток (спленоцитов и клеток лимфатических узлов) от мышей, премированных  $\beta_2$ -ГП-І, ЛНП-дефицитным мышам, приводил к развитию жировых пятен в сосудистой стенке у мышей-реципиентов<sup>122</sup>. Характерной особенностью этих лимфоидных клеток была выраженная пролиферация при стимуляции  $\beta_2$ -ГП-І и синтез ИФН- $\gamma$ , обладающего провоспалительной и проатерогенной активностью (глава 5). Представляет также интерес тот факт, что введение  $\beta_2$ -ГП-І ЛНП-дефицитным мышам в "толерогенном" режиме снижало интенсивность развития атеросклероза на фоне кормления пищей с высоким содержанием жира, что, вероятно, было связано с усилением синтеза "антиатеросклеротических" цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-10. Морфологическое исследование атеросклеротической бляшки человека позволило обнаружить отложение  $\beta_2$ -ГП-І в субэндотелии вблизи инфильтратов, состоящих из CD4+Т-лимфоцитов<sup>123</sup>. Эти данные позволяют предположить, что  $\beta_2$ -ГП-І является одним из потенциальных "проатерогенных" антигенов, индуцирующих развитие Th1-зависимого Т-клеточного иммунного ответа<sup>124</sup>.

Как уже отмечалось, важную роль в патогенезе атеросклероза играет перекисное окисление ЛНП (глава 6); а увеличение уровня анти-оЛНП связано с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, прогрессированием атеросклероза каротидных артерий и развитием ИМ.

Примечательно, что поверхностная конфигурация оЛНП, включающая апо В и монослой, состоящий из ФЛ и ХС, во многом напоминает "антигенный эпитоп", с которым взаимодействуют аФЛ, образующиеся

в процессе взаимодействия анионных ФЛ и  $\beta_2$ -ГП-I. а-оЛНП часто присутствуют в сыворотках больных СКВ, содержащих аФЛ<sup>125-132</sup>, причем аФЛ обладают способностью перекрестно реагировать с оЛНП<sup>127, 128</sup>. АФЛ и моноклональные анти-оЛНП перекрестно реагируют с окисленным кардиолипином<sup>120</sup>. По данным S. Horkko и соавт.<sup>131</sup>, в сыворотке больных с АФС аКЛ реагируют с комплексом, состоящим из окисленного КЛ и  $\beta_2$ -ГП-I.

О важной роли выработки антител против оЛНП свидетельствуют данные экспериментальных исследований на мышах линии (NZWXBXSБ)F1 (модель СКВ), у которых спонтанно развивается окклюзионное поражение коронарных артерий, а в сыворотке обнаруживаются как аФЛ, так и анти-оЛНП<sup>133</sup>. При этом моноклональные  $\beta_2$ -ГП-I-зависимые антитела, полученные при гибридизации селезеночных клеток (NZBХВXSБ)F1, обладают способностью перекрестно реагировать с оЛНП, в то время как моноклональные  $\beta_2$ -ГП-I-независимые аФЛ не распознают оЛНП. Примечательно, что сам  $\beta_2$ -ГП-I частично ингибирует захват и протеолитическое расщепление оЛНП макрофагами и таким образом обладает определенной антиатерогенной активностью. В присутствии моноклональных антител к  $\beta_2$ -ГП-I захват оЛНП макрофагами существенно усиливается<sup>134</sup>. При этом установлено, что основным лигандом, отвечающим за связывание  $\beta_2$ -ГП-I и оЛНП, является 7-кетохолестерин-9-карбоксинаноат (oxLig-1). По данным K. Kobayashi и соавт.<sup>135</sup>, в сыворотке больных АФС оЛНП образует стабильный, недиссоциирующий комплекс с  $\beta_2$ -ГП-I, причем образование этого комплекса и синтез антител к нему коррелируют с развитием артериального тромбоза. Ранее высокое содержание аФЛ в ЦИК, выделенных из сыворотки больных АФС, обнаружили L. Arfos и K. Lefvert<sup>136</sup>.

В недавних исследованиях показано, что основным компонентом, определяющим антигенные свойства оЛНП, является лизофосфатидилхолин (ЛФХ), который обнаруживают в атеросклеротических бляшках<sup>137</sup>. При СКВ наблюдается увеличение уровня как анти-оЛНП, так и анти-ЛФХ<sup>138</sup>. Несомненное значение имеет и то, что ЛФХ образуется в процессе ферментного гидролиза фосфатидилхолина (основной липидный

компонент биомембран) фосфолипазой  $A_2$ <sup>139</sup>, увеличение активности которой наблюдается при СКВ<sup>140</sup>.

### **Антитела к другим липопротеинам**

Одной из мишеней действия аФЛ является апо А1. Напомним, что апо А1 — основной белковый компонент ЛВП, который выполняет функцию акцептора ХС из моноцитов периферической крови и обладает антиатерогенными свойствами<sup>141</sup>. Снижение уровня апо А1 ассоциируется с риском атеросклеротического поражения сосудов. Примечательно, что апоА-1 обладает и противовоспалительной активностью, угнетая контактную активацию моноцитов при их взаимодействии с Т-лимфоцитами<sup>142</sup>. Установлено, что аФЛ обладают способностью перекрестно реагировать с апо А1, а в сыворотке больных СКВ<sup>143-145</sup> и первичным АФС<sup>146</sup> присутствуют антитела, реагирующие с апо А1.

Кроме того, имеются данные о том, что в сыворотке больных СКВ и АФС можно найти антитела к антиатерогенному фосфолипиду — ЛВП, компонентом которого и является апо А1<sup>146</sup>.

Почти у половины (47%) из 105 пациентов с СКВ были обнаружены антитела, реагирующие с липопротеинлипазой (анти-ЛПЛ)<sup>147</sup>. При этом отмечена корреляция между уровнем анти-ЛПЛ и дислипидемией, проявляющейся в увеличении ОХС ( $p=0,0192$ ), ТГ ( $p=0,0001$ ), апоВ ( $p=0,001$ ), апоЕ ( $p=0,002$ ). Предполагается, что анти-ЛПЛ обладают способностью ингибировать активность и/или усиливать деградацию фермента.

По данным F.I. Ромеги и соавт.<sup>148</sup>, при исследовании сыворотки 104 пациентов СКВ у 38 (37%) были обнаружены антитела к модифицированному малоновым альдегидом ЛП (а). Титр этих антител не коррелировал с концентрацией ЛП(а) в сыворотке и был достоверно связан с анти-оЛНП, но не с аКЛ и анти- $\beta_2$ -ГП-I.

### **Окислительный стресс**

Поскольку аФЛ реагируют с ФЛ, подвергнувшимися окислительной модификации, окислительный стресс может быть одним из важных механизмов атерогенеза при АФС<sup>149, 150</sup>. Одним из лабораторных маркеров

окислительного стресса является увеличение концентрации изопростанов в моче. Напомним, что изопростаны представляют собой серию простагландинподобных токсичных соединений, образующихся в результате неферментативного свободнорадикального окисления арахидоновой кислоты. Из-за структурного сходства с простагландином  $F_{2\alpha}$  эти соединения обозначают как  $F_2$ -изопростаны. Наиболее часто для характеристики выраженности окислительного стресса проводится определение 8-изопростагландина  $F_{2\alpha}$ .

Усиление перекисного окисления липидов выявлено при первичном и вторичном АФС многими исследователями<sup>151-158</sup> и коррелирует с рядом биохимических маркеров, отражающих тенденцию к гиперкоагуляции. По данным D. Pratico и соавт.<sup>156</sup>, у аФЛ-позитивных пациентов наблюдается существенное увеличение уровня изопростана- $F_{2\alpha}$ -III, изопростана- $F_{2\alpha}$ -IV и фрагмента протромбина  $F_2+1$  ( $p=0,0001$  во всех случаях). При этом отмечена корреляция между концентрацией фрагмента протромбина  $F_2+1$  изопростаном- $F_{2\alpha}$ -III ( $p=0,017$ ) и изопростаном- $F_{2\alpha}$ -IV ( $p=0,08$ ). Имеются данные о более существенном увеличении концентрации продуктов перекисного окисления липидов у больных СКВ с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе по сравнению с пациентами без этих осложнений<sup>55</sup>.

Особый интерес представляет исследование параоксаназы (ПОН) — фермента, обладающего антиоксидантной активностью, циркулирующего в плазме в ассоциации с ЛВП. Основной функцией ПОН является предотвращение окисления ЛНП, что и определяет антиоксидантный и в целом антиатерогенный эффекты ЛВП<sup>159</sup>. Увеличение уровня аФЛ нередко ассоциируется со снижением активности ПОН<sup>160, 161</sup>. Особый интерес представляют данные J. Alves и соавт.<sup>161</sup>, которые обнаружили, что при СКВ снижение активности ПОН коррелирует с увеличением титров анти-ЛВП ( $p=-0,48$ ,  $p=0,005$ ), а при первичном АФС — с уровнем IgG аКЛ и IgG и IgM анти- $\beta_2$ -ГП-I. Кроме того, при СКВ увеличение титров анти-ЛВП коррелирует с общей антиоксидантной активностью ( $r=-0,4$ ,  $p<0,02$ ). Связи между активностью ПОН и титрами аПТ не обнаружено. Эти данные позволяют предположить, что снижение ПОН может быть связано с

синтезом анти-ЛВП. По данным М. Lambert и соавт.<sup>162</sup>, которые исследовали генетический полиморфизм ПОН (Gln<sup>192</sup> Arg) у 44 пациентов (31 с АФС и 13 — позитивных по аФЛ, но без тромбоза) и 42 здоровых лиц, синтез аФЛ ассоциируется с "атерогенным" генотипом R/R ПОН.

Совсем недавно J. Alves и соавт.<sup>163</sup> на модели экспериментального АФС, индуцированного аФЛ человека или моноклональными а $\beta_2$ -ГП-I, обнаружили снижение активности ПОН, коррелирующее с увеличением титров аКЛ, а также уровнем пероксинитрита и супероксидных радикалов. Интересно, что у мышей с экспериментальным АФС наблюдалось снижение синтеза NO и экспрессии iNOS, что несколько отличается от полученных нами и другими исследователями данных об увеличении концентрации нитратов и экспрессии iNOS в культуре ЭК при инкубации с аФЛ. Эти данные представляют новое патогенетическое обоснование взаимосвязи между синтезом аФЛ, окислительным стрессом и развитием атеросклероза. Однако истинная роль оксида азота в развитии тромбоза и атеросклероза может быть связана с различными патогенетическими механизмами и требует дальнейшего изучения.

### Ко-стимуляция

Взаимодействие CD40/СВ40-лиганд играет важную роль в патогенезе атеросклероза (*глава 6*), а при СКВ — в регуляции синтеза "патогенных" аутоантител<sup>164</sup>. Примечательно, что моноклональные антитела к CD40 не только подавляют прогрессирование иммунопатологического процесса у мышей с волчаночно-подобным заболеванием<sup>165</sup> и при СКВ у человека<sup>166</sup>, но и развитие атеросклероза у генетически чувствительных линий мышей. Предполагается, что персистирующая активация системы CD40-CD40-лиганда может способствовать развитию атеротромбоза при СКВ<sup>27</sup>. При СКВ наблюдается корреляция между уровнем рCD40-лиганда, концентрацией анти-ДНК и активностью заболевания<sup>167</sup>. Однако связь между клиническими и/или инструментальными маркерами атеросклероза и сывороточным уровнем рCD40-лиганда при СКВ не изучалась.

## Фактор некроза опухоли- $\alpha$

В настоящее время активно изучается роль ФНО- $\alpha$  в иммунопатогенезе СКВ (рисунк 12.1)<sup>168</sup>. Наши результаты<sup>169, 170</sup> и данные других авторов<sup>171-174</sup> свидетельствуют о том, что при СКВ увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  (рФНО-Р) в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания. Недавно появились сообщения об увеличении уровня ФНО- $\alpha$  при АФС<sup>175</sup>. Интересно, что развитие артериального тромбоза и акушерской патологии ассоциировалось с носительством TNFA-308\*А генотипа (ОР=3,7,  $p=0,007$  и ОР=3,95,  $p=0,01$  соответственно)<sup>175</sup>. По нашим данным, при СКВ с АФС средний уровень ФНО- $\alpha$  был достоверно выше, чем при СКВ без АФС ( $p<0,05$ )<sup>170</sup>. По данным группы J. Frostegard<sup>176</sup>, у больных СКВ с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе уровень ФНО- $\alpha$  и растворимых (р) ФНО-Р55 и рФНО-Р75 достоверно выше, чем у больных СКВ без сердечно-сосудистых осложнений ( $p=0,009$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  соответственно). При этом у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями уровень ФНО- $\alpha$  коррелировал с уров-

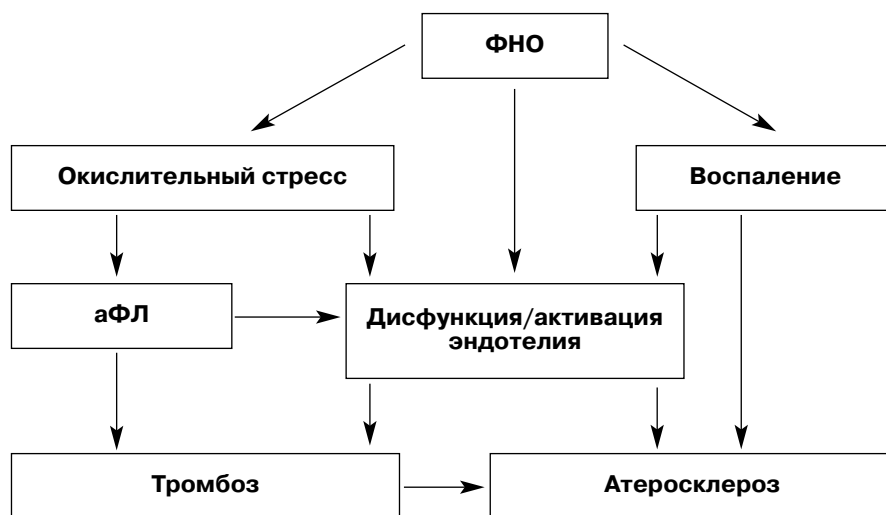


Рис. 12.1. Роль ФНО в развитии атеротромбоза при СКВ

нем ТГ ( $r=0,57$ ,  $p<0,002$ ), ЛОНП-ТГ ( $r=0,54$ ,  $p=0,004$ ) и ЛОПН-ХС ( $r=0,58$ ,  $p=0,02$ ). Сходные данные о связи между увеличением концентрации ФНО- $\alpha$  и развитием сердечно-сосудистых осложнений при СКВ получены G.Z. Fei и соавт.<sup>177</sup>. Примечательно, что развитие сердечно-сосудистых осложнений ассоциировалось также со снижением соотношения ИЛ-10 ("антиатерогенный" цитокин) и ФНО- $\alpha$ . Также у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями чаще, чем в популяции, выявляли АА генотип ИЛ-10, связанный с более низким синтезом ИЛ-10.

Таким образом, развитие атеротромбоза при СКВ тесно связано с нарушениями в системе иммунитета, составляющими основу патогенеза этих болезней<sup>178</sup>. Дальнейшее изучение этой проблемы может иметь не только важное теоретическое, но и большое практическое значение, связанное с разработкой новых подходов к профилактике этих осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Trager J, Ward MM. Mortality and cause of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 345–351.
2. Estes D, Christian CL: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50: 85–95.
3. Dubois EL, Wierzbowski M, Cox MB, et al. Duration and death in systemic lupus erythematosus: an analysis of 249 cases. *JAMA* 1974; 227: 1399–1402.
4. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976, 60: 221–225.
5. Wallace DJ, Podell T, Weiner J, et al. Systemic lupus erythematosus-survival patterns: experience with 609 patients. *JAMA* 1981; 245: 934–938.
6. Swaak AJG, Nossent JC, Bronsveld W, et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 447–454.
7. Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, et al. Survival of Chilean patient with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994, 24: 1–11.
8. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus: negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 37–48.
9. Breban M, Meyer O, Bourgeois P, et al. The actual survival rate in systemic lupus erythematosus: study of a 1976 cohort. *Clin Rheumatol* 1991; 10: 283–288.
10. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, et al. SLE: a rheumatological view: analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. *Q J Med* 1990; 74: 319–330.
11. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259–1264.



12. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 75–80.
13. Gripenberg M, Helve T. Outcome of systemic lupus erythematosus: a study of 66 patients over 7 years with special reference to the predictive value of anti-DNA antibody determinations. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 104–109.
14. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicine* 1999; 78: 167–175.
15. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus: patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 274–283.
16. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1492–1499.
17. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 55–64.
18. Gudmundsson S, Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984: A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol* 1990; 17: 1162–1167.
19. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, et al. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 685–691.
20. Насонов ЕЛ, Карнов ЮА, Алекберова ЗС и соавт. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты. *Терапевт. архив* 1993; 11: 80–86.
21. Насонов ЕЛ. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. *Терапевт. архив*, 1998; 9: 92–95.
22. Насонов ЕЛ. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003; 7: 6–10.
23. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the John Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventing practices. *Medicine* 1992; 71: 291–302.
24. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39: 238–244.
25. Aronov C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 166–169.
26. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408–415.
27. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology* 2000; 39: 353–359.
28. Salmon JE, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patients management. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 341–344.
29. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Amer* 2000; 26: 257–278.
30. Manzi S, Wasco MCM. Inflammation-mediated rheumatic disease and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 321–325.
31. Urowitz M, Gladman D, Bruce I. Atherosclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 2: 19–23.
32. Jimenez S, Ramos-Cassals M, Cervera R, et al. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: clinical relevance In. *Atherosclerosis and autoimmunity* Ed. Y Schoenfeld, D. Harats, G Wick. Elsevier 2001: 255–265.
33. Thomas GN, Tam LS, Tomlinson B, Li EK. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a review of the cause and possible prevention. *HKMJ* 2002; 8: 26–32.
34. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976, 60: 221–225.
35. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 2003; 349: 2399–2406.
36. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in sys-

- temic lupus erythematosus. New Engl J Med* 2003; 349: 2407—2415.
37. Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus: prospective study in 100 patients. *Angiology* 1985; 36: 431—441.
38. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14; S13: 223—226
39. Jonsson H, Nived O, Sturfteit G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989; 42: 338—346.
40. Petri M, Perez-Guthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factor for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513—519.
41. Heart-Holmes M, Baethege BA, Brooadwell L, Wolf RE. Dietary treatment of hyperlipidemia in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 450—454.
42. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338—346.
43. Petri M. Cardiovascular morbidity in the Hopkins Lupus Cohort. In: *Atherosclerosis and autoimmunity* Ed. Y Schoenfeld, D Harats, G Wick. Elsevier 2001; 249—254.
44. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hyperlipidemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2137—2143.
45. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3159—3167.
46. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1071—1077.
47. Etinger WH, Goldberg MD, Applebaum-Bowdwn D, Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med* 1987; 83: 503—508.
48. Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 1261—1267.
49. Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 859—863.
50. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 533—539.
51. Алекберова ЗС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Озерова ИИ, Перова НВ. Липид-белковые системы транспорта холестерина у больных системной красной волчанкой в зависимости от антифосфолипидного синдрома. *Терапевт. архив*, 1999; 5: 34—38.
52. Formiga F, Meco JF, Pinto X, et al. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients *Lupus* 2001; 10: 359—363.
53. Borba E, Bonfa E, Vinagre CGC, et al. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1033—1040.
54. Eder HA, Gidez LI. The clinical significance of the plasma high density lipoproteins. *Med Clin N Amer* 1982; 66: 431—440.
55. Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, et al. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus — evidence of increased oxidative stress and dislipidaemia. *Rheumatology* 2003; 42: 758—762.
56. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001; 104: 1887—1893.
57. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082—1085.
58. Petri M, Miller J, Ebert RF. Lipoprotein a (Lp[a]) is predictive of myocardial infarction in SLE. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (Suppl 9): S220.
59. Leandro MI, Atsumi T, Khamashta M, et al. High plasma levels of lipoprotein(a) in patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (Suppl): 96 (abst.)
60. Yamazaki M, Asakura H, Jokaji H, et al. Plasma levels of lipoprotein (a) are elevated in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Thromb Haemost* 1994; 71: 424—427.

61. Petri M. *Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins lupus cohort perspective.* *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 191—193.
62. Попкова ТВ, Покровский СН, Алекберова ЗС, Фомичева ОА, Александрова ЕН, Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Липопротеин (а) при системной красной волчанке. *Клин. медицина*, 1998; 1: 21—24.
63. Font J, Ramos-Casals, Cervera R, et al. *Cardiovascular risk factors and long-term outcome of lupus nephritis.* *Q J Med* 2001; 94: 19—26.
64. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. *The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment.* *Q J Med* 1999; 92: 211—218.
65. Falaschi F, Ravelli A, Martignon A, et al. *Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Rheum* 2001; 43: 1405—1409.
66. Kannell WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study.* *J Am Med Assoc* 1987; 258: 1183—1186.
67. Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, et al. *Contribution of traditional risk factor to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus.* *J Rheumatol* 1999; 26: 363—368.
68. Esdale JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. *Traditional Framingham Risk factor fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331—2337.
69. Font J, Jimenez S, Garcia-Criado A, et al. *Atherosclerosis in SLE is associated with cumulative disease damage but not with traditional vascular risk factors.* *ACR* 2002; 42 (abst).
70. Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, et al. *Exercise echocardiography is an accurate and cost-effective technique for detection of coronary artery disease in women.* *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 335—341.
71. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. *Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women.* *Am J Cardiol* 1999; 83: 660—666.
72. Hosenpud JD, Montanaro A, Hart MV: *Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus.* *Am J Med* 1984, 77: 286—292.
73. Shome GP, Sakauchi M, Yamane K. *Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus. A retrospective study of 65 patients treated with prednisolone.* *Jpn J Med* 1989; 28: 599—603.
74. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. *A study of myocardial perfusion abnormalities in women with SLE.* *J Rheumatol* 1998; 25(Suppl 52): 72.
75. Самойленко ЛЕ, Фомичева ОА, Насонов ЕЛ и соавт. *Состояние микроциркуляции миокарда у больных системной красной волчанкой.* *Терапевт. архив*, 2001; 5: 29—31.
76. Berman DS, Kiat H, Freidman JD. *Separate acquisition rest thallium—201/technetium—99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study.* *J Am Coll Cardiol* 1993, 22:1455—1464.
77. San S-S, Shiau Y-X, Tsai S-C, et al. *The role of technetium—99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) in the detection of cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus patients with non-specific chest complaints.* *Rheumatology* 2001; 40: 1106—1111.
78. Schillaci O, Lagana B, Danieli R, et al. *Technetium—99m sestamibi single photon-emission tomography defects subclinical myocardial perfusion abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus.* *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 713—717.
79. Taquet A, Bonithon-Knopp C, Simon A, et al. *Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity is asymptomatic middle-aged women.* *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 298—306.
80. Seilzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, et al. *Vasculat stiffness in women with systemic lupus erythematosus.* *Hypertension* 2001; 37: 1075—1082.
81. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, et al. *Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults.* *Circulation* 1999; 2633—2638.
82. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. *ACC/AHA expert consensus document on electron-beam computed tomography for the*

diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126–140.

83. Park R, Detrano R, Xiang M, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium score and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation* 2002; 10: 2073–2089.

84. Sherer Y, Shemesh J, Tenenbaum A, et al. Coronary calcium and anti-cardiolipin antibody are elevated in patients with typical chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86:1306–1311.

85. Scalzi LV, VonFeldt JM. Electron Beam computer tomography as a tool to identification asymptomatic coronary atherosclerosis in SLE patients. *ACR 64th Annual Scientific Meeting* 2000; 33(abst).

86. Turner ELS, Oeser A, Asunuma Y, et al. Premature coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus is not related in disease activity or corticosteroid therapy. *ACR 66th Annual Scientific Meeting, October 24–29, 2002*; 36 (abst).

87. Petri M. Noninvasive test for atherosclerosis in SLE. *ACR 65 th Annual Scientific Meeting, November 10–15, 2001*; 1671 (abst).

88. Petri M. Cardiovascular risk factors and coronary calcification (CC) in systemic lupus erythematosus. *ACR 65 th Annual Scientific Meeting, November 10–15, 2001*; 1409 (abst).

89. Von Velt JM, Eisner ER, Sawaires A. Coronary electron beam computed tomography in 13 patients with systemic lupus erythematosus and two or more cardiovascular risk factors. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 316–321.

90. Manger K, Kukus M, Foster C, et al. Risk factors for coronary-artery calcification in females with systemic lupus erythematosus below of age 50. *ACR 65 th Annual Scientific Meeting November 10–15, 2001*; 1408 (abst).

91. Flagg SD, Scalzi LV, van Dyke AL, et al. Homocystein and number of traditional cardiovascular risks predict coronary artery calcification in SLE. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting October 24–28, 2003*; 887 (abst).

92. Petri M, Kiani AN. Coronary calcium in SLE is due to inflammation, not lipid. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting October 24–28, 2003*; 889 (abst).

93. Lima DSN, Sato EI, Lima VC, et al. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 292–297.

94. De Leeuw K, Freire B, Smith AJ, et al. Premature atherosclerosis and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *ACR 66th Annual Scientific Meeting October 25–29, 2002*; 44 (abst).

95. Rajagopalan S, Somers E, Brook R, et al. Abnormal endothelial function in females with lupus correlates with circulating apoptotic endothelial cells. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting October 24–28, 2003*; 897 (abst).

96. Mancini J. Carotid intima-media thickness as a measure of vascular target organ damage. *Curr Hypertension Reports* 2000; 2: 71–77.

97. O'Leary DH, Polak JF, Kronman RA, et al. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New Engl J Med* 1999; 340: 14–22.

98. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437.

99. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 51–60.

100. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 87: 663–666.

101. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos PG, Ioannidis JPA, et al. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology* 2003; 42: 645–651.

102. Medina G, Casaos D, Jata LJ, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 607–610.

103. Ames PRL, Margarita A, Delgado Alves J, et al. Anticardiolipin antibodies and plasma homocysteine levels independently predict intima media thickness of carotid artery in subject with

*idiopathic antiphospholipid syndrome. Lupus* 2002; 11: 208–214.

104. Roman MJ, Shanker B-A, Loschin M, et al. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and time dependency. *Arthritis Rheum* 2002; (Suppl): 57, 40 (abst).

105. Font J, Jimenez S, Garcia-Criado A, et al. Atherosclerosis in SLE is associated with accumulative disease damage but not with traditional vascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2002; (Suppl.): 58 (42 abst).

106. Romero-Diaz J, Barragan-Campos H, Romero C, et al. Atherosclerotic vascular disease in systemic lupus erythematosus (SLE). Yearly progression of the carotid intima-media thickness in the inception cohort. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting October 24–28, 2003*; 896 (abst).

107. Theodoridou A, Bento L, Q'Cruz DP, et al. Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus; a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1199–1203.

108. Sella EM, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3168–3175.

109. Atar S, Jean DS, Siegel RJ. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003; 89: 161–164.

110. Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to bedside — emerging clinical and cellular concept. *Heart* 2003; 89: 801–805.

111. Novard GM, Griffin BP. Calcific aortic stenosis: another face of atherosclerosis. *Clev Clin J* 2003; 70: 471–478.

112. Molad Y, Levin-Laina N, Vaturi M, et al. Increased prevalence of heart valve calcification in patients with systemic lupus erythematosus: a window to premature atherosclerotic vascular morbidity. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting October 24–28, 2003*; 895 (abst).

113. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, et al. Plasma homocystein as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996; 348: 1120–1124.

114. Tam L-S, Fan B, Li EK, et al. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1479–1484.

115. Kabakov AE, Tertov VV, Saenko VA, et al. The atherogenic effect of lupus sera systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulated the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 214–220.

116. Garrido JA, Peromingo JAD, Sesma P, Pia G. More about the link between thrombosis and atherosclerosis in autoimmune disease: triglycerides and risk for thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1994; 21: 2394.

117. Jurado M, Paramo JA, Gutierrez-Pimentel M, et al. Fibrinolytic potential and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue disorders. *Thromb Haemost* 1992; 68: 516–520.

118. Yamazaki M, Asakura H, Jokaji H, et al. Plasma levels of lipoprotein (a) are elevated in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Thromb Haemost* 1994; 71: 424–427.

119. Nassonov E, Baranov A, Kovaliov V. Von Willebrand factor antigen and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (Suppl 11): 97 (abst).

120. George J, Harats D, Shoenfeld Y, et al. Induction of early atherosclerosis in LDL receptor deficient mice immunized with beta 2 glycoprotein I. *Circulation* 1998; 15: 1108–1115.

121. Afek A, George J, Shoenfeld Y, et al. Enhanced atherosclerosis in apoE deficient mice by immunization with  $\beta_2$ -glycoprotein I. *Pathobiology* 1999; 67: 19–25.

122. George J, Harats D, Gilburd B, et al. Adoptive transfer of  $\beta_2$ -glycoprotein I-reactive lymphocytes enhanced early atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *Circulation* 2000; 102: 1822–1827.

123. George J, Harats D, Gilburd B, et al. Immunolocalisation of  $\beta_2$ -glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression. *Circulation* 1999; 99: 2227–2230.

124. Harats D, George J.  $\beta_2$ -glycoprotein I and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*; 2001; 12: 543–546.
125. Aho K, Vaarala O, Tenkanen L, et al. Antibodies binding to anionic phospholipids but not to oxidized low-density lipoprotein are associated with thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 499–506.
126. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, et al. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL) in 107 patients with antiphospholipid syndrome.(APS). *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Suppl.): 96.
127. Vaarala O, Alfthan G, Jauhainen M, Leirisalo-Repo M, et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 341: 923–925.
128. Vaarala O, Puurunen M, Lukka M, et al. Affinity-purified cardiolipin-binding antibodies show heterogeneity in their binding to oxidised low-density lipoprotein. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 269–274.
129. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Ефремов ЕЕ, и соавт. Антитела к окисленному липопротеину низкой плотности при системной красной волчанке: связь с антителами к фосфолипидам. *Клин. медицина*, 1997; 9: 49–52.
130. Romero FI, Amengual O, Atsumi T, et al. Arterial disease in lupus and secondary antiphospholipid syndrome: association with anti- $\beta_2$  glycoprotein I antibodies but not with antibodies against oxidized low-density lipoprotein. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 883–888.
131. Horkko S, Miller E, Dudl E, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. Recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996; 98: 818–823.
132. Horkko S, Olee T, Mo L, et al. Anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid antibody syndrome recognize epitope in both  $\beta_2$ -glycoprotein I and oxidized low density lipoprotein *Circulation* 2001; 103: 941–946.
133. Mizutani H, Kurata Y, Kosugi S, et al. Monoclonal anticardiolipin autoantibodies established from the (New Zeland WhiteXBXSb)F1 mouse model of antiphospholipid syndrome cross-react with oxidized low-density lipoprotein. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 1382–1388.
134. Matsuura E, Kobayashi K, Kasahara J, et al. Oxidized autoantigens in atherosclerosis. In. *Atherosclerosis and autoimmunity* Ed. Y Schoenfeld, D. Harats, G Wick. Elsevier 2001; 143–150.
135. Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, et al. Circulating oxidized low density lipoproteins forms complexes with  $\beta_2$ -glycoprotein I: implications as an atherogenic autoantigen. *JLR* 2003; M200329—LR200.
136. Arfos L, Lefvert AK. Enrichment of antibodies against phospholipid in circulating immune complex (CIC) in the anti-phospholipid syndrome (APLS), *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 47–51.
137. Wu R, Huang YH, Elinder LS, Frostegard J. Lysophosphatidylcholine is involved in the antigenicity of oxidized LDL. *Ather Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 626–630.
138. Wu R, Svennungsson E, Gunnatsson I, et al. Antibodies against lysophosphatidylcholine and oxidase LDL in patients with SLE. *Lupus* 1999; 8: 142–150.
139. Elinder LS, Dumitresku A, Larson P, et al. Expression of phospholipase A<sub>2</sub> isoforms in human normal and atherosclerotic arterial wall. *Arter Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2257–2263.
140. Pruzanski W, Goulding NJ, Flower RJ, et al. Circulating group II phospholipase A<sub>2</sub> activity and antilipocortin antibodies in systemic lupus erythematosus. Correlative study with disease activity. *J Rheumatol* 1994; 21: 252–257.
141. Forte TM, McCall MR. The role of apolipoprotein AI-containing lipoproteins in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 354–364.
142. Hyka N, Dayer JM, Modoux C, et al. Apolipoprotein A-I inhibits the production of Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 2001; 97: 2381–2389.
143. Merril JT, Weinstein A, Dinu A, et al. Antibodies to apolipoprotein AI in lupus population: cross-reactivity with anti-beta2 glycoprotein

tein-1. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Suppl): 93 (abst).

144. Dinu AR, Merrill JT, Shen C, et al. Frequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in patients with SLE. *Lupus* 1998; 7: 355–380.

145. Abe H, Tsuboi N, Suzuki S, et al. Anti-apolipoprotein A-I antibody: characterization of monoclonal autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 2001; 28: 990–995.

146. Alves JD, Kumar S, Isenberg DA. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2003; 42: 893–899.

147. Reichlin M, Fesmire J, Quintero-Del-Rio AI, et al. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dislipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2957–2963.

148. Romero FI, Atsumi T, Tinahones FJ, et al. Autoantibodies against malondialdehyde-modified lipoprotein(a) in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2606–2611.

149. Ames PRJ. Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying "membrane stress syndrome" hypothesis. *Lupus* 1994; 3: 371–377.

150. Violi F, Micheletta F, Iuliano L. Oxidant stress in SLE patients: relationship to atherosclerosis. In *Atherosclerosis and autoimmunity*. Ed Y. Shoenfeld, D. Harrats and G. Wick. Elsevier. 2001; 273–278.

151. Ames PRL, Alves J, Murat L, et al. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and allied conditions with vascular involvement. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 529–534.

152. Ferro D, Pittoni V, Quintarelli C, et al. Coexistence of antiphospholipid antibodies and endothelial perturbations in systemic lupus erythematosus with ongoing prothrombotic state. *Circulation* 1997; 95: 1425–1432.

153. Iuliano L, Practico D, Ferro D, et al. Enhanced lipid peroxidation in patients positive for aPL. *Blood* 1997; 90: 3931–3995.

154. Ames PRJ, Nourooz-Zadeh J, Tomasino C, et al. "Oxidative stress" in primary antiphos-

pholipid syndrome. *Thrombosis Haemostasis* 1998; 79: 447–449.

155. Ames PR, Alves J, Murat I, Isenberg DA, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and allied conditions with vascular involvement. *Rheumatology (Oxford)* Jun 1999; 38 (6): 529–34.

156. Practico D, Ferro D, Iuliano L, et al. Ongoing prothrombotic state in patients with antiphospholipid antibodies: a role for increased lipid peroxidation. *Blood* 1999; 93: 3401–3407.

157. Martinuzzo ME, Forastiero RR, Kordich L, Carreras LO. Increased lipid peroxidation correlates with platelet activation but not with marker of endothelial cell and blood coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 2001; 114: 845–851.

158. Ames PRJ, Tomasino C, Alves J, et al. Antioxidant susceptibility of pathogenic pathway in subjects with antiphospholipid antibodies: a pilot study. *Lupus* 2000; 9: 688–659.

159. Durrington PN, Mackness B, Mackness NI. Paraoxanase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473–480.

160. Lambert M, Boullier A, Hachulla E, et al. Paraoxanase activity is dramatically decreased in patients positive for anticardiolipin antibodies. *Lupus* 2000; 9: 299–300.

161. Alves JD, Ames PJR, Donohue S, et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxanase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 2686–2694.

162. Lambert M, Helbecque N, Martin F, et al. Evidence of paraoxanase polymorphism (Gln192 Arg) in patients with antiphospholipid syndrome. *ACR 66th Annual Scientific Meeting* October 25–29, 2002; 539 (abst).

163. Alves JD, Mason L, Ames PRL, et al. Anticardiolipin antibodies are associated with decreased plasma nitric oxide and paraoxanase activity in a murine model of antiphospholipid syndrome. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting* October 24–28, 2003; 334 (abst).

164. Reiser H, Stadelcker MJ. Costimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infectious and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1369–1377.

165. Kalled SL, Cutler AH, Datta SK, Thomas DW. Anti-CD40 ligand antibody treatment of SNF1 mice with established nephritis: preservation of kidney function. *J Immunol* 1998; 160: 2158–2165.
166. Huang W, Sinha J, Newman J, et al. The effect of anti-CD40 ligand antibody on B cells in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1554–1562.
167. Kato K, Santana-Sahagun E, Rassenti LZ, et al. The soluble CD40 ligand (sCD154) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1999; 104: 974–955.
168. Aringer M, Smolen JS. Complex cytokine effect in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 172–177.
169. Samsonov MU, Tiltz GP, Nasonov E, Egorova O, Balabanova RM, Nasonov, Wachter H, Fuchs D. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 29–32.
170. Бородин АГ, Баранов АА, Клюквина НГ, Абайтова НЕ, Насонов ЕЛ. Клинико-тогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа при системной красной волчанке. *Терапевт. архив*, 2002; 5: 32–35.
171. Maury CP, Teppo AM. Tumor necrosis factor in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 146–150.
172. Studnicka-Benke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor paralleled clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatology* 1996; 35: 1067–1074.
173. Gabay C, Cakir N, Moral F, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptor in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic disease and correlate with disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24: 303–308.
174. Aringer M, Feierl E, Steiner G, et al. Increased bioactive TNF in human systemic lupus erythematosus: associations with cell death. *Lupus* 2002; 11: 102–108.
175. Bertolaccini ML, Atsumi T, Lanchbury JS, et al. Plasma tumor necrosis factor alpha level and  $-238^*A$  promoter polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2001; 85: 193–194.
176. Frostegard J, Guozhong F, Jensen-Urstad K, et al. TNF-alfa — a link between inflammation and dyslipoproteinemia in SLE patients with cardiovascular disease. 2002 EULAR Annual Congress of Rheumatology, June 12–14, OP0095 (abst).
177. Fei GZ, Svenungson E, Padyukov L, Frostegard J. The functional role of  $-1087$  IL10 polymorphism in the development of atherosclerosis in female SLE patients. ACR 66th Annual Scientific Meeting October 25–29, 2002; 6 (abst).
178. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *New Engl J Med* 2003; 349: 2379–2380.



## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ: ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Профилактика и лечение АФС — сложная и недостаточно разработанная проблема. Это объясняется неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе АФС, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать риск повторных тромбозов. В настоящее время не существует общепринятых международных стандартов лечения пациентов с различными формами АФС, а предлагаемые рекомендации основаны главным образом на результатах открытых испытаний лекарственных препаратов или ретроспективного анализа исходов заболевания<sup>1-11</sup>. Кроме того, недостаточно изучены подходы к профилактике и лечению ускоренного атеросклероза, патогенетически связанного с синтезом аФЛ (глава 5)<sup>11-13</sup>.

### Общие рекомендации

В основе терапии пациентов с АФС (как и с другими тромбофилиями) лежит использование антикоагулянтов (антагонисты витамина К, гепарин), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота). В зависимости от клинико-лабораторных особенностей АФС условно выделяют несколько

групп пациентов, для которых требуются разные подходы к лечению (таблица 13.1).

**Таблица 13.1 Общие рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у пациентов с аФЛ<sup>2,7</sup>**

Группы пациентов	Рекомендации
Без клинических признаков АФС, но с высоким уровнем аФЛ • Без факторов риска  • С факторами риска	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (<100 мг/сут) ± гидроксихлорохин (100—200 мг/сут) (при вторичном АФС) Варфарин (МНО<2) ± гидроксихлорохин (100—200 мг/сут)
С венозным тромбозом  С артериальным тромбозом	Варфарин (МНО=2—3) ± гидроксихлорохин (100—200 мг/сут) Варфарин (МНО>3) ± гидроксихлорохин ± ацетилсалициловая кислота в низких дозах (в зависимости от риска рецидивирования тромбозов или кровотечений) (таблица 13.1)
С повторными тромбозами	Варфарин (МНО>3) ± гидроксихлорохин ± низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
С акушерской патологией	См. таблицу 13.11

Для АФС характерен высокий риск повторных тромбозов (особенно в течение первых 6 месяцев после отмены непрямых антикоагулянтов)<sup>15-17</sup>. Он значительно выше, чем при идиопатических венозных тромбозах. Полагают, что большинство больных АФС с тромбозами нуждаются в профилактической антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии в течение длительного времени, а иногда и пожизненно<sup>17-19</sup>. Вероятно, исключением являются пациенты со стойкой (в течение нескольких лет) нормализацией уровня аФЛ, не имеющие повторных тромбозов.

Эффективность ГК и цитостатических препаратов при большинстве форм АФС не доказана. Активную иммуносупрессивную терапию следует назначать в первую очередь для подавления активности основного заболевания (например СКВ), которая может провоцировать гиперкоагуляцию у пациентов с АФС и особенно с катастрофическим АФС. Длительная глюкокортикоидная терапия может увеличивать риск повторных тромбозов (например, в результате нарушения липидного обмена), а некоторые цитостатики затрудняют проведение антикоагулянтной терапии.

## Факторы риска и профилактика тромбозов

Одним из спорных вопросов терапии АФС является вопрос о тактике ведения пациентов с положительными результатами определения аФЛ, но без клинических признаков АФС, или больных, имеющих только акушерскую патологию без документированных тромботических осложнений<sup>20</sup>.

Выделяют следующие факторы риска, которые необходимо учитывать при разработке тактики ведения пациентов (таблица 13.2).

**Таблица 13.2. Факторы риска первичных и повторных тромбозов при АФС**<sup>18, 21-24</sup>

Корректируемые	Некорректируемые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пожилой возраст</li> <li>• Артериальная гипертония</li> <li>• Гиперлипидемия</li> <li>• Малоподвижный образ жизни</li> <li>• Курение</li> <li>• Беременность</li> <li>• Прием пероральных контрацептивов</li> <li>• Гормональная заместительная терапия</li> <li>• Активность СКВ</li> <li>• Интеркуррентные инфекции</li> <li>• Хирургические операции</li> <li>• Стресс</li> <li>• Гипергомоцистеинемия</li> <li>• Быстрая отмена антагонистов витамина К</li> <li>• Тромбоцитопения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стойкое увеличение уровня аКЛ класса IgG и ВА (рецидивирование тромбозов более тесно связано с увеличением уровня ВА, чем уровня аКЛ)</li> <li>• Одновременное увеличение уровня аКЛ класса IgG, ВА и <math>\alpha\beta_2</math>-ГП-I</li> <li>• Тромбозы в анамнезе</li> <li>• Поражение клапанов сердца</li> <li>• Атеросклеротическое поражение сосудов</li> <li>• Дефекты факторов свертывания крови               <ul style="list-style-type: none"> <li>— Дефицит антитромбина III</li> <li>— Протромбин 20210A</li> <li>— Мутация фактора V (лейденский фактор V)</li> <li>— Дефицит белка C</li> <li>— Дефицит белка S</li> <li>— Дисфибриногенемия</li> </ul> </li> <li>Другие:               <ul style="list-style-type: none"> <li>— Высокий уровень фактора VIII</li> <li>— Резистентность к активированному белку C при отсутствии лейденской мутации фактора V</li> <li>— Высокий уровень фактора XI</li> <li>— Высокий уровень фактора XI</li> <li>— Высокий уровень TAFI*</li> </ul> </li> </ul>
Одновременное обнаружение нескольких протромботических факторов риска	

\* TAFI — thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

Полагают, что риск первичных и повторных тромбозов при АФС можно снизить путем исключения корректируемых факторов риска, но реальная эффективность этих рекомендаций не известна.

Т.М. Решетняк и соавт. проанализировали факторы риска рецидивов тромбозов у 63 больных СКВ с АФС (n=63) и у 45 пациентов с первичным АФС. В группу сравнения вошли 23 пациента с СКВ без АФС. Выявлена связь между увеличением ИМТ и венозными тромбозами (таблица 13.3).

**Таблица 13.3. Встречаемость корригируемых факторов риска у пациентов с АФС и СКВ без АФС**

Факторы риска	АФС		
	Артериальные тромбозы (n=69)	Венозные тромбозы (n=68)	СКВ (n=36)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ): >25	30 (43,5%)	37* (54,4%)	13 (36,1%)
Курение	13 (18,8%)	13 (19,1%)	5 (13,9%)
• Не более 10 сигарет в сутки	10 (14,5%)	7 (10,3%)	4 (11,1%)
• Более 10 сигарет в сутки	3 (4,3%)	6 (8,7%)	1 (2,8%)
• Бросили более 6 месяцев назад	10 (14,5%)	12 (17,6%)	4 (11,1%)
• Никогда не курили	46 (66,6%)	43 (63,2%)	27 (75,0%)
Физическая активность: ходьба < 5 км/сут	44 (63,8%)	45(66,2%)	19 (52,8%)
>5 км/сут	25 (36,2%)	23 (33,8%)	17 (47,2%)
Хирургические вмешательства и травмы	9 (13,0%)	5 (7,3%)	1 (2,8%)

\*  $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$  при сравнении пациентов с венозными тромбозами и отсутствием тромбозов

Кроме того, выявлена взаимосвязь между развитием тромбозов и приемом ГК. В группе пациентов без тромбозов кумулятивная доза ГК и длительность глюкокортикоидной терапии была достоверно ниже, чем у пациентов с тромбозами (таблица 13.4).

**Таблица 13.4. Связь дозы и длительности приема ГК (n=94) с локализацией тромбозов у пациентов с АФС и СКВ без АФС**

Терапия ГК	АФС		
	Артериальные тромбозы	Венозные тромбозы	СКВ
• Кумулятивная доза, г	26,7±26,50	26,9±26,8	16,0±15,0
• Среднесуточная доза, мг/сут	13,9±7,8	15,2±10,1	20,3±15,8

Терапия ГК	АФС		
	Артериальные тромбозы	Венозные тромбозы	СКВ
• Длительность терапии, месяцев	80,8±75,2*	88,9±81,0*	43,2±55,0
• Пульс-терапия, г (n=69)	5,0±3,4	4,4±3,3	3,2±3,0

\*  $p < 0,05$  по сравнению с группами с артериальными и венозными тромбозами

Эстрогенсодержащие препараты принимали 9 из 105 женщин (8,6%): 2 (10%) из 20 пациенток с СКВ, 6 (10,9%) из 55 пациенток с СКВ и АФС, 1 (3,3%) из 30 женщин с первичным АФС. Связи между приемом эстрогенсодержащих контрацептивов и тромбозами не обнаружено. Таким образом, по нашим данным, избыточная масса тела и прием ГК являются факторами риска венозных тромбозов у больных АФС.

### Ацетилсалициловая кислота

Учитывая определенную связь между повышенными титрами аФЛ и риском развития тромбозов в популяции (*глава 1*), нельзя исключить, что стойкое увеличение уровня аФЛ (даже при отсутствии клинических признаков АФС) является основанием для профилактического назначения низких доз ацетилсалициловой кислоты<sup>17</sup> и особенно оправдано у аФЛ-позитивных пациентов СКВ<sup>25, 26</sup>. Хотя по данным М.А. Khamashta и соавт.<sup>16</sup>, интенсивная антикоагулянтная терапия варфарином более эффективно, чем ацетилсалициловая кислота, предотвращает повторные тромбозы у пациентов с АФС, риск рецидивов тромбозов у пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту, был ниже, чем у больных, не получавших никакого лечения (OR=0,63). Два ретроспективных исследования были посвящены оценке эффективности ацетилсалициловой кислоты<sup>27, 28</sup>. В одном исследовании участвовало 65 женщин с акушерской патологией, связанной с АФС. В течение 8 лет наблюдения тромботические нарушения развились только у 3 (10%) из 31 женщины, получавшей ацетилсалициловую кислоту, и у 20 (59%) из 34 женщин, не получавших этого препарата<sup>27</sup>. В другом исследовании, включавшем 77 пациентов с клиническими признаками АФС или без симптомов, но по-

ложительным анализом на аФЛ, было показано, что прием ацетилсалициловой кислоты был четко связан со снижением частоты тромбозов<sup>28</sup> (см. также таблицу 13.7).

Эффективность аспирина исследовалась нами<sup>29</sup> у 45 больных АФС (20 больных вторичным АФС на фоне СКВ, 25 больных первичным АФС) и у 8 аФЛ-позитивных больных СКВ, не имеющих клинических проявлений АФС. 17 из 25 больных с первичным АФС имели тромбозы различной локализации. Количество эпизодов тромбозов у этих больных составило 54, а среднее время после первого тромбоза — 3 месяца. Среди больных СКВ с АФС тромбозы развились у 11 пациентов (всего 27 эпизодов тромбозов), среднее время после первого тромбоза варьировало от 3 до 5 месяцев. Привычное невынашивание беременности (потери плода 2 и более раз) отмечены у 3 больных первичным АФС, у 5 больных СКВ и АФС и у 2 больных СКВ без АФС.

Непрямые антикоагулянты принимали 14 больных с первичным АФС и 8 больных СКВ в сочетании с АФС. Средняя величина МНО составила  $2,7 \pm 0,7$ , средняя продолжительность приема непрямых антикоагулянтов —  $20,7 \pm 6,8$  мес. 31 пациент никогда не принимал непрямые антикоагулянты. 38 из 45 больных АФС (20 больных первичным АФС и 18 больных СКВ и АФС) до включения в исследование принимали аспирин в дозе 80—125 мг/сут. Характеристика основных клинических проявлений АФС на фоне лечения аспирином (тромбо АСС, Lannacher) представлена в таблице 13.5.

**Таблица 13.5. Динамика клинических проявлений АФС на фоне лечения аспирином**

Проявления	Первичный АФС (n=26)		СКВ в сочетании с АФС (n=20)	
	До лечения	Через 9 мес.	До лечения	Через 9 мес.
Тромбозы в анамнезе	17	17	11	11
Рецидивы тромбозов	54	56	27	27
Транзиторные нарушения мозгового кровообращения	5	5	4	4
Тромбоцитопения	—	—	3	1

Как видно из *таблицы 13.5*, на фоне приема аспирина только у двух больных первичным АФС наблюдалось по одному случаю обострения тромбоза вен голени, что явилось поводом для возобновления приема непрямых антикоагулянтов. У 2 больных СКВ и АФС отмечено исчезновение тромбоцитопении. Применение аспирина позволило уменьшить дозу непрямых антикоагулянтов, что способствовало снижению риска кровотечений.

Наш выбор тромбо АСС — ацетилсалициловой кислоты — был обусловлен тем, что этот препарат является одним из активных дезагрегантов, который длительное время используется в профилактике тромботических осложнений различного генеза. Доза тромбо АСС (50 и 100 мг) подобрана таким образом, чтобы обеспечить надежный антиагрегантный эффект при профилактике и лечении больных и уменьшить воздействие на желудок.

Достоинством препарата является не только низкая дозировка таблеток, но и то, что они покрыты растворимой в кишечнике оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока. Это позволяет уменьшить частоту повреждения слизистой желудка и обеспечивает дополнительную безопасность при длительном приеме.

Таким образом, включение препарата тромбо АСС в комплексную терапию больных с АФС приводит к нормализации свертывания крови, повышению количества тромбоцитов в периферической крови.

## Гидроксихлорохин

Аминохинолиновые (противомалярийные) препараты (например гидроксихлорохин) могут обеспечивать довольно эффективную профилактику тромбозов (по крайней мере при вторичном АФС, связанном с СКВ)<sup>30</sup>. Наряду с противовоспалительным действием гидроксихлорохин обладает определенным антитромботическим (подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшает размер тромба) и гиполипидемическим эффектами (*глава 14*). Применение гидроксихлорохина, вероятно, показано большинству аФЛ-позитивных пациентов с СКВ<sup>20</sup>. Важно, что в недавних исследованиях была доказана безопасность гидроксихлорохина для беременных женщин с различными заболеваниями соединительной ткани<sup>32</sup>.

Однако неизвестно, насколько целесообразно применение этого препарата у практически здоровых людей с высоким уровнем аФЛ.

## Варфарин

Лечение антагонистами витамина К (варфарин) — несомненно, более эффективный, но менее безопасный (по сравнению с ацетилсалициловой кислотой) метод профилактики венозных и артериальных тромбозов при АФС<sup>1-3, 8, 17, 33-36</sup>. Напомним, что применение антагонистов витамина К требует тщательного клинического и лабораторного контроля (то есть отслеживания геморрагических осложнений и определения протромбинового времени). Для стандартизации результатов этого теста следует использовать международное нормализованное отношение (МНО), при расчете которого учитывается влияние используемого в тесте препарата тромбопластина на величину протромбинового времени<sup>37, 38</sup>.

Схема лечения варфарином при АФС такая же, как и при других тромбофилиях, и заключается в назначении насыщающей дозы (5—10 мг/день) в течение первых 2 дней, а затем в подборе оптимальной дозы препарата, обеспечивающей достижение и поддержание целевого МНО<sup>39</sup>. Предпочтительно начинать прием варфарина с дозы 5 мг/день, так как в этой дозе он реже приводит к избыточной антикоагуляции (МНО>3) или транзиторной гиперкоагуляции. Последняя связана со снижением уровня белка С в течение первых 36 часов приема варфарина. Такая схема назначения варфарина предназначена для пациентов с высоким риском кровотечений и абсолютно показана больным с предполагаемым дефицитом белка С и белка S, поскольку на фоне терапии снижается риск развития некроза кожи<sup>40</sup>. Следует помнить, что лицам пожилого возраста для достижения того же уровня антикоагуляции следует использовать более низкие дозы варфарина, чем молодым.

Всю дозу варфарина целесообразно принимать в утренние часы, до определения МНО. Следует избегать приема алкоголя и НПВП (в случае возникновения болей их купируют низкими дозами парацетамола или трамаолом).

Особое значение имеет вопрос о степени и длительности антикоагуляции<sup>41-43</sup>. Известно, что при увеличении величины МНО с 2—3 до 3,1—4 ча-



стота тяжелых геморрагических осложнений (внутричерепные кровоизлияния, кровотечения, приводящие к летальному исходу или требующие переливания крови или госпитализации), увеличивается в два раза<sup>44, 45</sup>. Риск кровотечения особенно высок при МНО $>4,5$  и у пациентов, имеющих факторы риска кровоточивости<sup>44</sup>. Напомним, что к факторам риска геморрагических осложнений относятся<sup>45-51</sup>:

- пожилой возраст (увеличение на 32% частоты любых кровотечений и увеличение частоты выраженных кровотечений на 46% каждые 10 лет после 40 лет);
- неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД $>180$  мм Hg, диастолическое АД $>100$  мм Hg);
- язвенная болезнь желудка в фазе обострения;
- прием алкоголя;
- прием НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) и парацетамола;
- наличие инсульта в анамнезе;
- прием нескольких лекарственных препаратов;
- прием азатиоприна;
- прием высоких доз метилпреднизолона;
- полиморфизм цитохрома P450C<sub>2</sub>C<sub>2</sub>, отвечающего за метаболизм гепарина;
- диффузное снижение плотности белого вещества головного мозга (выявляемое при МРТ или КТ).

В общей популяции пациентов с венозными тромбозами отмена варфарина ассоциируется с одинаковой (5—10%) частотой повторных тромбозов через 6, 12 и 24 месяца, независимо от длительности предшествующего лечения варфарином<sup>42</sup>. Однако, как уже отмечалось, для АФС характерен высокий риск повторных тромбозов. Например, по данным М.А. Khamashta и соавт.<sup>16</sup>, частота рецидивов тромбозов после отмены непрямых антикоагулянтов в течение 6 месяцев составляет 1,3 на пациента в год, в то время как при идиопатических венозных тромбозах она колеблется от 0,06 до 0,35. Ретроспективный анализ результатов длительного применения варфарина при АФС<sup>16, 17, 33, 34</sup> и предварительные результаты небольших проспективных

исследований<sup>52-55</sup> свидетельствуют о том, что у пациентов с АФС и венозными тромбозами лечение варфарином должно быть более длительным (>12 месяцев), чем у пациентов без АФС (3—6 месяцев)<sup>35, 43</sup>.

По данным М.А. Kamashta и соавт.<sup>16</sup>, при поддержании МНО на уровне 3—4 риск любых кровотечений (7,1% пациентов/год), включая тяжелые кровотечения (1,7% пациентов/год), был существенно меньше, чем абсолютная польза, связанная со снижением частоты повторных тромбозов. Поэтому при риске рецидивирования тромбозов (включая ишемический инсульт) у пациентов с АФС эта группа авторов рекомендует интенсивную антикоагулянтную терапию варфарином, позволяющую поддерживать МНО на уровне >3,<sup>16, 19, 33, 34, 56</sup>. В то же время другие авторы указывают на эффективность (особенно при венозных тромбозах) среднего уровня антикоагуляции с целевым МНО=2—3<sup>52-55</sup>. Совсем недавно М.А. Crowther и соавт.<sup>57</sup> впервые провели рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность и безопасность умеренно интенсивной (МНО=2—3) и высокоинтенсивной (МНО=3,1—4) антикоагулянтной терапии варфарином при АФС. В исследование было включено 114 пациентов с высоко/умеренно позитивным уровнем аФЛ и по крайней мере одним эпизодом тромбоза (венозного и артериального) в анамнезе, длительность лечения составила 2,7 года. За период наблюдения рецидивы тромбозов отмечены у 6 из 56 (10,7%) пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию, и у 2 из 58 (3,4%), получавших умеренно интенсивную терапию варфарином. Интересно, что частота тяжелых кровотечений в сравниваемых группах была примерно одинаковой (у 3 пациентов в группе интенсивной антикоагуляции и у 4 — в группе умеренной антикоагуляции). Хотя недавно R.M. Ridker и соавт.<sup>58</sup> продемонстрировали высокую эффективность низкоинтенсивной антикоагуляции варфарином (МНО=1,5—2) у пациентов с венозными тромбозами, но в этом исследовании одним из критериев исключения было наличие АФС. Напротив, С. Keaton и соавт.<sup>59</sup> утверждают, что умеренно интенсивная антикоагуляция (МНО=2—3) значительно более эффективно предотвращает рецидивы тромбозов, чем низкоинтенсивная антикоагуляция (МНО=1,5—1,9), причем сравниваемые группы пациентов не различались по частоте геморрагических осложнений. Как видно из *таблицы 13.6*, даже у пациен-

тов без АФС умеренно интенсивное лечение варфарином имеет определенные преимущества перед низкоинтенсивной терапией.

**Таблица 13.6. Абсолютный риск повторных венозных тромбозов и развития "больших" геморрагических осложнений на фоне лечения варфарином**

Авторы	Лечение	Абсолютный риск (% пациентов в год)		
		Рецидивы тромбозов	"Большие" кровотечения	Рецидивы тромбозов + кровотечения
Ridker R.M. и соавт. <sup>58</sup>	Плацебо	7,2	0,4	7,6
	Варфарин: МНО=1,5—2,0	2,5	0,9	3,5
Kearon C. и соавт. <sup>59</sup>	Варфарин: МНО=1,5—1,9	2,3	0,9	2,8
	Варфарин: МНО=2,0—3,0	2,3	0,9	1,6

Таким образом, в настоящее время наиболее обосновано использование варфарина в средних дозах (МНО=2—3) у пациентов с первым эпизодом венозного тромбоза при отсутствии других факторов риска рецидивирования тромбоэмболических осложнений, в то время как у пациентов с рецидивами тромбозов в анамнезе, вероятно, более оправдана интенсивная антикоагуляция (МНО>3).

Особый интерес представляют предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования APASS/WARSS<sup>68</sup>, суммированные в *таблице 13.7*.

**Таблица 13.7. Частота повторных инсультов и других тромботических осложнений на фоне лечения варфарином или ацетилсалициловой кислотой у лиц с наличием или отсутствием аФЛ в крови**

Группы пациентов	Число пациентов	Частота тромбозов	
		n	%
Варфарин (МНО=1,4—2,8)	Всего: 882		
• аКЛ+/ВА+	64	23	35,9
• аКЛ—/ВА+	128	27	21,1
• аКЛ+/ВА—	169	44	26,6
• аКЛ—/ВА—	521	136	26,1

Группы пациентов	Число пациентов	Частота тромбозов	
		n	%
Ацетилсалициловая кислота (325 мг)	Всего: 890		
• aКЛ+/BA+	56	15	26,8
• aКЛ-/BA+	110	20	18,2
• aКЛ+/BA-	193	45	23,3
• aКЛ-/BA-	531	115	21,7

Как видно из *таблицы 13.7*, достоверных различий по частоте рецидивов тромбозов в сравниваемых группах пациентов не было выявлено. Следует подчеркнуть, что в это исследование вошли пациенты с положительными результатами определения aФЛ при однократном исследовании. Очевидно, что только часть из них имела достоверный АФС, что не позволяет сделать определенных выводов о преимуществах (и недостатках) той или иной схемы терапии.

Вопрос о применении варфарина у пациентов с АФС, с ишемическим инсультом заслуживает специального обсуждения<sup>36</sup>. Это связано с тем, что, по данным многочисленных контролируемых исследований, варфарин не имеет преимуществ перед ацетилсалициловой кислотой в отношении профилактики повторных инсультов в общей популяции больных с мозговыми инсультами, но часто вызывает тяжелые внутричерепные кровоизлияния<sup>60-65</sup>. Однако, по мнению некоторых авторов, при АФС риск повторных тромбозов мозговых сосудов выше, чем риск кровотечений<sup>66, 67</sup>, причем повторные мозговые тромбозы развиваются в одних и тех же сосудистых бассейнах, чаще у пациентов с МНО < 2,6, при наличии факторов риска (курение и артериальная гипертензия)<sup>67</sup>. Полагают, что риск кровотечений на фоне интенсивной антикоагуляции при АФС может быть в определенной степени компенсирован тем, что пациенты с этим синдромом, как правило, лица молодого возраста<sup>66</sup>.

Поэтому представляют интерес данные G. Ruiz-Irastorza и соавт.<sup>66</sup>, касающиеся длительного наблюдения 66 пациентов (у 58% в анамнезе был инсульт), которым проводилась интенсивная антикоагулянтная терапия варфарином. Частота "больших" кровотечений составила 6 случаев на 100 пациенто-лет, фатальные кровотечения отсутствовали, внутричерепное

кровоизлияние развилось только у одного пациента. Важно, что во всех случаях развитие кровотечений было связано с провоцирующими факторами (биопсия, геморрой, травма). Повторные тромбозы отмечены главным образом у пациентов, у которых наблюдалась недостаточная антикоагуляция ( $MHO < 3$ ). Таким образом, вопрос об оптимальном уровне антикоагуляции у пациентов с АФС, с ишемическими инсультами остается открытым и должен решаться индивидуально с учетом тяжести и факторов риска повторных тромбозов и кровотечений<sup>36</sup>.

У многих пациентов с АФС можно выявить спонтанные колебания МНО, затрудняющие подбор эффективной и безопасной дозы варфарина<sup>69</sup>. Эти колебания в том числе связаны с приемом лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм варфарина. Многие из таких препаратов широко используются в ревматологии (например, цитостатики, ГК аллопуринол, НПВП, цефалоспорины и др.). Кроме того, изменения МНО могут быть связаны с различными свойствами реактива тромбопластина, используемого для определения протромбинового времени<sup>70-73</sup>. Дозу непрямых антикоагулянтов сложно подбирать при наличии в крови ВА, присутствие которого иногда приводит к увеличению протромбинового времени и МНО *in vitro* при отсутствии эффективной антикоагуляции *in vivo*. У пациентов с АФС нередко наблюдается резистентность к варфарину, которая имеет генетическую природу (мутация V и II факторов свертывания крови).

При недостаточной эффективности монотерапии варфарином возможно проведение комбинированной терапии непрямыми антикоагулянтами и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (и/или дипиридомолом). Такое лечение наиболее оправдано у лиц молодого возраста без факторов риска кровотечений (вторичный АФС, тромбоцитопения, нарушение функции тромбоцитов, связанные с присутствием ВА, дефекты протромбина)<sup>2</sup>.

Нами (Т.М. Решетняк и соавт.<sup>74</sup>) изучалась эффективность варфарина у 20 больных АФС. У 8 больных был первичный АФС, у 12 — вторичный АФС на фоне СКВ. 18 пациентов получали варфарин в течение года, двое — в течение 4 лет. Кроме того, больные с артериальными тромбозами в анамнезе получали пентоксифиллин или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (50—100 мг/сут).

Больные с АФС были разделены на три группы (*таблица 13.8*) В первую группу вошли 8 пациентов с целевым  $MHO \leq 2$ , во вторую — 7 с  $MHO \geq 3$  и в третью — 7 больных с  $MHO \leq 2$ , получавших ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут) и пентоксифиллин (600 до 1200 мг/сут).

**Таблица 13.8. Частота повторных тромбозов и побочные эффекты на фоне лечения варфарином**

Параметры	Группа I (n=8)	Группа II (n=7)	Группа III (n=7)
Повторные тромбозы	2	0	0
"Большие" кровотечения	0	1	1
"Малые" кровотечения	2	3	2

Как видно из *таблицы 13.8*, рецидив венозного тромбоза развился у двух больных с  $MHO < 2$ . В других группах рецидивов не отмечено. Однако у 2 пациентов II и III групп отмечены "большие" кровотечения. Частота "малых" кровотечений в сравниваемых группах не различалась.

В случае избыточной антикоагуляции ( $MHO > 4$ ) при отсутствии кровотечений рекомендуется временно отменить варфарин, до того момента, когда значение  $MHO$  вернется к целевому уровню. Более быстро нормализации  $MHO$  можно достигнуть путем введения небольших доз витамина К: 1 мг перорально (позволяет снизить риск по крайней мере "малых" кровотечений)<sup>75</sup> или 0,5 мг внутривенно<sup>76</sup>. Следует избегать назначения высоких доз витамина К, так как это может привести к длительной (в течение нескольких дней) резистентности к антагонистам витамина К. Подкожные инъекции витамина К не рекомендуют из-за выраженных индивидуальных различий в степени всасывания.

В случае гипокоагуляции, сопровождающейся "большими" кровотечениями, недостаточно назначения только витамина К, так как его полный эффект развивается только через 12—24 часа после введения. В этом случае рекомендуется свежезамороженная плазма или, что предпочтительно, концентрат протромбинового комплекса<sup>77</sup>. Ниже суммированы общие рекомендации, касающиеся объемов плазмы или концентрата для пре-

одоления кровоточивости на фоне лечения антагонистами витамина К (таблица 13.9)<sup>43</sup>.

**Таблица 13.9. Рекомендации по выбору объемов плазмы или концентрата протромбинового комплекса для лечения кровоточивости на фоне терапии антагонистами витамина К<sup>43</sup>**

Этап 1. Выбор целевого МНО	Целевое МНО	
Умеренное кровотечение, высокий риск тромбоза	2—2,1	
Тяжелое кровотечение, умеренный риск тромбоза	1,5	
Тяжелое (потенциально смертельное) кровотечение, низкий риск тромбоза	1,0	
Этап 2. Перевод МНО в протромбиновый комплекс (% от нормальной плазмы)	МНО	%
Избыточная коагуляция	>5	5
	4,0—4,9	10
Терапевтический уровень	2,6—3,2	15
	2,2—2,5	20
	1,9—2,1	25
Субтерапевтический уровень	1,7—1,8	30
	1,4—1,7	40
Нормальный уровень	1,0	100

**Этап 3. Подсчет дозы**

(целевой уровень в % — регистрируемый уровень в %) × вес (кг) = мл плазмы или IU концентрата протромбинового комплекса.

*Пример:* у пациента с АФС и несколькими эпизодами тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе на фоне лечения варфарином развилось "большое" кишечное кровотечение. МНО в настоящее время — 4,5; целевое МНО — 2,2. Вес больного — 70 кг.  $(20 - 10) \times 70 = 700$  мл плазмы или 700 МЕ концентрата протромбинового комплекса.

*Примечание:* 1 мл нормальной плазмы содержит 1 МЕ каждого фактора свертывания; протромбиновый комплекс выражается как % нормальной плазмы, соответствующий среднему уровню витамин К-зависимых факторов свертывания

## Особенности терапии у пациентов с поражением ЦНС, не связанным с ишемическим инсультом

Тактика лечения неврологических нарушений при АФС, не связанных с инсультом, недостаточно разработана<sup>78</sup>. Полагают, что у пациентов с нарушенной когнитивной функцией целесообразно длительное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (50—100 мг/сут) и гидроксихлорохина. У пациентов с хореей определенной эффективностью об-

ладают различные препараты, включая ГК, галоперидол, антиагреганты, антикоагулянты. Лечение варфарином снижает частоту и интенсивность мигренозных атак при АФС.

Недавно М.Ж. Cuadrado и соавт.<sup>79</sup> провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали эффективность низкомолекулярного гепарина (дальтепарин, 10 000 IU в течение 2 недель) у пациентов с АФС и тяжелыми головными болями. Существенного влияния низкомолекулярного гепарина на интенсивность головных болей и на качество жизни пациентов обнаружено не было.

### **Поражение сердечно-сосудистой системы**

Кардиальная патология при АФС весьма разнообразна (*глава 7*) и включает поражение клапанов сердца и ускоренный атеросклероз сосудов. Специальных контролируемых исследований эффективности фармакотерапии до сих пор не проводилось, поэтому имеющиеся рекомендации носят предварительный характер<sup>80</sup>.

По данным N. Espinola-Zavaleta и соавт.<sup>81</sup>, у пациентов с первичным АФС (n=13) на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут) или варфарином (МНО>3) в течение года в 6 случаях (46%) не отмечено эхокардиографической динамики клапанных изменений, а в остальных случаях выявлено нарастание тяжести клапанной патологии. В настоящее время большинство авторов придерживаются той точки зрения, что при отсутствии клинических симптомов у пациентов с поражением клапанов можно ограничиться назначением низких доз ацетилсалициловой кислоты, а пациентам с поражением клапанов в сочетании с тромбоэмболическими осложнениями необходимо назначение антагонистов витамина К.

По данным Y. Verkum и соавт.<sup>82</sup>, непосредственные и отдаленные результаты протезирования клапанов сердца у пациентов с АФС хуже, чем в общей популяции больных пороками сердца. Это указывает на необходимость разработки специальных рекомендаций по хирургическому лечению патологии клапанов сердца при АФС.

Пока не разработаны рекомендации по ведению пациентов с гипертрофией левого желудочка и диастолической дисфункцией. При наличии внутрисердечного тромбоза рекомендуется интенсивная антикоагу-



лянтная терапия и хирургическое лечение<sup>80</sup>. У пациентов с легочной гипертензией следует проводить интенсивную антикоагулянтную терапию в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, внутривенным простаглицлином, бозентаном и циклофосфамидом.

Подходы к профилактике и лечению атеросклеротического поражения сосудов будут рассмотрены ниже.

### **Острые тромбозы**

Центральное место в лечении острых тромботических осложнений при АФС занимают прямые антикоагулянты — гепарин и особенно препараты низкомолекулярного гепарина<sup>83-75</sup>. Тактика применения прямых антикоагулянтов у пациентов с АФС не отличается от общепринятой и включает следующие этапы:

1. определить базальный уровень АЧТВ, протромбиновое время, провести общий анализ крови;
2. подтвердить отсутствие противопоказаний для гепаринотерапии;
3. ввести внутривенно 5000 МЕ гепарина;
4. решить вопрос о тактике гепаринотерапии.

По выбору врача возможны два подхода к гепаринотерапии:

- 1) Начать непрерывную внутривенную инфузию нефракционированного гепарина: 18 МЕ/кг/час (в среднем 30 000 МЕ/24 часа мужчине весом 70 кг). При этом:
  - определять АЧТВ каждые 6 часов в течение первых 24 часов, затем ежедневно;
  - поддерживать АЧТВ на уровне 1,5—2,5 нормы;
  - продолжать инфузии в течение 5—7 дней.
- 2) Подкожно вводить гепарин: начать с дозы 17 500 МЕ каждые 12 часов (или 250 МЕ/кг каждые 12 часов).
5. Каждый день определять уровень тромбоцитов из-за возможности развития тромбоцитопении.
6. Если больные до этого не получали варфарин, то его следует назначить в течение первых 24—48 часов от начала гепаринотерапии.
7. Продолжить лечение гепарином, по крайней мере в течение 4—5 дней после назначения варфарина. У пациентов с массивным илеофемор-

ральным тромбозом или легочной тромбоэмболией лечение гепарином проводится в течение не менее 10 дней.

8. Прекратить введение гепарина при достижении  $MHO > 2$  через 48 часов.

У пациентов с факторами риска повторных тромбозов в течение длительного времени должна проводиться интенсивная профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина.

### **Катастрофический антифосфолипидный синдром**

Прогноз при катастрофическом АФС во многом зависит от того, насколько рано поставлен диагноз и начата агрессивная терапия. Для лечения катастрофического АФС используется весь арсенал методов интенсивной и противовоспалительной терапии, применяемый при критических состояниях у больных ревматическими болезнями (*таблица 13.10*)<sup>86-88</sup>.

**Таблица 13.10. Подходы к терапии катастрофического АФС<sup>88</sup>**

<b>Первая линия</b>	<b>Вторая линия</b>	<b>Третья линия</b>	<b>Экспериментальные</b>
Антикоагулянты Глюкокортикоиды	Внутривенный иммуноглобулин Плазмаферез +/- переливания свежезамороженной плазмы	Фибринолитики Циклофосфамид Простациклин Анкрод Дефибротид Сулодексид	Антицитоксины Новые антикоагулянты и антиагреганты

Эффективность терапии в определенной степени зависит от возможности устранить факторы, провоцирующие его развитие, например, подавление инфекции и/или активности основного заболевания. При подозрении на наличие инфекции следует незамедлительно назначать антибактериальную терапию, а при развитии гангрены конечностей — проводить ампутацию. Важное значение имеет неспецифическая интенсивная терапия, например, гемодиализ у пациентов с быстро развивающейся почечной недостаточностью, искусственная вентиляция легких, введение инотропных препаратов и др.

Проведение интенсивной терапии ГК направлено не на лечение самих тромботических нарушений, оно определяется необходимостью терапии синдрома системного воспалительного ответа. Напомним, что синдром системного воспалительного ответа характеризуется диффузным воспалением сосудистого эндотелия, связанным с гиперпродукцией ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1<sup>89</sup>. Целый ряд клинических проявлений АФС, связанных как с тромбозом мелких сосудов, так и распространенным некрозом (например, дыхательный дистресс-синдром у взрослых и др.), являются показаниями для назначения высоких доз ГК. Обычно рекомендуется проведение пульс-терапии по стандартной схеме (1000 мг метилпреднизолона в/в в день в течение 3—5 дней) с последующим назначением высоких доз ГК перорально (1—2 мг/кг/день в пересчете на преднизолон). Следует еще раз подчеркнуть, что сами по себе ГК не влияют на риск развития повторных тромбозов.

Внутривенный иммуноглобулин вводят в дозе 0,4 г/кг в течение 4—5 дней. Он особенно эффективен при наличии тромбоцитопении. Следует, однако, помнить, что внутривенный иммуноглобулин может вызывать нарушение функции почек, особенно у лиц пожилого возраста, получавших нефротоксические препараты.

Катастрофический АФС является единственным абсолютным показанием для проведения сеансов плазмафереза (рекомендуется удаление 2—3 литров плазмы в течение 3—5 дней), который следует сочетать с максимально интенсивной антикоагулянтной терапией, использованием свежзамороженной плазмы и, при наличии показаний, проведением пульс-терапии ГК и циклофосфамидом. Плазмаферез — метод выбора при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и тромботической микроангиопатической гемолитической анемии, нередко осложняющей катастрофический АФС.

Циклофосфамид (0,5—1,0 г в сутки) в определенной степени показан при развитии катастрофического АФС на фоне обострения СКВ и для предотвращения "синдрома рикошета" после проведения сеансов плазмафереза.

В некоторых случаях возможно использование простациклина (5 нг/кг/мин) в течение 7 дней. Однако на фоне введения простациклина заре-

гистрировано возникновение "рикошетных" тромбозов, поэтому лечение этим препаратом должно проводиться с особой осторожностью.

Анкрод (Ancrod) представляет собой очищенную фракцию яда змеи (Malayan pit). Его введение вызывает дефибринацию и коррекцию уровня простациклин-стимулированных факторов свертывания и дефицита активатора плазминогена. Однако его введение было с успехом применено только у одного пациента с катастрофическим АФС. Препарат в России не зарегистрирован.

Дефибротид — щелочная соль односпиральной ДНК, является агонистом аденозиновых рецепторов A1 и A2, за счет чего, как полагают, проявляет определенные антитромботические эффекты. Дефибротид обладает способностью усиливать синтез простациклина, снижать синтез лейкотриенов, стимулировать фибринолиз за счет подавления синтеза ингибитора активатора плазминогена типа I и увеличения синтеза эндогенного тканевого активатора плазминогена, подавлять продукцию эндотелина-1. Препарат обычно назначают в дозе 100—275 мг/кг/сут в течение не менее 3 недель внутривенно или в удвоенной дозе перорально.

Данные, касающиеся возможности применения антицитокинов (например, ингибитора ФНО- $\alpha$  — инфликсимаба), отсутствуют. Теоретическим основанием для их применения являются данные о существенном повышении уровня ФНО- $\alpha$  при АФС, в том числе при катастрофическом АФС. Вероятно, введение инфликсимаба может быть показано пациентам с синдромом системного воспалительного ответа на фоне АФС.

## Патология беременности

Стандартом профилактики повторных спонтанных аборт и гибели плода (а также венозных и артериальных тромбозов в послеродовом периоде) при АФС является применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (81 мг/сут) в сочетании с нефракционированным гепарином<sup>90-93</sup> или низкомолекулярным гепарином<sup>94</sup> в течение всего периода беременности и по крайней мере в течение 6 месяцев после родов (таблица 13.11).

**Таблица 13.11. Рекомендации по ведению беременных женщин с АФС<sup>90-93</sup>**

Группы пациентов	Рекомендации
<p><b>Группа 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>С АФС (преэклампсия или ранний спонтанный аборт), но без экстраплацентарных тромбозов (например, тромбоз глубоких вен голени) в анамнезе</li> </ul> <p><b>Группа 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>С аФЛ и двумя или более необъяснимыми спонтанными абортами (до 10-й недели беременности) в анамнезе</li> </ul>	<p>Ацетилсалициловая кислота (81 мг/сут) с момента зачатия в сочетании с нефракционированным гепарином (5000—7000 ед подкожно каждые 12 часов) с момента подтвержденной беременности (обычно через 7 недель после зачатия) в течение первого триместра; 5000—10 000 ед гепарина каждые 12 часов во II и III триместрах до момента родов. Возобновить лечение гепарином (или варфарином) через 12 часов после родов и продолжать его 6 недель</p> <p>Низкомолекулярный гепарин: Эноксапарин 40 мг/сут или дальтепарин (Фрагмин, Пфайзер) 5000 ед/сут или Эноксапарин 30 мг/день каждые 12 часов или дальтепарин (Фрагмин, Пфайзер) 5000 ед каждые 12 часов</p> <p>При сохраняющемся риске преждевременных родов заменить низкомолекулярный гепарин на нефракционированный гепарин</p>
<p><b>Группа 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>С экстраплацентарными тромбозами в анамнезе (нередко уже получают варфарин)</li> </ul>	<p>Как можно раньше (до 6-й недели беременности) отменить варфарин</p> <p>Нефракционированный гепарин 7500—1000 ед каждые 12 часов в I триместре; 10 000 ед каждые 12 часов во II и III триместрах</p> <p>Низкомолекулярный гепарин: Эноксапарин 40 мг/сут или дальтепарин (Фрагмин, Пфайзер) 5000 ед/сут или Эноксапарин 30 мг каждые 12 часов или дальтепарин (Фрагмин, Пфайзер) 5000 ед каждые 12 часов</p>
<p><b>Группа 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Только с аФЛ (без предшествующей беременности, с одним эпизодом необъяснимого спонтанного аборта до 10-й недели беременности), без тромбозов в анамнезе</li> </ul>	<p>Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или низкомолекулярного гепарина (особенно при стойком увеличении уровня аКЛ более 50 ед GPL)</p>

**Примечание:**

1. Всем пациенткам, принимающим гепарин, следует назначать препараты кальция (1500 мг/сут) и витамин D (800 МЕ/сут) для профилактики остеопороза
2. При неэффективности стандартной терапии в период следующей беременности целесообразно назначение внутривенного иммуноглобулина (0,4 г/кг в течение 5 дней каждый месяц беременности)

Следует подчеркнуть, что применение гепарина при акушерской патологии, связанной с АФС, патогенетически очень хорошо обосновано.

Имеются данные о том, что гепарин обладает способностью потенцировать антитромботический эффект антитромбина III и других антитромботических факторов, увеличивает концентрацию ингибитора фактора Ха, подавляет агрегацию тромбоцитов и связывается с аФЛ<sup>95</sup>. По данным экспериментальных исследований, гепарин влияет на важный патогенетический механизм аФЛ-индуцированной акушерской патологии, связанный с активацией системы комплемента<sup>96</sup> (глава 5). На фоне введения гепарина мышам с экспериментальным АФС, индуцированным аФЛ, отмечено увеличение веса плода, снижение отложения СЗ в плаценте, а также уменьшение уровня активированных компонентов комплемента (С3b/iC3b/С3С) в крови.

Основными недостатками гепарина являются вариабельная биодоступность при подкожном введении и неспецифическое связывание с белками плазмы (АТ III и факторы свертывания), тромбоцитарными белками (например, тромбоцитарный фактор 4) и ЭК. При этом некоторые гепаринсвязывающие белки относятся к белкам острой фазы воспаления, концентрация которых существенно увеличивается на фоне воспаления. Наконец, еще одно ограничение гепаринотерапии — снижение способности гепарина инактивировать тромбин, находящийся в комплексе с фибрином и фактор Ха, связанный с активированными тромбоцитами в образующемся тромбе. Поэтому гепарин не оказывает влияния на рост тромба, а после прекращения гепаринотерапии может наблюдаться "рикошетное" усиление свертывания крови.

Препараты низкомолекулярного гепарина обладают преимуществами перед нефракционированным гепарином при лечении венозных тромбозов и акушерской патологии у пациентов АФС и почти полностью вытеснили последний<sup>90</sup> (таблица 13.12).

**Таблица 13.12. Преимущества низкомолекулярного гепарина перед нефракционированным гепарином**

<b>Менее выраженное связывание с:</b>	<b>Клиническое значение</b>
Макрофагами и эндотелиальными клетками	Более продолжительный $T_{1/2}$ ; препараты можно назначать 1—2 раза в день подкожно

<b>Менее выраженное связывание с:</b>	<b>Клиническое значение</b>
Белками плазмы	Более предсказуемый антикоагулянтный ответ; в большинстве случаев (за исключением беременности) не требуется лабораторного контроля
Тромбоциты/ тромбоцитарный фактор 4	Более низкая частота иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении
Остеобласты	Более низкая частота остеопороза

Недавно было проведено рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность комбинации низкомолекулярного гепарина и ацетилсалициловой кислоты с внутривенным иммуноглобулином<sup>97</sup>. В исследование было включено 30 женщин с 3 и более спонтанными абортными в анамнезе. У женщин, получавших гепарин и ацетилсалициловую кислоту, число успешных родов (84%) было выше, чем у женщин, получавших внутривенный иммуноглобулин (57%).

При родоразрешении кесаревым сечением введение низкомолекулярных гепаринов отменяется за 2—3 дня и возобновляется в послеродовом периоде с последующим переходом на прием непрямых антикоагулянтов. Лечение аспирином и гепарином позволяет снизить риск венозных и артериальных тромбозов, которые нередко развиваются у пациентов АФС на фоне беременности и в послеродовом периоде<sup>98</sup>.

Необходимо иметь в виду, что длительная терапия гепарином у беременных женщин может приводить к развитию остеопороза, осложняющегося переломами костей<sup>98-100</sup>. Для уменьшения потери костной массы необходимо рекомендовать прием карбоната кальция (1500 мг) в сочетании с витамином D. Лечение низкомолекулярным гепарином реже приводит к остеопорозу, чем лечение нефракционированным гепарином<sup>100</sup>. Одним из ограничений для применения низкомолекулярного гепарина является опасность развития эпидуральной гематомы при проведении регионарной анестезии<sup>99, 100</sup>. Поэтому, если предполагается преждевременное родоразрешение, лечение низкомолекулярным гепарином следует прекратить не позже 36-й недели беременности.

Использование непрямых антикоагулянтов при беременности в принципе противопоказано, так как приводит к варфариновой эмбриопатии, для которой характерно нарушение роста эпифизов и гипоплазия носовой перегородки, а также неврологические нарушения. Однако, по данным недавно проведенного исследования, назначение варфарина между 15-й и 34-й неделями беременности пациенткам с АФС (n=14) не было связано с тератогенным эффектом<sup>107</sup>, а частота успешных родов (86%) была такой же, как и у женщин, получавших низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярный гепарин (87%). Эти данные позволяют предположить, что в некоторых случаях у пациенток, нуждающихся в активной антикоагулянтной терапии (но не переносящих лечение гепарином) или имеющих тяжелые системные тромбозы (инсульт и др.), возможно назначение варфарина в сроки от 14-й до 34-й недели беременности<sup>88</sup>. У пациенток, которым проводится искусственное оплодотворение или индукция овуляции, необходимо заменить варфарин на гепарин<sup>103</sup>. Гепарин следует отменить за 12—24 часа до проведения операции, а через 6—8 часов возобновить терапию.

Лечение средними/высокими дозами ГК, популярное в 80-х годах, в настоящее время практически не применяется из-за отсутствия доказательств его эффективности<sup>101-108</sup>. Более того, глюкокортикоидная терапия приводит к развитию тяжелых побочных эффектов, которые включают преждевременный разрыв оболочек плода, преждевременные роды, задержку роста плода, инфекции, преэклампсию, сахарный диабет, остеопению и остеонекроз<sup>107</sup>. Однако, если женщина получала во время беременности ГК, отменять их перед родами не следует. Таким женщинам во время родов необходимо дополнительное внутривенное введение ГК, для того чтобы избежать надпочечниковой недостаточности. Применение ГК оправдано при вторичном АФС (в сочетании с СКВ) и направлено на лечение основного заболевания. Лишь в некоторых случаях у пациенток при неэффективности лечения невынашивания беременности низкими дозами ацетилсалициловой кислоты и гепарином (а также внутривенным иммуноглобулином) возможно назначение преднизолона (20—40 мг/сут).



Применение внутривенного иммуноглобулина (0,4 г/кг в течение 5 дней каждый месяц) не имеет преимуществ перед стандартным лечением ацетилсалициловой кислотой и гепарином<sup>110</sup> и показано только при неэффективности стандартной терапии<sup>111-114</sup>. Имеется несколько предварительных сообщений об определенной эффективности плазмафереза, однако в настоящее время этот метод используется крайне редко<sup>115, 116</sup>.

Следует подчеркнуть, что выявление аФЛ не влияет на исходы беременности у женщин, которым проводилось искусственное оплодотворение<sup>117-119</sup>.

В *таблицах 13.11 и 13.13* приведены общие рекомендации по ведению беременных пациенток с АФС.

**Таблица 13.13. Рекомендации по динамическому наблюдению пациенток с АФС во время беременности**<sup>90</sup>

В начале беременности	В процессе беременности
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭхоКГ для исключения вегетации на клапанах</li> <li>• Анализ мочи: суточная протеинурия, клиренс креатинина</li> <li>• Биохимическое исследование: печеночные ферменты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уровень тромбоцитов: каждую неделю в течение первых 3 недель от начала лечения гепарином, затем 1 раз в месяц</li> <li>• Обучение: самостоятельное выявление признаков тромбоза</li> <li>• Изменение веса, АД, белка в моче (для ранней диагностики преэклампсии и HELLP-синдрома)</li> <li>• Ультразвуковое исследование плода (каждые 4—6 недель, начиная с 18—20-й недели беременности) для оценки его роста</li> <li>• Оценка частоты сердечных сокращений у плода, начиная с 32—34-й недели беременности</li> <li>• У пациенток с преэклампсией требуется более тщательный контроль состояния</li> </ul>

При соблюдении представленных выше рекомендаций удается увеличить частоту успешных родов у женщин с двумя и более эпизодами потери плода в анамнезе до 70—80%<sup>90</sup>. Следует, однако, подчеркнуть, что даже в случае успешных родов у пациенток с АФС отмечается увеличение

частоты преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов и других форм акушерской патологии<sup>120</sup>. Дети у женщин с АФС, как правило, рождаются здоровыми и не имеют признаков нарушения физического и нейропсихического развития, тромбозов и др., по крайней мере в течение 5 лет наблюдения<sup>121</sup>.

Сравнительная характеристика антикоагулянтных препаратов в отношении их безопасности для матери, плода и новорожденных представлена в *таблице 13.14*.

**Таблица 13.14. Риск антитромботической терапии во время беременности**

	Ацетилсалициловая кислота (в низких дозах)	Варфарин	Нефракционированный гепарин	Низкомолекулярный гепарин
Мать	Относительно безопасен	Кровотечения	Кровотечения (маточно-плацентарные, особенно во время родов) Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Остеопороз	Риск кровотечений (особенно во время родов)
Плод и новорожденный	Потенциальный риск дефектов у плода в I триместре Безопасен во II и III триместре	Эмбриопатия при приеме между 6—12 неделями беременности Поражение ЦНС в любой период беременности	Безопасен	Безопасен

### Гематологические нарушения

Умеренная тромбоцитопения, нередко наблюдающаяся у пациентов АФС, не требует специального лечения<sup>1</sup>. При вторичном АФС в рамках

СКВ тромбоцитопения обычно хорошо контролируется ГК, аминохинолиновыми препаратами<sup>122</sup>, а в резистентных случаях — низкими дозами ацетилсалициловой кислоты<sup>123</sup>.

Тактика лечения резистентной тяжелой тромбоцитопении (<50 000/мм<sup>3</sup>), создающей угрозу кровотечений, до конца не разработана. Этим пациентам, наряду с применением ГК в высоких дозах, целесообразно назначение внутривенного иммуноглобулина. Имеются данные об определенной эффективности препарата даназол (слабый андроген)<sup>124</sup> или дапсона<sup>125</sup>.

В случае неэффективности высоких доз ГК методом выбора является спленэктомия, причем у подавляющего большинства пациентов после нее отмечена стойкая нормализация уровня тромбоцитов (*таблица 13.15*).

**Таблица 13.15. Результаты спленэктомии при АФС**

Автор	Пациенты	аФЛ	Возраст	Цитопения	Исход	Поддерживающая терапия
Ballerini G. и соавт. <sup>126</sup>	1/ПАФС	аКЛ класса IgG	25/Ж	Тромбоцитопения	СР*	—
Leuzzi R.A. и соавт. <sup>127</sup>	2/ПАФС	IgG/аКЛ класса IgM	35,33/Ж	Тромбоцитопения	СР*	—
Hakim A.J. и соавт. <sup>128</sup>	3/ПАФС 3/СКВ	аКЛ класса IgG	23—40/Ж	Тромбоцитопения	СР*	У 3 больных преднизолон в сочетании с азатиоприном или метотрексатом или гидроксихлорохином
Galindo M. и соавт. <sup>129</sup>	2/ПАФС 9/СКВ	Только ВА — у 3 больных, у остальных ВА и/или IgG/аКЛ класса IgM	25—52/ 10 Ж	Тромбоцитопения — у 9, тромбоцитопения и гемолитическая анемия — у 2	У 8—СР* У 2—СР**	Преднизолон у 10 больных, у 1 — только гидроксихлорохин, у 4 — только преднизолон, у 5 — преднизолон в сочетании с азатиоприном или гидроксихлорохином

Автор	Пациенты	аФЛ	Возраст	Цитопения	Исход	Поддерживающая терапия
Font J. и соавт. <sup>122</sup>	1/ПАФС 1 СКВ	IgG, IgG/IgM	22, 60/ Ж	Тромбоцитопения и гемолитическая анемия	СР*	—

\* СР — стойкая ремиссия

\*\* ЧР — частичная ремиссия

## Периоперационное ведение пациентов с АФС

Стаз крови, повреждение стенки сосуда и гиперкоагуляция — основные причины развития послеоперационных тромбоэмболических осложнений<sup>131</sup>. Наиболее существенное увеличение риска тромбозов наблюдается у пациентов с АФС особенно после операций на сосудах<sup>132</sup>, которые нередко индуцируют развитие катастрофического АФС. В одном из исследований было показано, что тромбоэмболические осложнения развились у 16 из 19 пациентов с увеличенным уровнем аКЛ класса IgG до операции, причем 12 пациентов погибли от этих осложнений<sup>133</sup>. В целом пациенты АФС составляют группу очень высокого риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболий в послеоперационном периоде<sup>134</sup>.

Развитие тромбозов в пред- и послеоперационном периоде может быть связано со следующими факторами:

- отменой непрямых антикоагулянтов;
- спонтанным увеличением свертываемости крови, несмотря на лечение варфарином или гепарином;
- развитием катастрофического АФС (*глава 7*).

Кроме того, у ряда больных возможно развитие неконтролируемых кровотечений, связанное со следующими причинами:

- неадекватной антикоагулянтной терапией;
- тромбоцитопенией;
- дефицитом факторов свертывания (например, синтезом высокоафинных антител к протромбину)<sup>135</sup>.

Разработаны стандарты антикоагулянтной терапии для группы высокого риска тромботических осложнений в периоперационном периоде, к которой относятся пациенты АФС (табл. 13.16).

**Таблица 13.16. Рекомендации по анти тромботической терапии для предотвращения венозного тромбоза у больных в группе высокого риска и при проведении ортопедических операций<sup>136</sup>**

Хирургические операции	Нефракционированный гепарин	Низкомолекулярный гепарин
Общая хирургия	5000 ед каждые 8—12 часов, начать за 1—2 часа до операции	30 мг через 12 часов, начать после завершения операции или 40 мг через 24 часа, начать за 1—2 часа до операции
Ортопедические операции	5000 ед каждые 8—12 часов, начать через 12—24 часа после операции	30 мг через 12 часов, начать через 12—24 часа после операции или 40 мг через 24 часа, начать за 10—12 часов до операции

Следует особо подчеркнуть, что эти рекомендации специально не апробировались при АФС. По мнению D. Erkan и соавт.<sup>136</sup>, у пациентов с АФС необходимо проводить более интенсивную антикоагулянтную терапию и свести к минимуму время, в течение которого антикоагулянтная терапия приостанавливается. У пациентов, которые в течение длительного времени применяли варфарин, препарат следует назначить сразу после операции при отсутствии хирургических противопоказаний. Лечение гепарином следует продолжить до стабилизации МНО на терапевтическом уровне.

В случае необходимости неотложных операций у пациентов АФС, получающих варфарин, следует перелить свежезамороженную плазму (содержит все факторы свертывания, в том числе витамин К, дефицит которого развивается на фоне приема варфарина). У пациентов с тромбоцитопенией ( $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) или кровоточивостью следует назначить ГК и/или внутривенный иммуноглобулин. Переливание тромбоцитарной массы, как правило, неэффективно и может увеличивать риск развития тромбозов<sup>137</sup>.

Общие рекомендации по ведению пациентов с АФС до, после или во время операции<sup>136</sup> включают следующее:

1. Дооперационное обследование.

- Удлинение АЧТВ (или умеренное увеличение протромбинового времени) не является противопоказанием для хирургических операций.
- При уровне тромбоцитов  $>10 \times 10^9/\text{л}$  специфической терапии не требуется.
- Тромбоцитопения не снижает риск развития тромбозов.

2. Ведение пациентов во время операции.

- Свести к минимуму внутрисосудистые манипуляции.
- Бинтовать конечности.
- Иметь в виду, что любое необъяснимое изменение состояния пациентов может быть связано с тромбозом.

3. Назначение антикоагулянтов.

- Следует свести к минимуму промежутки времени без антикоагулянтной терапии.
- Необходимо иметь в виду, что у пациентов с АФС могут развиваться тромботические осложнения, несмотря на антикоагулянтную терапию.
- Необходимо помнить, что стандартная антикоагулянтная терапия может быть недостаточно эффективна при АФС.
- Больные АФС часто нуждаются в более агрессивной антикоагулянтной терапии.
- Следует вести больных с АФС, имеющих акушерскую патологию, как пациентов с сосудистым тромбозом.

4. Трансплантация почек.

- Следует проводить агрессивную антикоагулянтную терапию во время операции у всех пациентов с АФС (имеющих тромбоз в анамнезе).

- Тщательно взвесить необходимость антикоагулянтной терапии у бессимптомных пациентов, с положительными результатами определения аФЛ.
- Назначение ацетилсалициловой кислоты позволяет снизить риск тромбозов, индуцированных циклоспорином А, по крайней мере у пациентов после пересадки почки<sup>138</sup>.

### Атеросклероз и артериальная гипертензия

Учитывая высокий риск атеросклеротического поражения сосудов при СКВ, особенно при АФС, профилактика атеротромботических нарушений (как и при сахарном диабете), показана практически всем пациентам<sup>12-14</sup> (таблица 13.17).

**Таблица 13.17. Рекомендации по снижению риска атеросклеротического поражения сосудов при СКВ**<sup>12, 14</sup>

Рекомендации	Целевые значения
Контролировать артериальное давление • Ингибиторы АПФ (особенно при поражении почек)	<130/80 мм рт. ст.* (максимальные допустимые значения < 140/90 мм рт. ст.)
Контролировать гиперлипидемию • Гипохолестериновая диета (насыщенные жиры менее 7% от общего числа калорий, общий жир 25—35% от общего числа калорий, клетчатка 20—30 г/сут) при ЛНП 2,6—3,4 ммоль/л • Статины при ЛНП>3,4 ммоль/л или при ЛНП>2,6 ммоль/л и невозможности коррекции уровня холестерина нефармакологическими методами	ЛНП<2,6 ммоль/л
Контролировать гипергликемию	Глюкоза натощак <7,0 ммоль/л Глюкоза в течение дня <11,0 ммоль/л
Прекращение курения	
Снижение веса	ИМТ<25 кг/м <sup>2</sup>
Физическая активность	Ходьба по крайней мере в течение 30 мин/сут 3—4 раза в неделю
Лечение	Показания

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

Рекомендации	Целевые значения
Ацетилсалициловая кислота* (в низких дозах — 50—100 мг/сут)	Наличие хотя бы одного классического фактора риска у мужчин и женщин с АФС и у мужчин без АФС (См. главу 14)
Ингибиторы АПФ или АТ <sub>1</sub> -рецепторов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС</li> <li>• Поражение периферических сосудов</li> <li>• Хроническая сердечная недостаточность или нарушение функции левого желудочка (фракция выброса &lt;40%)</li> <li>• Гипертрофия левого желудочка</li> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Артериальная гипертония (См. также главу 14)</li> </ul>
Гидроксихлорохин	Глава 14
Статины	Глава 14

\* У женщин с СКВ без АФС эффективность ацетилсалициловой кислоты требует подтверждения

Для лечения сопутствующей артериальной гипертонии и сердечной недостаточности при АФС обычно используют ингибиторы АПФ. Доказано, что терапия данными препаратами улучшает исход у пациентов с гипертонией, застойной сердечной недостаточностью и ИБС. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности пробукола (гиполипидемический препарат, обладающий антиоксидантным действием)<sup>139</sup>, на фоне приема которого (500 мг/сут в течение 3 недель) у всех пациентов с аФЛ снизился уровень изопропанов в моче (на 26%), уровень F1±2 фрагментов протромбина в крови (на 31%) и значительно уменьшилась концентрация эндотелина — 1, ИАП-1, 11-дигидротромбоксана В2 в плазме крови.

В заключение необходимо подчеркнуть, что в настоящее время антикоагулянтная и антиагрегантная терапия являются основными подходами к профилактике и лечению АФС. Однако в последние годы, благодаря расшифровке структуры антигенов, которые являются мишенями для аФЛ, созданы реальные предпосылки для разработки патогенетической терапии этого заболевания. Одно из таких принципиально новых направлений фармакотерапии АФС как лечение аутоиммунной тромбофи-



лии связано с возможностью индукции специфической В-клеточной толерантности к потенциальным аутоантигенам, индуцирующим синтез патогенных аФЛ. Как уже отмечалось, таким патогенным типом аутоантител при АФС могут быть  $\alpha\beta_2$ -ГП-I (глава 5).

Свойствами  $\beta_2$ -ГП-I-толергена обладает препарат LJP 1082. Он представляет собой рекомбинантную тетравалентную молекулу, состоящую из 4 копий домена 1  $\beta_2$ -ГП-I человека (соединены полиэтиленгликольными мостиками), в котором, как полагают, присутствует основной В-клеточный аутоэпитоп этого антигена<sup>141</sup>. Полагают, что LJP 1082 обладает способностью связываться с  $\beta_2$ -ГП-I-специфическими В-лимфоцитами и, при отсутствии Т-клеточного сигнала, вызывать анергию или апоптоз В-клеток, синтезирующих  $\alpha\beta_2$ -ГП-I. Недавно было проведено несколько клинических испытаний (I/II фазы исследования препаратов)<sup>142, 143</sup>, в которых была продемонстрирована высокая безопасность и переносимость препарата. Разумеется, эти данные носят предварительный характер, и это направление фармакотерапии АФС (как и других аутоиммунных заболеваний) требует дальнейшего изучения.

## Прогноз больных АФС

Прогноз при АФС в конечном счете зависит от риска рецидивирования тромбозов, который, как уже отмечалось, хотя и отличается существенной вариабельностью, в целом весьма высок у пациентов со вторичным и первичным АФС<sup>7</sup>. В общей популяции пациентов с СКВ частота тромбозов колеблется от 7 до 12%<sup>144, 145</sup>, а связанных с тромбозом смертельных исходов — достигает 27%<sup>144</sup>. В недавнем многоцентровом исследовании, основанном на длительном (10 лет) наблюдении 1000 пациентов с СКВ (European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus), было установлено, что основными причинами летальности при СКВ в течение первых пяти лет болезни являются инфекция, а в последующие 5 лет — тромбозы (26,1%)<sup>146</sup>. Ранее было установлено, что прогноз у пациентов СКВ с АФС (или с аФЛ) хуже, чем у пациентов СКВ без аФЛ<sup>147-149</sup>.

При отсутствии антикоагулянтной терапии частота рецидивирования тромбозов при АФС достигает 55%<sup>33, 150</sup>. На фоне антикоагулянтной терапии риск повторных тромбозов весьма высок (9 на 100 пациентов в год);

такие тромбозы могут приводить к летальным исходам<sup>66</sup>. В соответствии с результатами проспективного исследования 360 пациентов с АФС, повторные тромбозы отмечены у 34 больных (9%) в течение 4 лет наблюдения<sup>151</sup>. По данным G. Ruiz-Irastoza и соавт.<sup>152</sup>, которые в течение длительного времени наблюдали 202 больных СКВ, комбинированный индекс повреждения (SDI) в течение 5 и 15 лет наблюдения был достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС ( $p < 0,001$ ). 15-летняя выживаемость у пациентов с АФС составила 65%, а у пациентов без АФС — 90% ( $p = 0,03$ ). По данным D. Ergun и соавт.<sup>153</sup>, при первичном АФС у лиц молодого возраста функциональный прогноз оказался весьма неблагоприятным. У трети пациентов развилось необратимое поражение внутренних органов, а 20% не были способны выполнять повседневную физическую нагрузку. Повторные тромбозы отмечены у 19% больных (несмотря на лечение варфарином), а 5 из 39 пациентов нуждались в оперативном лечении патологии клапанов сердца в течение 10 лет наблюдения. Примечательно, что, по данным Y. Verkum и соавт.<sup>154</sup>, у пациентов с АФС наблюдается существенное нарастание послеоперационной летальности (20%) при операциях на клапанах сердца.

Особенно неблагоприятный прогноз наблюдается у пациентов с катастрофическим АФС. По данным D. Ergun и соавт.<sup>155</sup>, которые обобщили результаты наблюдения за 136 пациентами с катастрофическим АФС, непосредственная летальность составила 46%. Примечательно, что у 36% выживших пациентов наблюдались повторные тромботические эпизоды (несмотря на антикоагулянтную терапию).

Исходы при СКВ с АФС изучены нами<sup>156</sup> у 248 больных, среди которых у 35 был первичный АФС, у 122 — СКВ в сочетании с АФС и у 91 больного — СКВ без АФС.

За период наблюдения умерли 38 из 248 больных (15%). Восьмилетняя выживаемость в группе СКВ составила 98%, в группе больных СКВ с АФС — 75% и в группе первичного АФС — 83%. Наличие АФС достоверно ассоциировалось с более частыми случаями смерти по сравнению с группой больных СКВ без АФС ( $p = 0,006$ ).

В группе больных СКВ без АФС за время наблюдения умерли двое мужчин в возрасте 24 и 27 лет, продолжительность жизни с момента постановки

диагноза составила 3 и 4 года. У обоих больных нефрит с нефротическим синдромом выявлялся в дебюте заболевания наряду с другими признаками активности СКВ, и в обоих случаях причиной смерти была уремия. Смертельные исходы были зарегистрированы у 30 (25%) из 122 пациентов с СКВ и АФС. У 6 из 30 умерших больных со вторичным АФС на фоне активности СКВ отмечалось присоединение интеркуррентной инфекции. У 4 больных причиной летальных исходов была острая сердечная недостаточность. У троих мужчин (возраст в начале заболевания — 20, 22 и 24 года) патология сердца уже отмечалась в дебюте заболевания: у 2 больных был выявлен комбинированный митрально-аортальный порок, у одного — недостаточность митрального клапана. Все трое больных в процессе наблюдения перенесли повторные крупноочаговые инфаркты миокарда в возрасте 30, 28 и 33 лет. У четвертой больной острая сердечная недостаточность, явившаяся причиной смерти, развилась в 23 года при отсутствии в анамнезе указаний на патологию сердца. У 5 пациентов причиной смерти была хроническая почечная недостаточность. У остальных пациентов причиной смерти были рецидивирующие тромбозы различных органов по типу катастрофического АФС.

В группе первичного АФС умерло 6 пациентов. У одной пациентки причиной смерти было субарахноидальное кровоизлияние на фоне приема непрямых антикоагулянтов, у 5 остальных — повторные тромбозы по типу катастрофического АФС.

В зависимости от наличия или отсутствия АФС оценивалось влияние различных факторов на риск смерти (модель Кокса). Оказалось, что прогностически неблагоприятными факторами в отношении летальности были тромбозы (особенно артериальные), высокое количество тромбоцитических осложнений и тромбоцитопения, а также обнаружение ВА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Goodnight S. Anticoagulation therapy for the antiphospholipid syndrome. In: *Vascular manifestations of systemic autoimmune diseases*. Ed R.A. Asherson, R. Cervera. CRC Press Roca Ralton 2000; 563—570.
2. Cuadrado MJ. Treatment and monitoring of patients with antiphospholipid antibodies and thrombotic history (Hughes syndrome). *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 392.
3. Roubieu RAS. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 238—242.
4. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiagregant and anticoagulant therapy in

systemic lupus erythematosus and Hughes syndrome. *Lupus* 2001; 10: 241–245.

5. Derksen RHM, de Groot Ph G, Nieuwenhuis HKM, Christiaens G, C.M.L. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1–3.

6. Lockwood CJ, Schur PH. Monitoring and treatment of pregnant women with the antiphospholipid antibody syndrome. *UpToDate* 2002; 10, № 2.

7. Berman BL, Schur PH, Kaplan AA. Prognosis and therapy of the antiphospholipid antibody syndrome. *UpToDate* 2004; 11.3.

8. Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1177–1179.

9. Roubey RAS. New approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: hopes, trials, and tribulations. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3004–3008.

10. Насонов Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома. *Терапевт. архив*, 2003; 5: 83–88.

11. Petri M. Evidence-based management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Rheumatol Report* 2003; 5: 370–373.

12. Salmon JE, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implication for patients management. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 341–344.

13. Costenbader KH, Liang MH. Practical and theoretical barriers to the prevention of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research Therapy* 2003; 5: 178–179.

14. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus — proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 2004; 43: 7–12.

15. Asherson RA, Chan JK, Harris EN, et al. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 823.

16. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993.

17. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689–692.

18. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 191.

19. Brunner HI, Chan W-S, Ginsberg JS, Feldman BM. Long-term anticoagulant is preferable for patients with antiphospholipid antibody syndrome. Result of a decision analysis. *J Rheumatology* 2002; 29: 490–501.

20. Alarcon-Segovia D, Boffa MC, Branch W, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus* 2003; 12: 499–503.

21. Hansen KE, Kong DF, Moore KD, Ortel TL. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28: 2018–2024.

22. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Prediction, prevention, and treatment of venous thromboembolic disease in pregnant. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 143–153.

23. Bauer KA, Rosendaal FR, Heit JA. Hypercoagulability: too many test, too much conflicting data. *Hematology* 2002; 1: 353.

24. Hudson M, Herr A-L, Rauch J, et al. The presence of multiple prothrombotic risk factors is associated with a high risk of thrombosis in individuals with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30: 2385–2391.

25. Wachl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. Do the benefits outweigh the risk? A decision analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2042–2048.

26. Malaviya AN, Mourou M. Should low-dose aspirin also be a background therapy for all patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 561–562.

27. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, et al. High Thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthr Rheum* 2001; 44: 1466–1469.

28. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk

- factors and preventive treatment in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 924—929.
29. Решетняк ТМ, Мач ЭС, Александраева ЕН и соавт. Тромбо АСС в профилактике сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме. *Клин. медицина*, 1999; 10: 30—34.
30. Насонов ЕЛ, Иванова ММ. Антималарийные (аминохинолиновые) препараты: новые фармакологические свойства и перспективы клинического применения *Клин. фармакол. терапия*, 1998; 3: 65—68.
31. Yoon KH. Sufficient evidence to consider hydroxychloroquine as an adjunct therapy in antiphospholipid antibody (Hughes) syndrome. *J Rheumatol* 2002; 29: 1574—1575.
32. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaud P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. A study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3207—3211.
33. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303—308.
34. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome: analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2101—2108.
35. Meroni PL, Moia M, Derksen RHW, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for second prophylaxis. *Lupus* 2003; 12: 504—507.
36. Brey RL, Chapman J, Levine SR, et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus* 2003; 12: 508—513.
37. Valentini KA, Hull RD. Clinical use of warfarin. *UpToDate* 2003; 12.1.
38. Hirsh J, Poller L. The International Normalisation Ratio: a guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 1994; 154: 282.
39. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692—1711.
40. Jillella AP, Lutcher CL. Reinstitution warfarin in patients who develop warfarin skin necrosis. *Am J Hematol* 1996; 52: 117—119.
41. Buller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2003; 349: 702—704.
42. Van Dongen CJJ, Vink R, Hutten BA Buller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first events. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1285—1293.
43. Shulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *New Engl J Med* 2003; 349: 675—683.
44. Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandembroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant patients. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1556—1562.
45. Fitzmaurici DA, Blann AD. Lip GYH. Bleeding risk of anticoagulant therapy. *BMJ* 2002; 325: 828—831.
46. Gullov AL, Koefoed BG, Peterson P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial fibrillation aspirin and anticoagulant. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1322—1328.
47. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657.
48. River G, Khamashta MA, Hughes GRV. Warfarin and azathioprin: a drug interaction does exist. *Am J Med* 1993; 95: 342.
49. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. Potentiation of vitamin K antagonist by high dose intravenous methylprednisolone. *Ann Intern Med* 2000; 132: 831—835.
50. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphism in the cytochrome P450CY2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717—719.
51. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999; 53: 1319—1327.
52. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among

- patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998; 104: 332.
53. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685.
54. Prandoni P, Simioni P, Girolami A. Anti-phospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996; 75: 859.
55. Rance A, Ememrich J, Fiessinger JH. Anti-cardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 77: 221–222.
56. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Caetelino G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357: 1027–1032.
57. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *New Engl J Med* 2003; 349: 1133–1138.
58. Ridker RM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2003; 348: 1425–1434.
59. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2003; 349: 631–639.
60. Hankey GJ. Warfarin-aspirin recurrent stroke study (WARSS) trial. Is warfarin really a reasonable therapeutic alternative to aspirin for preventing recurrent noncardioembolic ischemic stroke? *Stroke* 2002; 33: 1723–1726.
61. Adam HP. Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 856–861.
62. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000029.
63. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.
64. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *New Engl J Med* 2001; 345: 1444–1451.
65. Alberts MJ. Update on the treatment and prevention of ischemic stroke. *Curr Med Research and Opinions* 2003; 19: 438–441.
66. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hunt B, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. Analysis of a series of 66 patients with oral anticoagulation to a target international normalization ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164–1169.
67. Castellino G, Cuadrado MJ, Godfrey T, et al. Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with major bleeding after oral anticoagulant treatment *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 527–530.
68. WARSS, APASS, PICSS and HAS study groups. The feasibility of a collaborative, double-blind study using anticoagulant: the warfarin-aspirin recurrent stroke study (WARSS), the antiphospholipid antibody in stroke study (APASS), the patients foramen ovale study (PICSS) and the hemostatic system study (HAS). *Cerebrovascular Dis* 1997; 7: 100–112.
69. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127: 177.
70. Robert A, Le Querrec A, Delahousse B, et al. Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome — Influence of the lupus anticoagulant on international normalized ratio. *Thromb Haemost* 1998; 80: 99.
71. Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ. Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant positive patients with the anti-phospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997; 98: 887.
72. Douketis JD, Crowther MA, Julian JA, et al. The effects of low-intensity warfarin on coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1028.
73. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001; 115: 672.
74. Решетняк ТМ, Широкова ИЕ, Кондратьева ДВЮ и соавт. Варфарин в комплекс-

ной терапии антифосфолипидного синдрома: предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология*, 2003; 3: 37—41.

75. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 144—1553.

76. Nee R, Doppenschmidt D, Donovan DJ, Andrews TC. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 286—8, A6-A7.

77. Markis M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77: 477—480.

78. Chapman J, Randl JH, Levine SR, et al. Non-stroke neurological syndrome associated with antiphospholipid antibodies: evaluation of clinical and experimental studies. *Lupus* 2003; 12: 514—517.

79. Cuadrado MJ, Sanna G, Sharief M, et al. Double blind, crossover, randomized trial comparing low molecular weight heparin versus placebo in the treatment of chronic headache in patients with antiphospholipid syndrome. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting October 24—28, 2003; Orlando, 883 (abst)*.

80. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12: 518—523.

81. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999; 137: 973—978.

82. Berkum Y, Elami A, Meir K, et al. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting October 24—28, 2003; 877 (abst)*.

83. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *New Engl J Med* 1997; 337: 688—698.

84. Moonis M, Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 33: 1927—1933.

85. Coul BM, Williams LS, Goldstein LB, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke. Report of the joint stroke guideline development committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a Division of the American Heart Association). *Stroke* 2002; 33: 1934—1942.

86. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter JC. Catastrophic antiphospholipid syndrome; proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 157—165.

87. Asherson RA, Cervera R, de Groot P, Erkan D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530—544.

88. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome; where do we stand. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3320—327.

89. Belmont HM, Abramson SB, Lie jt. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus: interaction of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 9—22.

90. Lockwood CJ, Schur PH. Monitoring and treatment of pregnant women with the antiphospholipid syndrome. *UpToDate* 2003; 11.2.

91. Sammaritano L. Update on the management of the pregnant patients with antiphospholipid antibody. *Curr Rheumatol Report* 2001; 3: 213—221.

92. Derksen RHW, de Groot Ph G, Nieuwenhuis HK, Christiaens GCML. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy? *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1.

93. Branch WD, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 614.

94. Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 524—529.

95. Ermel LD, Marshburn, PB, Kutteh, WH. Interaction of heparin with antiphospholipid antibodies (APA) from the sera of women with recurrent pregnancy loss (RPL). *Am J Reprod Immunol* 1995; 33:14.

96. Girardi G, Berman J, Tudoran R, et al. A potential mechanism for therapeutic efficacy for

heparin in antiphospholipid-induced pregnancy loss inhibition of complement. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Orlando, October 24–28, 2003*; 324 (abst).

97. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 728–731.

98. Erkan D. The relation between antiphospholipid syndrome-related pregnancy morbidity and non-gravid vascular thrombosis: a review of the literature and management strategies. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 379.

99. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1265.

100. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hughes GRV. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis. *Lupus* 2001; 10: 597–600.

101. American College of Obstetricians and Gynecologists. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin during pregnancy. *ACOG committee opinion* 211. *ACOG* 1998; Washington, DC.

102. Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P, et al. Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1379.

103. Udoff LC, Branch DW. Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing in vitro fertilization. *J Autoimmun* 2000; 15: 209.

104. Cowchock S. Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5: 467.

105. Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid-antibody syndrome? (editorial). *N Engl J Med* 1995; 332: 1025.

106. Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 630.

107. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone to low-dose heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318.

108. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253.

109. Valensise H, Vaquero E, De Carolis C, Stipa E, et al. Normal fetal growth in women with antiphospholipid syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG). *Prenat Diagn* 1995; 15: 509.

110. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122.

111. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: A comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 174.

112. Scott JR, Branch WD, Kochenour NK, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1055.

113. Spinnato JA, Clark AL, Pierangeli SS, Harris EN. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 690.

114. Carp HJA, Asherson RA, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated by the antiphospholipid syndrome: what is its role? *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 291–294.

115. Frampton G, Cameron JS, Thom M, et al. Successful removal of antiphospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low dose prednisolone. *Lancet* 1987; 2: 1023.

116. Fulcher D, Stewart T, Exner T, et al. Plasma exchange and the anticardiolipin syndrome in pregnancy. *Lancet* 1989; 2: 171.

117. Denis AL, Guido M, Adler RD, et al. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates



and outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 67:1084.

118. Chilcott IT, Margara R, Cohen H, et al. Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000; 73: 526.

119. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 73: 330.

120. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 131.

121. Ruffatti A, Dalla Barba T, Del Ross T, et al. Outcome of fifty-five newborns of antiphospholipid antibody-positive mothers treated with calcium heparin during pregnancy. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 605.

122. Suarez IM, Diaz RA, Canela DA, de la Llave EP. Correction of severe thrombocytopenia with chloroquine in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5: 81.

123. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero, J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 1359.

124. Kavanaugh A. Danazol therapy in thrombocytopenia associated with the antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1994; 121: 767.

125. Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, et al. Correction of thrombocytopenia with dapsone in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20:1777.

126. Ballerini G, Gemmati D, Moratelli S, et al. Anticardiolipin antibody-related thrombocytopenia: persistent remission after splenectomy. *Hematologica* 1995; 80: 248–251.

127. Leuzzi RA, Davis GH, Cowchock Fs, et al. Management of immune thrombocytopenic purpura associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 197–200.

128. Hakim AJ, Machin SJ, Isenberg DA, Autoimmune thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus; the response to splenectomy. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 20–25.

129. Galindo M, Khamashta MA, Hughes GRV. Splenectomy for refractory thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 1999; 38: 848–853.

130. Font J, Jimenez S, Ververa R, et al. Splenectomy for refractory Evans's syndrome associated with antiphospholipid antibodies: report of two cases. *Ann Rheum Dis*, 2000; 59: 920–923.

131. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 132–175.

132. Ahn SS, Kalunian Rosove M, Moore WS. Postoperative thrombotic complications in patients with lupus anticoagulant: increased risk after vascular procedures. *Vasc Surg* 1988; 7: 749–756.

133. Ciocca RG, Choi J, Graham AM. Antiphospholipid antibodies lead to increased risk in cardiovascular surgery. *Am J Surg* 1995; 170: 198–200.

134. Bick RL, Arm B, Frenkel EP. Antiphospholipid-thrombosis syndrome, *Haemostasis* 1999; 29: 100–110.

135. Erkan D, Baleman H, Lockshin MD. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus; report of 2 cases and review of literature. *Lupus* 1999; 8: 560–564.

136. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendation. *J Rheumatol* 2002; 29: 843–849.

137. Gali M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1996; 93: 1–5.

138. Robertson AJ, Nargund V, Gray DW, Morris PJ. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal transplant recipients. *Neprol Dial Transpl* 2000; 15: 1865–1868.

139. Ames PR, Alves J, Murat I, Isenberg DA, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and allied conditions with vascular involvement. *Rheumatology (Oxford)*, 1999; 38: 529–34.

140. Practico D, Ferro D, Iuliano L, et al. Ongoing prothrombotic state in patients with

antiphospholipid antibodies: a role for increased lipid peroxidation. *Blood* 1999; 93: 3401–3407.

141. Linnik MD, Saller-Cid L, Miller AC, et al. Domain specificity of autoantibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome enrolled in a phase 2 trial with LJP 1082. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, October 24–28, 2003; Orlando, 860 (abst)*.

142. Cockerill K, Linnik MD, Jones DS, et al. A novel therapeutic approach for treating antiphospholipid syndrome based on tolerizing anti- $\beta_2$ -GPI B cells. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (Suppl 9): S230 (abst).

143. Horizon A, Weisman MH, Wallace DJ, et al. Results of a randomized, placebo controlled, double blind phase 2 clinical trial (RCT) to assess the safety and tolerability of LJP 1082 in patients with antiphospholipid syndrome. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, October 24–28, 2003; Orlando, 884 (abst)*.

144. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1000 patients European Working Party on systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1999; 78: 167–175.

145. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, et al. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a study of 60 consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody. *Ann Intern Med* 1987; 106: 524–531.

146. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 2003; 82: 299–308.

147. Jouhikainen T, Stephansson E, Leirisalo-Repo. Lupus anticoagulant as a prognostic marker in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 568–573.

148. Gulco PS, Reveille JD, Koopman WJ, et al. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations, and impact on survivals. *J Rheumatol* 1993; 20: 1648–1693.

149. Alarcon-Segovia D, Drenkard C. Course and prognosis of the antiphospholipid syndrome. In: *The Antiphospholipid syndrome*. Ed. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y. CRS Press. Boca Raton. 2000; 315–322.

150. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2531–2536

151. Finazzi G. The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: who is at risk? *Curr Epidemiol Report* 2001; 3: 271–278.

152. Ruiz-Irastoza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 77–82.

153. Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome. Functional outcome after 10 years. *J Rheumatol* 2000; 27: 1817–1821.

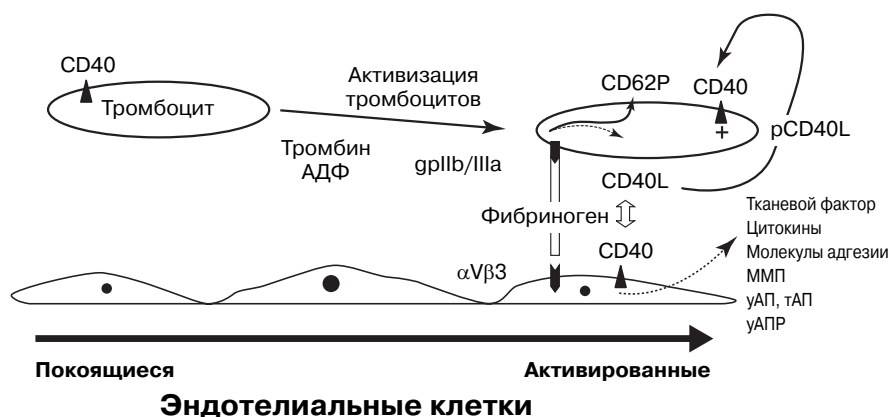
154. Berkun Y, Elami A, Meir K, et al. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 27: 414–420.

155. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; 42: 530–533.

156. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Котельникова ГП и соавт. Выживаемость и прогностические факторы риска смерти при антифосфолипидном синдроме: результаты 8-летнего наблюдения. *Терапевт. архив*, 2003; 5: 46–61.

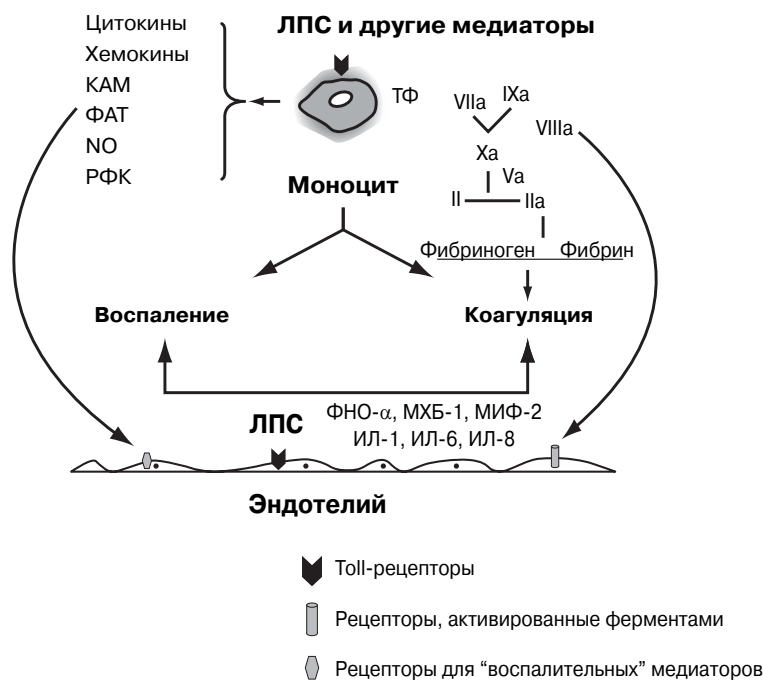
## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Фундаментальная роль воспаления и аутоиммунных процессов в развитии атеротромбоза привлекает внимание к новым направлениям противовоспалительной и антитромботической терапии<sup>1</sup>. Как уже отмечалось, активация лимфоцитов по Th1-типу, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, взаимодействие CD40/CD40-лиганд, приводят к формированию протромбогенного и провоспалительного фенотипа сосудистого эндотелия<sup>2-4</sup> (рисунок 14.1). При этом активированные тромбоциты, синтезируя ряд медиаторов воспаления (тромбоцитарный фактор роста, тромбоцитарный фактор 4, CD40-лиганд, RANTES, тромбоспондин, ТФР- $\beta$ , NO), являются участниками не только процесса тромбообразования, но и воспаления<sup>1</sup>. Важный дополнительный механизм, определяющий взаимосвязь гиперкоагуляции и воспаления — гетеротипическое взаимодействие активированных (и дегранулированных) тромбоцитов с лейкоцитами<sup>5</sup>. Связывание Р-селектина (CD62P) с соответствующим лейкоцитарным рецептором (гликопротеиновым лигандом Р-селектина-1 — PSGL-1) стимулирует экспрессию CD11b/CD18 (Mac-1) на мембране лейкоцитов, что вызывает дальнейшее усиление активации лейкоцитов и тромбоцитов. При этом тромбоцитарный Р-селек-



**Рис. 14.1.** Взаимодействие тромбоцитов и эндотелиальных клеток

тин вызывает экспрессию ТФ и синтез провоспалительных цитокинов моноцитами. Примечательно, что циркулирующие факторы свертывания также обладают провоспалительным потенциалом. Например, активность ТФ полностью проявляется только в присутствии кофактора, которым является фактор VIIa. Фактор Ха, вызывающий опосредованную протромбиназой конверсию протромбина в тромбин (глава 4), индуцирует экспрессию ТФ и КМА (Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1), стимулирует синтез ИЛ-6, ИЛ-8 и МХБ-1<sup>6</sup>. Тромбин активирует экспрессию рецепторов на тромбоцитах и сосудистом эндотелии, тем самым стимулируя провоспалительную и прокоагулянтную активность ЭК<sup>7, 8</sup>. Напротив, белок С подавляет образование тромбина путем инактивации факторов Va и VIIIa (глава 4), проявляет выраженную противовоспалительную активность за счет подавления синтеза ФНО- $\alpha$ <sup>9</sup> и экспрессии Е-селектина в ЭК<sup>7</sup>. Таким образом, воспаление и тромбообразование тесно взаимосвязаны, эти процессы стимулируют (и/или усиливают) друг друга. Можно полагать, что наиболее эффективными препаратами для лечения воспалительных коагулопатий, к которым в определенной степени можно отнести атеросклероз, а возможно, и АФС, будут такие лекарственные средства, которые обладают способностью эффективно блокировать оба — прокоагулянтный и провоспалительный — патогенетических



**Рис. 14.2.** Воспаление и гиперкоагуляция

механизма этих заболеваний<sup>1</sup> (рисунк 14.2). Все это вместе взятое служит основанием для изучения возможностей противовоспалительной терапии при коагулопатиях, и антикоагулянтной терапии при воспалительных заболеваниях<sup>11-13</sup>. В этом разделе будут рассмотрены некоторые аспекты клинического применения и механизмы действия широко известных лекарственных препаратов, а также новые подходы к профилактике и лечению тромбозов, которые имеют определенные перспективы для применения при ревматических заболеваниях, в первую очередь АФС.

### Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП и аспирин относятся к числу наиболее широко применяемых в клинической практике лекарственных средств. Показаниями для их на-

значения являются воспалительные процессы различной природы и локализации, боль, лихорадка, а также склонность к развитию тромбозов (аспирин)<sup>1</sup>.

Ведущий механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, — это подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ)<sup>2</sup>. Изоферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 играют различную (хотя и в ряде аспектов сходную) роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, в которых участвуют ПГ<sup>2, 3</sup>. Нарушение синтеза ПГ, как уже отмечалось, может играть определенную роль в развитии атеротромбоза (глава 5) и АФС (глава 6).

## Аспирин

Ключевой механизм действия аспирина — это необратимое ацетилирование серина в положении 530 в ЦОГ-1 и серина в положении 516 в ЦОГ-2. Аспирин примерно в 170 раз сильнее ингибирует ЦОГ-1, чем ЦОГ-2<sup>3, 4</sup>. Поэтому аспирин вызывает полную инактивацию ЦОГ-1, а ЦОГ-2 сохраняет способность превращать арахидоновую кислоту не в  $PGH_2$ , а в 15-R-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (15-R-HEТЕ). В результате наблюдается снижение продукции как  $TxA_2$ , так и ПГ. С точки зрения влияния на гемостаз и сосудистую регуляцию этот уникальный эффект аспирина имеет очень важные последствия. Напомним, что образующийся в тромбоцитах в ответ на различные стимулы  $TxA_2$  вызывает усиление агрегации тромбоцитов и вазоконстрикцию. Напротив, сосудистый эндотелий синтезирует  $PGI_2$ , который подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Таким образом, развивающаяся под действием аспирина блокада синтеза  $TxA_2$  и  $PGI_2$  оказывает разнонаправленное влияние на гемостаз. Предполагается однако, что относительно неблагоприятный эффект нарушения синтеза  $PGI_2$  имеет меньшее значение, чем благоприятный, связанный с нарушением образования  $TxA_2$ . Это связано с тем, что эндотелий очень быстро вырабатывает новые молекулы ЦОГ, тогда как блокада ЦОГ-1 в тромбоцитах носит более стойкий характер вследствие низкого содержания иРНК ЦОГ

и невысокой белково-синтетической активностью в безъядерных тромбоцитах. Хотя  $T_{1/2}$  аспирина составляет только 20 мин, его антиагрегантное действие сохраняется около 10 дней. Это соответствует продолжительности времени, необходимого для образования новых тромбоцитов. Восстановление функции тромбоцитов после однократного приема аспирина развивается постепенно, примерно на 10% в день. Необходимо также иметь в виду, что для функционирования системы гемостаза достаточно 20% тромбоцитов с нормальной активностью ЦОГ-1. Однократный прием аспирина в низкой дозе (100 мг) в большинстве случаев эффективно подавляет синтез  $TxA_2$  у здоровых людей и пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов. Максимальное подавление ЦОГ развивается через 24 часа, однако при длительном приеме аспирина антиагрегантный эффект накапливается.

По сравнению с другими препаратами, ингибирующими агрегацию тромбоцитов (клопидогрел, тиклопидин и др.), аспирин обладает более слабой антиагрегантной активностью. Поэтому возникает вопрос, является ли подавление агрегации тромбоцитов единственным механизмом, определяющим клинически значимый профилактический эффект аспирина в отношении развития тромбозов<sup>3, 5-7</sup>.

В настоящее время накоплено значительное количество данных о многообразных эффектах аспирина, не зависящих (или только частично зависящих) от блокады ЦОГ<sup>7, 8</sup>.

По данным экспериментальных исследований, аспирин обладает следующими основными ЦОГ-независимыми эффектами:

- снижает уровень ряда медиаторов воспаления: ICAM-1, МХБ-1, ФНО- $\alpha$  и других цитокинов *in vitro* и *in vivo*<sup>9</sup>;
- угнетает пролиферацию клеток, стабилизирует атеросклеротическую бляшку<sup>10</sup> и синтез ТФР- $\beta$  в культуре ГМК сосудистой стенки<sup>11</sup>;
- предотвращает эндотелиальную дисфункцию<sup>12, 13</sup>;
- подавляет рост *Chlamydia pneumoniae*, вызывающей активацию NF- $\kappa$ B<sup>14, 15</sup>;
- предохраняет ЛНП от окислительной модификации<sup>16</sup>;
- предохраняет ЭК от окислительного стресса<sup>17</sup>;
- ингибирует транскрипцию гена ЦОГ-2<sup>18</sup>;

- снижает вирулентность некоторых микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*)<sup>19</sup>.

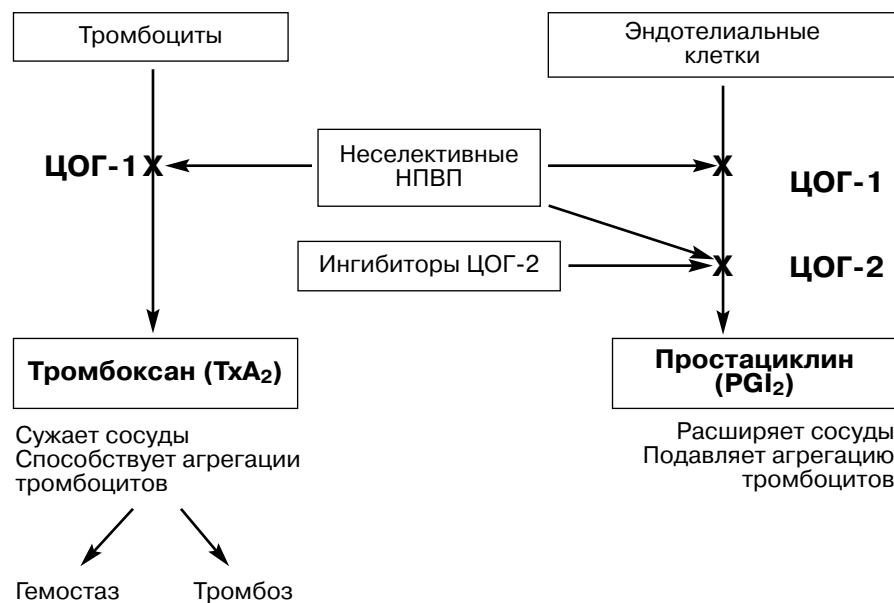
По данным исследования Physicians Health study, лечение аспирином особенно эффективно у больных ИБС с повышенным уровнем СРБ<sup>20</sup>, а при остром коронарном синдроме оно приводит к снижению уровня СРБ<sup>9</sup>. Все это вместе взятое дает основание предположить, что даже в низких дозах аспирин обладает определенной противовоспалительной активностью, которая может дополнять антиагрегационный эффект препарата.

### **НПВП и ингибиторы ЦОГ-2**

Согласно общепринятой в настоящее время концепции, в основе противовоспалительной и анальгетической активности НПВП лежит блокада ЦОГ-2, а угнетение активности ЦОГ-1 является основным механизмом развития побочных реакций, по крайней мере со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)<sup>1, 2, 21</sup>. Эффективность и токсичность стандартных НПВП связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Это обусловило активную разработку нового класса НПВП — так называемых ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб (Целебрекс, Пфайзер), рофекоксиб и др.), которые обладают более низкой частотой развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению со стандартными НПВП<sup>21-23</sup>. Однако в последние годы появились новые факты о физиологической (или адаптационной) роли ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ<sup>24</sup>, в первую очередь в отношении регуляции сосудистого гомеостаза<sup>23, 24</sup>.

Исходя из некоторых теоретических предпосылок, сосудистые эффекты ингибиторов ЦОГ-2 как бы противоположны действию аспирина в низких дозах<sup>25</sup>. Эти препараты могут снижать ЦОГ-2-зависимый синтез PGI<sub>2</sub> клетками сосудистого эндотелия, но не влияют на ЦОГ-1-зависимый синтез TxA<sub>2</sub> тромбоцитами (рисунок 14.3). Полагают, что это может приводить к нарушению баланса PGI<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub>, а следовательно, к активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска





**Рис. 14.3.** Действие НПВП и ЦОГ-2 ингибиторов на синтез Tx<sub>A</sub><sub>2</sub> и PGI<sub>2</sub>

тромбообразования. При изучении мышей, дефицитных по PGI<sub>2</sub> рецепторам (IP) или Tx<sub>A</sub><sub>2</sub> рецепторам (TP), обнаружили, что у IP-дефицитных мышей наблюдается увеличение индуцированной повреждением сосудистой пролиферации и агрегации тромбоцитов по сравнению с мышами, дефицитными по TP-рецепторам, или мышами, получавшими антагонисты TP<sup>26</sup>. В других исследованиях было показано, что ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают частоту образования тромба при экспериментальном повреждении коронарной артерии у собак<sup>27</sup>, а экспрессия ЦОГ-2 играет определенную роль в защите миокарда в позднюю фазу ишемического прекодиционирования<sup>28</sup>. Однако истинное значение этих экспериментальных данных до конца не ясно. Во-первых, ингибиторы ЦОГ-2 только частично подавляют ЦОГ-2-зависимый синтез PGI<sub>2</sub> и не затрагивают ЦОГ-1-зависимый синтез. Кроме того, концентрация PGI<sub>2</sub> в системной циркуляции существенно ниже концентрации, необходимой для эффективной блокады агрегации тромбоцитов<sup>24</sup>. Наконец,

$\text{PGI}_2$  — это лишь одна из многочисленных молекул, вырабатываемых эндотелием и подавляющих адгезию и агрегацию тромбоцитов (к таким молекулам также относятся NO, CD39/экто-АДФаза, тромбоцитарная эндотелиальная молекула адгезии)<sup>29</sup>. Поэтому изолированной блокады  $\text{PGI}_2$  явно недостаточно для патофизиологически значимого нарушения тромборезистентности сосудистого эндотелия. Необходимо также подчеркнуть, что аспирин в дозе 20–1200 мг способен блокировать синтез  $\text{PGI}_2$ . Поэтому, если эндотелиальная продукция  $\text{PGI}_2$  действительно имеет критическое значение для предотвращения тромбоза, низкие ( $\text{PGI}_2$ -сберегающие) дозы аспирина должны быть более эффективны, чем высокие. Однако четкой зависимости между эффективностью и дозой аспирина не выявлено.

Большой резонанс вызвали результаты исследования VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), которые свидетельствовали о более высокой частоте развития нефатального ИМ у пациентов с РА, получавших ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб (0,5%), по сравнению с больными, принимавшими неселективный НПВП (напроксен) (0,1%,  $p < 0,05$ )<sup>30</sup>. Кроме того, появились сообщения о развитии тромбозов у пациентов СКВ с АФС на фоне приема целекоксиба (Целебрекс, Пфайзер)<sup>31</sup>. Было высказано предположение о том, что сердечно-сосудистые осложнения следует считать класс-специфическим побочным эффектом ингибиторов ЦОГ-2<sup>32</sup>. Однако увеличение риска тромбозов у пациентов РА и остеоартрозом на фоне лечения ингибиторами ЦОГ-2 не подтвердилось при метаанализе результатов их применения в клинической практике<sup>33–37</sup>. Оказалось также, что в исследовании VIGOR почти половина всех случаев острого ИМ пришлось на 4% пациентов, которым было показано профилактическое назначение низких доз аспирина. Способность целекоксиба (Целебрекс, Пфайзер) вызывать тромбозы при СКВ также не нашла подтверждения в более поздних исследованиях<sup>38</sup>. Кроме того, как видно из *таблицы 14.1*, развитие тромбозов у пациентов с тяжелым АФС и высоким риском рецидивирования тромбозов при полном отсутствии антикоагулянтной/ антиагрегантной терапии у 3 больных и неадекватном уровне МНО у одного больного очень трудно связать с назначением ингибиторов ЦОГ-2.

**Таблица 14.1. Характеристика пациентов с тромботическими осложнениями на фоне лечения цеlexоксибом<sup>31</sup>**

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Пол/возраст	Ж/42	Ж/37	Ж/56	Ж/42
Жалобы	Боли и цианоз левой стопы	Боли и цианоз пальцев правой стопы, язвы на стопах	Одышка	Боли и цианоз правой стопы
Клинические проявления до назначения цеlexоксига	Артрит, феномен Рейно, недомогание в течение 24 лет	СКВ в течение 7 лет; артрит, рефрактерный феномен Рейно, поражение ЦНС	Системная склеродермия и ВА в течение 7 лет, рецидивирующие артериальные тромбозы	СКВ (нефрит, миозит, феномен Рейно, синовит) в анамнезе двухсторонний тромбоз глубоких вен голени, спонтанный аборт в III триместре
Базовое лечение	Гидроксихлорохин и преднизолон	Метилпреднизолон, циклофосфамид, гидроксихлорохин	Варфарин (МНО 2,0—2,5)	Метотрексат и преднизолон
Лабораторные изменения	Увеличение АНФ, анти-ДНК, анти-Sm, СОЭ, аКЛ классов IgG и IgM	Увеличение АНФ, анти-ДНК, анти-Ro/La, IgG аКЛ	Увеличение АНФ, анти-РНП, анти-Ro	Увеличение АНФ, IgG аКЛ
Целексиксб	200 мг в течение 2 недель	100 мг 2 раза в день в течение 1 недели	200 мг 1—2 раза в день в течение 2 дней	200 мг 2 раза в день в течение 2 месяцев
Осложнения	Диффузный атеросклероз подвздошной и общей бедренной артерий, хроническая окклюзия левой задней большеберцовой и малоберцовой артерий, острый тромбоз передней большеберцовой артерии (по данным ангиографии) с последующим развитием гангрены стопы	Стойкая ишемия пальцев стоп с болями, изменением цвета кожи и язвами	Тромбоз эмболия легочной артерии	Боли в правой стопе, затем цианоз и язвы

Предполагалось, что результаты исследования VIGOR объясняются не тромбогенной активностью рофекоксиба, а аспириноподобным действием напроксена или вообще носят случайный характер<sup>21</sup>. Действительно, в специальных сравнительных исследованиях было установлено, что напроксен в большей степени подавляет синтез ТхА<sub>2</sub> (95%) и агрегацию тромбоцитов (88%), чем другие НПВП, и приближается в этом отношении к аспирину<sup>39</sup>. По данным ряда авторов, риск сердечно-сосудистых осложнений ниже на фоне лечения напроксеном, чем рофекоксибом и другими НПВП<sup>34, 40-42</sup>. Примечательно, что ранее было показано, что и некоторые другие НПВП, так же как и напроксен, обладают некоторым аспириноподобным кардиопротективным действием<sup>43-45</sup>.

В последние годы было проведено несколько ширококомасштабных ретроспективных исследований, касающихся влияния приема НПВП на сердечно-сосудистую летальность.

По данным одних авторов, прием любых НПВП (в сочетании с низкими дозами аспирина или без них) снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острый ИМ<sup>46, 47</sup>. Напротив, другие авторы не выявили влияния НПВП (включая напроксен) на развитие осложнений<sup>48, 49</sup>. Недавно было показано, что прием НПВП не влияет на риск развития ишемического и геморрагического инсульта<sup>50</sup>. Прием ингибитора ЦОГ-2, мелоксикама не приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф по сравнению со стандартными НПВП<sup>51</sup>.

Таким образом, вопрос о том, способствует ли лечение НПВП (и особенно ингибиторами ЦОГ-2) увеличению риска сосудистых осложнений или, наоборот, обладают ли некоторые НПВП аспириноподобным кардиопротективным действием, остается открытым. В настоящее время всем пациентам, имеющим сердечно-сосудистые факторы риска и принимающим НПВП (селективные и неселективные), рекомендуется дополнительно профилактически назначать низкие дозы аспирина<sup>24, 52</sup>.

С практической точки зрения большое значение имеют данные о потенциальных нежелательных взаимодействиях низких доз аспирина и НПВП. Действительно, по данным экспериментальных и клинических<sup>53</sup> исследований, некоторые НПВП (индометацин, ибупрофен) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ-1 и по-

давливать антиагрегантный эффект аспирина. Другие НПВП, такие как кетопрофен и диклофенак, а также селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб (Целебрекс, Пфайзер), рофекоксиб)<sup>53-56</sup> не проявляют этого эффекта. Это послужило основанием для более детального анализа результатов исследований, касающихся профилактической эффективности низких доз аспирина у пациентов, получавших НПВП. В недавнем исследовании T.N. MacDonald, L. Wei<sup>57</sup> наблюдали 7101 пациента в течение 8 лет после первой госпитализации по поводу ИБС. Было выделено 4 группы пациентов: больные первой группы получали только аспирин в дозе <325 мг/день, во второй группе — аспирин и ибупрофен, в третьей группе — аспирин и диклофенак и в четвертой группе — аспирин и другие НПВП. Оказалось, что риск сосудистых катастроф у пациентов, получавших ибупрофен и аспирин, был существенно выше, чем в группе больных, получавших только аспирин (ОР=1,73). Прием диклофенака и других НПВП не ассоциировался с увеличением риска. T. Kurth и соавт.<sup>58</sup> проанализировали результаты 5-летнего двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (Physician's Health Study — PHS), посвященного роли аспирина (325 мг/день) в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и злокачественных новообразований. В исследование вошли 22 071 здоровый мужчина. Установлено, что у пациентов, длительно принимавших НПВП (>60 дней), риск ИМ выше (ОР=2,86), чем у пациентов, не принимавших НПВП или принимавших эти препараты в течение короткого времени (<60 дней).

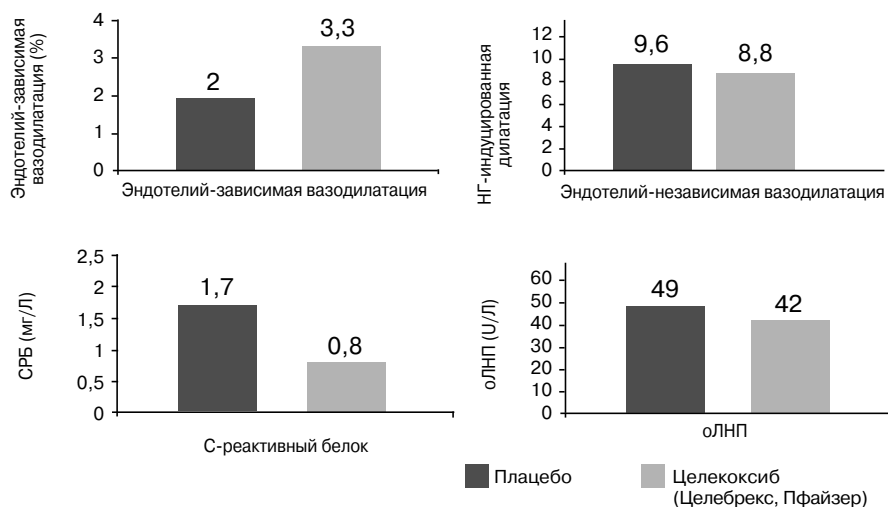
Поскольку сам по себе прием низких доз аспирина может вызывать развития тяжелых осложнений со стороны ЖКТ<sup>59</sup>, возникает закономерный вопрос, каковы реальные преимущества ингибиторов ЦОГ-2 перед "стандартными" НПВП у пациентов, вынужденных принимать низкие дозы аспирина<sup>60, 61</sup>. Действительно, по данным исследования CLASS, достоверно уменьшение частоты тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов на фоне лечения целекоксибом (по сравнению с "неселективными" НПВП) выявлено только у пациентов, не получавших низкие дозы аспирина<sup>62</sup>. Однако недавний метаанализ результатов испытаний целекоксиба (Целебрекс, Пфайзер) свидетельствуют о четкой тенденции к снижению частоты как симптоматических побочных эффектов, так и

тяжелых осложнений со стороны ЖКТ на фоне лечения ингибиторами ЦОГ-2 по сравнению с "стандартными" НПВП. Частота тяжелых гастроэнтерологических осложнений у пациентов, получавших низкие дозы аспирина, была на 51% меньше на фоне приема целекоксиба (Целебрекс, Пфайзер), чем НПВП<sup>63</sup>.

### Антиатерогенные эффекты НПВП

В противоположность представленным выше материалам о возможных неблагоприятных сердечно-сосудистых последствиях нарушения баланса  $PGI_2/TxA_2$  под влиянием ингибиторов ЦОГ-2, в последние годы получены данные о важной роли ЦОГ-2 в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Это позволяет по-новому взглянуть на перспективы применения ингибиторов ЦОГ-2 в медицине.

Установлено, что в атеросклеротической бляшке (у человека и экспериментальных животных) наблюдается гиперэкспрессия ЦОГ-2, что связано с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, а ингибиторы ЦОГ-2 тормозят этот процесс<sup>64-68</sup>. Высказано предположение, что подавление ЦОГ-2-зависимого воспалительного компонента атеросклеротического поражения сосудов приводит к улучшению функции эндотелия (например, за счет увеличения синтеза NO и уменьшения окислительного стресса), способствует стабилизации атеросклеротической бляшки<sup>67</sup>. Действительно, у мышей с дефицитом ЛНП-рецепторов, у которых на фоне приема продуктов питания с высоким содержанием жира развивается тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов, введение индометацина и рофекоксиба тормозит прогрессирование атеросклероза<sup>66</sup>. Этот эффект наблюдался несмотря на подавление синтеза  $PGI_2$  рофекоксибом. Существуют данные, что ингибиторы ЦОГ-2 улучшают функцию миокарда при экспериментальном инфаркте миокарда<sup>69</sup>. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (со стенозом >2,6 коронарных артерий в среднем) назначение целекоксиба (Целебрекс, Пфайзер) приводит к существенному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации ( $p=0,026$ ), снижению концентрации С-реактивного белка ( $p=0,019$ ) и оЛНП ( $p=0,028$ ) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо<sup>70</sup> (рисунк 14.4).



**Рис. 14.4.** Влияние целекоксиба (Целебрекс, Пфайзер) на функцию эндотелия, СРБ и оЛНП при коронарном атеросклерозе

Совсем недавно были получены данные о том, что, в отличие от аспирина, мелоксикам (и ингибитор ЦОГ-2 SC58125) не усиливает постишемическую дисфункцию миокарда *in vitro*<sup>71</sup>. В этой связи особый интерес представляют сведения о благоприятном эффекте ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама у пациентов с острым коронарным синдромом<sup>72</sup>. Это проспективное рандомизированное слепое исследование включало 120 пациентов с острым коронарным синдромом (без подъема сегмента ST). Половине больных на фоне стандартной терапии аспирином и гепарином назначали мелоксикам (вначале внутривенно, затем перорально), другая половина больных получала плацебо. В группе мелоксикама отмечено существенное снижение частоты рецидивов стенокардии, ИМ и летальных исходов ( $p=0,007$ ), а также потребности в реваскуляризации в течение 30 и 90 дней после развития острого коронарного синдрома.

## Механизмы резистентности к аспирину: роль ЦОГ-2

Несмотря на высокую эффективность аспирина в отношении предотвращения инсульта и ИМ, примерно у 8–45% пациентов развиваются тромбоэмболические осложнения, несмотря на прием аспирина<sup>73</sup>. По-

сколькx, как уже отмечалось, аспирин значительно менее активен в отношении ЦОГ-2, чем ЦОГ-1, одним из вероятных механизмов резистентности к аспирину является ЦОГ-2-зависимый синтез ТхА<sub>2</sub> тромбоцитами или, что более вероятно, моноцитами, инфильтрирующими атеросклеротическую бляшку<sup>74, 75</sup>. В других исследованиях была показана экспрессия ЦОГ-2 во вновь образующихся в костном мозге мегакариоцитах<sup>76</sup>. Поскольку для достижения антиагрегантного эффекта аспирина необходимо подавление синтеза ТхА<sub>2</sub> более чем на 90%, даже умеренный ЦОГ-2-зависимый синтез ТхА<sub>2</sub>, особенно в условиях быстрой регенерации тромбоцитарного ростка, может быть клинически значимым и приводить к резистентности к низким дозам аспирина<sup>24, 77</sup>. Другой возможный механизм резистентности — полиморфизм гена GРIВ/IIIа (P1A2) тромбоцитов, который связан с риском рестеноза после стентирования, повышенной агрегационной способности тромбоцитов и снижением антиагрегационного эффекта аспирина<sup>73</sup>. Предполагается, что окислительный стресс может стимулировать синтез ТхА<sub>2</sub> (или РGF<sub>2</sub>-подобных изопростанов, вызывающих вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов) ЦОГ-1-независимым путем. Недавно J.W. Eikelboom и соавт.<sup>78</sup> исследовали основной метаболит ТхА<sub>2</sub> (11-дегидротромбоксан В<sub>2</sub>) в моче у пациентов с ИБС (Heart Outcome Prevention Trial — HOPE) на фоне приема аспирина в дозе 75 и 325 мг/день. Оказалось, что риск развития ИМ у пациентов с повышенным уровнем 11-дегидротромбоксана В<sub>2</sub> (в пределах верхнего квартиля) в 3,5 раз выше, чем у пациентов с нормальным уровнем этого метаболита.

Резистентность к аспирину может приводить к неблагоприятным последствиям не только при атеросклеротическом поражении сосудов, но и при АФС. Наши результаты и данные других авторов<sup>79</sup> свидетельствуют о том, что при СКВ (и особенно у аФЛ-положительных пациентов) наблюдается существенное увеличение экскреции 11-дегидротромбоксана В<sub>2</sub>, коррелирующее с лабораторными признаками гиперкоагуляции (повышение уровня F1+2) и активации эндотелия (повышение концентрации фактора Виллебранда). При этом аспирин только частично (на 80%) снижал концентрацию 11-дегидротромбоксана В<sub>2</sub> в моче. Примечательно, что в процессе динамического наблюдения сердечно-сосудистые осложнения отмечены почти исключительно у пациентов с повышенным уровнем 11-дегидротромбоксана В<sub>2</sub>.



## Глюкокортикоиды

До недавнего времени ГК не рассматривались в качестве перспективных препаратов для лечения сердечно-сосудистых осложнений, тем более что на фоне их приема развиваются многочисленные побочные эффекты (повышение АД, дислиппротеинемия), которые могут оказать негативное влияние на течение атеросклеротического поражения сосудов. Однако данные о роли воспаления в развитии атеротромбоза заставили вернуться к изучению возможности применения ГК при атеросклерозе сосудов.

Исследование MUNA<sup>80</sup> включало 167 пациентов с нестабильной стенокардией. Из них 81 больной получал метилпреднизолон, а остальные 85 пациентов принимали плацебо. В группе метилпреднизолона через 48 часов отмечено достоверное снижение уровня СРБ (на 2,5 мкг/мл), а в группе плацебо, напротив, выявлено повышение СРБ (на 1,6 мкг/мл) ( $p=0,03$ ). Однако по частоте развития осложнений (рецидивирование стенокардии, немая ишемия при Холтеровском мониторинге, необходимость реваскуляризации, рецидив нестабильной стенокардии, ИМ и смерть) основная группа (44%) и контрольная (33%) достоверно не различались ( $p=0,12$ ). В недавнем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании F. Versaci и соавт.<sup>81</sup> исследовали эффективность преднизолона у 41 пациента после стентирования коронарных артерий. В контрольную группу вошли 43 пациента, получавшие плацебо. Базовой терапией у всех пациентов был аспирин и тиклопидин, которые назначали через 3 дня после операции. Лечение преднизолоном продолжалось в течение 45 дней в дозе 1 мг/кг первые 10 дней. В исследование были включены только пациенты, имевшие повышенный уровень СРБ ( $>5$  мг/мл). Отмечено, что у пациентов, получавших преднизолон, наблюдалось снижение абсолютного количества клинических осложнений на 28% ( $p=0,0063$ ) через 12 месяцев и снижение частоты рестеноза на 26% через 6 месяцев ( $p=0,001$ ). Совсем недавно показано, что метилпреднизолон влияет на аспиринарезистентный биосинтез эйкозаноидов при нестабильной стенокардии<sup>82</sup>, что может иметь значение для преодоления резистентности к аспирину. Особенно большой интерес представляют данные С.М. Weuand и соавт.<sup>83</sup>, которые установили, что при эксперимен-

тальном гигантоклеточном артериите (химерные SCID мыши с имплантированными височными артериями человека) ГК эффективно подавляли экспрессию NF-κB в сосудистой стенке, но не влияли на повышенный синтез ИФН-γ, который снижался только при дополнительном введении аспирина в терапевтических концентрациях. Следует напомнить, что активация NF-κB и гиперэкскрессия ИФН-γ — ключевые звенья патогенеза атеросклероза (*глава 6*). Совсем недавно эти экспериментальные данные получили подтверждение в клинических исследованиях. По данным G. Neshet и соавт.<sup>74</sup>, у пациентов с гигантоклеточным артериитом, получавших для профилактики ИБС низкие дозы аспирина, частота острых ишемических осложнений, связанных с поражением височных артерий, была достоверно ниже (8%), чем у больных, не получавших аспирин (29%,  $p=0,02$ ).

Все это вместе взятое дает основание предположить, что в будущем противовоспалительные препараты будут обязательным компонентом лечения атеросклероза сосудов, по крайней мере у некоторых пациентов с высоким риском атеротромбоза.

### **Противовоспалительные эффекты ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II типа I**

Основной механизм действия ингибиторов АПФ — блокада превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Кроме того, ингибиторы АПФ подавляют разрушение брадикинина. В свою очередь брадикинин действует на ЭК, приводя к высвобождению NO, ПГ (в первую очередь PGI<sub>2</sub>) и эндотелиального гиперполяризующего фактора. В целом брадикинин вызывает вазодилатацию, усиливает фибринолиз, улучшает функцию эндотелия<sup>1</sup>. Кроме того, в недавних исследованиях было показано, что ингибиторы АПФ обладают способностью подавлять синтез провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-6<sup>2,3</sup>. Известно, что при нестабильной стенокардии наблюдается повышение уровня ИЛ-6, коррелирующее с неблагоприятным прогнозом (*глава 11*). По данным клинических исследований, лечение ингибиторами АПФ у пациентов, перенесших ИМ или имеющих ИБС, приводит не только к снижению частоты развития сердечной недостаточности, но и к уменьшению риска

инсульта, ИМ и нестабильной стенокардии. Можно полагать, что высокая эффективность ингибиторов АПФ, по крайней мере, частично связана с противовоспалительным действием препаратов. Недавно получены данные о том, что ингибиторы АПФ усиливают синтез ИЛ-10<sup>4</sup>, обладающего антиатерогенной активностью (*глава 6*). Кроме того, ингибиторы АПФ подавляют синтез ТФ<sup>5, 6</sup>, играющего важную роль в развитии атеротромбоза и АФС (*глава 5*).

В настоящее время существует несколько типов лекарственных препаратов, блокирующих АТ1, — лозартан, вальсартан, ирбесартан и кандесартан, которые отличаются по активности и характеристикам связывания с АТ1.

Особый интерес представляет лозартан, который проявляет многообразные эффекты, не связанные с блокадой АТ1-рецепторов<sup>7</sup> (*таблица 14.2*). Примечательно, что другие ингибиторы АТ1 (кандесартан и вальсартан) и ингибиторы АПФ не обладают подобной активностью.

**Таблица 14.2. Механизмы действия лозартана, не связанные с блокадой АТ1-рецепторов<sup>7</sup>**

Блокада физиологических процессов	Блокада рецепторов
Противовоспалительное и антиагрегантное действие <sup>8</sup>	TxA <sub>2</sub> /PGH <sub>2</sub> <sup>11-13</sup>
Угнетение синтеза ПГ <sup>9</sup>	Тахикинин <sup>14</sup>
Выработка NO <sup>10</sup>	Имидазолин/гуанидин <sup>15</sup>

При пероральном приеме лозартан подвергается метаболизму в печени с образованием метаболита EXP3174 (14%), сродство которого к АТ1-рецепторам в 10 раз выше, чем у лозартана. К другим производным лозартана относится EXP3179, который не связывается с АТ1-рецепторами, но обладает противовоспалительным и антиагрегационным действием<sup>8</sup>. Интересно, что EXP3179 имеет определенное структурное сходство с НПВП индометацином, ингибирующим ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Можно полагать, что из всех антагонистов АТ1-рецепторов лозартан будет особенно эффективен у пациентов с ведущей ролью воспаления в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы и АФС.

## Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин)

Наряду с мягким противовоспалительным действием аминохинолиновые препараты обладают антитромботическим и гиполипидемическими эффектами<sup>1, 2</sup>.

Хлорохин и гидроксихлорохин дозозависимо ингибируют агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном, ристоцетином *in vitro*<sup>1-3</sup>, а хлорохин подавляет высвобождение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов тромбоцитов, активированных тромбином. Как полагают, это может быть связано с подавлением активированной фосфолипазы А<sub>2</sub>. Кроме того, есть данные о способности хлорохина подавлять внутрисосудистую агрегацию эритроцитов. Отмечено снижение вязкости плазмы у послеоперационных пациентов, получавших гидроксихлорохин.

Антитромботическое действие аминохинолиновых производных подтверждено в клинических исследованиях. При хирургических операциях (в том числе протезировании суставов) у больных, принимавших гидроксихлорохин, частота послеоперационных тромбозов была существенно ниже, чем у больных, не принимавших этого препарата. В 1987 году D.J. Wallace<sup>4</sup> впервые высказал предположение о том, что лечение гидроксихлорохином приводит к снижению частоты тромбоэмболических осложнений у пациентов СКВ с АФС. В процессе длительного наблюдения за большой группой аФЛ-позитивных пациентов с СКВ было установлено, что у больных, получавших гидроксихлорохин, частота тромбоэмболических осложнений составила 11% и была ниже, чем у пациентов, не принимавших гидроксихлорохин (20%)<sup>5</sup>. Сходные данные получены М. Petri и соавт.<sup>6</sup> Анализ базы данных (Indiana APS Database Project), включавшей 242 пациента с СКВ, свидетельствует о том, что прием гидроксихлорохина в дозе 200 мг связан со снижением частоты таких клинических проявлений АФС, как мигрень, сетчатое ливедо и тромбоз<sup>7</sup>.

Антитромботический эффект гидроксихлорохина при АФС получил определенное экспериментальное подтверждение и обоснование. Так, у мышей с экспериментальным АФС (индуцированным введением очищенного IgG из сыворотки пациентов с АФС) на фоне введения гидроксихлорохина отмечено уменьшение размеров тромбов<sup>8</sup>. В дальнейшем было по-

казано, что гидроксихлорохин дозозависимо угнетает вызванный ИЛ-1 $\beta$  синтез МХБ-1 в культуре ЭК<sup>9</sup>, причем этот эффект реализуется на уровне экспрессии иРНК. Примечательно, что у больных СКВ с АФС на фоне лечения гидроксихлорохином наблюдается существенное снижение концентрации МХБ-1 в сыворотке. Другой, не менее важный механизм действия гидроксихлорохина, недавно описанный R.G. Espinola и соавт.<sup>10</sup>, связан с подавлением активации тромбоцитов. Было показано, что гидроксихлорохин *in vitro* дозозависимо угнетает экспрессию GPIIb/IIIa (CD41a) и GPIIa (CD61) рецепторов на мембране тромбоцитов, индуцированную субоптимальной дозой пептидного агониста рецепторов и аффинноочищенных аФЛ. Тем самым гидроксихлорохин как бы имитирует антитромбоцитарный эффект специфических ингибиторов GPIIb/IIIa (см. ниже).

Другой интересный эффект аминохинолиновых препаратов — снижение уровня липидов<sup>11</sup>, которое обнаруживают при ревматических<sup>12-15</sup> и неревматических заболеваниях (сахарный диабет)<sup>16</sup>, а также снижение резистентности к инсулину<sup>17</sup>. Результаты исследований, посвященных гипополипдемическому действию гидроксихлорохина, суммированы в *таблице 14.3*.

**Таблица 14.3. Влияние антималярийных препаратов (гидроксихлорохин) на уровень липидов при СКВ**

Авторы	Характер исследования	Действие на уровень липидов
Wallace D.J. и соавт. <sup>18</sup>	Ретроспективное	Снижение ТГ, ОХС, ХС-ЛНП
Hodis N.H. и соавт. <sup>19</sup>	Перекрестное	Снижение ОХС, ЛОНП
Petri M. и соавт. <sup>17</sup>	Длительное	Снижение ОХС
Kavanaugh A. и соавт. <sup>20</sup>	Двойное слепое проспективное	Снижение ОХС
Rahman P. и соавт. <sup>21</sup>	Ретроспективное	Снижение ОХС
Tam L.S. и соавт. <sup>22</sup>	Перекрестное	Без изменений
Tam L.S. и соавт. <sup>23</sup>	Перекрестное	Снижение ОХС, ХС-ЛОНП, ХС-ЛНП

Ретроспективный анализ<sup>21</sup> и результаты проспективных когортных исследований<sup>17</sup> свидетельствуют о том, что у больных СКВ, принимающих

гидроксихлорохин, уровень общего ХС ниже, чем у пациентов, не принимающих этот препарат. N.H. Hodis и соавт.<sup>19</sup> обнаружили преимущественное снижение ЛОНП, особенно заметное у больных СКВ, получавших ГК. По данным E.F. Vorba и соавт.<sup>15</sup>, на фоне лечения гидроксихлорохином наблюдается увеличение концентрации ХС-ЛВПВ вне зависимости от приема ГК. Следует обратить внимание на то, что изменение уровня ЛП отмечают не ранее чем через 3 месяца приема аминохинолиновых препаратов; эти изменения становятся стабильными через 12 месяцев<sup>21, 24</sup>. Это позволяет объяснить отрицательные результаты A. Kavanaugh и соавт.<sup>20</sup>, которые не обнаружили динамики уровня липидов у пациентов, получавших гидроксихлорохин (по сравнению с плацебо), но длительность исследования была только 3 месяца. Отмечено, что лечение гидроксихлорохином не сопровождается динамикой атерогенных фракций ЛП (ЛОНП и ТГ). По мнению E.F. Vorba и соавт.<sup>15</sup>, лечение гидроксихлорохином, хотя и не приводит к полной нормализации липидного профиля при СКВ, в определенной степени позволяет преодолеть негативное влияние ГК на уровень липидов.

Сходные результаты (Т.В. Попкова и соавт.) получены в нашем исследовании (таблица 14.4). В первую группу вошли 28 больных, на момент обследования не получавших ГК и гидроксихлорохин, во вторую группу — 6 больных, получавших только ГК (преднизолон), в третью — 26 пациентов, принимавших одновременно ГК и гидроксихлорохин. Продолжительность приема ГК во второй группе колебалась от 1 до 36 месяцев, в третьей группе — от 2 до 72 месяцев; доза ГК составляла 5—30 мг/сут и 2,5—20 мг/сут соответственно. Доза гидроксихлорохина составляла 40 мг—1 г/сут, продолжительность его приема была не менее 1 месяца.

**Таблица 14.4. Уровень липидов в зависимости от приема ГК и гидроксихлорохина**

Показатели, мг/дл	Без лечения (n=28)	ГК (n=6)	ГК + гидроксихлорохин (n=26)	p*	p**	p***
ХС	170,9±39,4	208,5±43,0	204,3±44,0	0,04	0,004	нд
ТГ	124,6±48,7	180,8±123,6	126,3±53,0	нд	нд	нд
ХС-ЛНП	107,6±34,7	128,3±47,0	129,7±41,1	нд	0,03	нд
апо В	95,4±25,5	118,8±37,7	101,3±24,7	нд	нд	нд

Показатели, мг/дл	Без лечения (n=28)	ГК (n=6)	ГК + гидроксихлорохин (n=26)	p*	p**	p***
ХС-ЛВП	39,3±6,8	44,0±13,4	49,4±10,6	нд	0,0001	нд
апоА1	119,4±28,3	110,3±19,2	142,2±25,5	нд	0,003	0,007
апоВ/апоА1	0,8±0,3	1,1±0,4	0,74±0,25	0,04	нд	0,009

ГК — глюкокортикоиды (преднизолон)

p\* — различия между группой больных без лечения и группой больных, принимающих преднизолон

p\*\* — различия между группой больных без лечения и группой больных, получающих преднизолон и гидроксихлорохин

p\*\*\* — различия между группой больных, получающих преднизолон, и группой больных, принимающих преднизолон и гидроксихлорохин

Из *таблицы 14.4* видно, что уровень ХС и отношение апоВ/апоА1 были более высокими в группе больных, получающих только ГК, по сравнению с больными без терапии. Уровень апоА1 оказался более низким в группе больных, получающих только ГК, по сравнению с группой, получающей ГК в сочетании с гидроксихлорохином. Отношение апоВ/апоА1 оказалось выше у больных, не принимающих гидроксихлорохин. Эти данные подтверждают точку зрения о том, что прием гидроксихлорохина оказывает положительное влияние на липидный обмен. Таким образом, уникальное сочетание противовоспалительного, антитромботического и гиполипидемического эффектов позволяют рассматривать прием гидроксихлорохина как обязательный компонент комплексной терапии СКВ, особенно при наличии АФС (*глава 13*).

## Статины

В настоящее время для замедления прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и снижения риска сердечно-сосудистых катастроф используется широкий спектр гиполипидемических препаратов<sup>1</sup>, среди которых наиболее эффективными, несомненно, являются статины<sup>1-4</sup>.

В класс статинов входят препараты, которые различаются по химической структуре, фармакокинетическим свойствам (*таблица 14.5*) и липидоснижающей активности (*таблица 14.6*).

Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром

**Таблица 14.5. Фармакологические различия между статинами<sup>4</sup>**

Характеристика	Лова- статин	Симва- статин	Церива- статин	Аторва- статин	Права- статин	Флува- статин
Источник	Полусин- тетичес- кий	Полусин- тетичес- кий	Синте- тический	Синте- тический	Полусин- тетичес- кий	Синте- тический
Липофильность	Липо- фильный	Липо- фильный	Липо- фильный	Липо- фильный	Гидро- фобный	Гидро- фобный
Абсорбция пролекарства, %	Да 30	Да 60—85	Нет Нд	Нет Быстрая	Нет 35	Нет 98
Биодоступность, %	<5	<5	60	12	17	24
Экскреция • С мочой, % • С калом, %	10 83	13 60	24 70	<2 >98	20 70	5 90
T <sub>1/2</sub> (часы)	3—4	3	2—3	14	1,8	<1
Связывание с белком, %	>95	95	>99	>90	50	98
Субстрат цитохрома P450	3A4	3A4	3A4 2C8	3A4	Сульфа- тирова- ние	2C9
Липидоснижаю- щий эффект основных метаболитов	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет

**Таблица 14.6. Динамика концентрации ХС-ЛНП на фоне лечения статинами у пациентов с гиперхолестеринемией<sup>4</sup>**

Статин	Доза (мг/день)	Динамика ХС-ЛНП, %
Ловастатин	20	—29
	40	—32
	80	—48
Симвастатин	10	—28
	20	—35
	40	—41
	80	—46
Церивастатин	0,3	—31
	0,4	—36
	0,8	—45

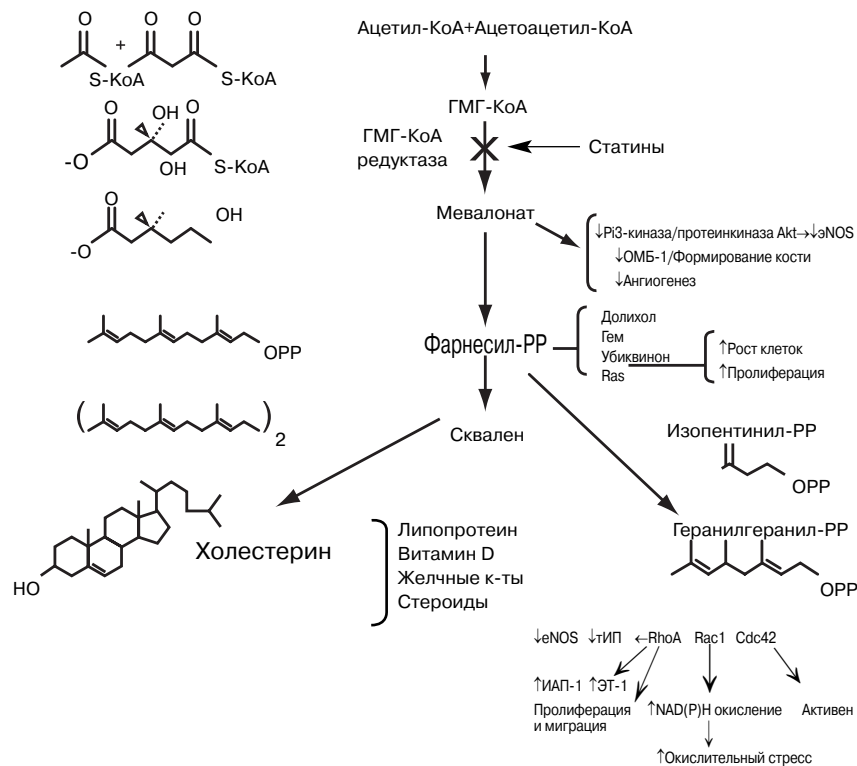


Статин	Доза (мг/день)	Динамика ХС-ЛНП, %
Аторвастатин	10	—38
	20	—46
	40	—51
	80	—54
Правастатин	10	—19
	20	—24
	40	—34
Флувастатин	20	—17
	40	—23
	80	—36

В многочисленных клинических исследованиях было показано, что статины снижают частоту фатальных и нефатальных коронарных осложнений и инсульта, независимо от возраста и пола пациентов и наличия сопутствующей патологии (например, сахарного диабета, хронической сердечной и почечной недостаточности)<sup>5-7</sup>.

Исчерпывающие сведения о фармакологических свойствах, механизмах действия и клинической эффективности статинов представлены в недавно опубликованных обзорах и монографиях<sup>1-5</sup>. Напомним лишь, что в основе гиполипидемического действия статинов лежит обратимая блокада фермента 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) (рисунк 14.5), который превращает ГМГ-КоА в L-мевалоную кислоту. В результате снижается синтез ХС в печени. Однако, ингибируя синтез L-мевалоновой кислоты, статины также предотвращают образование других промежуточных продуктов биосинтеза холестерина, т.н. изопренов — фарнезилпирофосфата (ФПФ), геранилгеранилпирофосфата (ГППФ)<sup>8</sup>. Эти продукты участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков, включая G-белки, ядерные ламины и небольшие ГТФ-связывающие белки (Ras, Rho, Rab, Rac, Rap), которые в свою очередь являются регуляторами очень многих процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, митогенез, апоптоз и др.

Полагают, что именно блокада образования промежуточных продуктов синтеза холестерина обуславливает так называемые плеiotропные эффекты статинов, то есть их действие на функциональную активность клеток различных органов и тканей (сосуды, иммунная система, костная



**Рис. 14.5.** Молекулярные механизмы действия статинов

ткань, поджелудочная железа и др.). Эти эффекты могут быть не менее важными, чем основное гиполипидемическое действие препаратов<sup>5, 9-17</sup>. Установлено, что наряду со снижением уровня липидов суммарный антиатеротромбогенный эффект статинов может реализовываться за счет подавления воспаления сосудистой стенки, антитромботического и антиоксидантного действия и др.

Это может во многом определять уникальную клиническую эффективность статинов, намного превосходящую эффективность других гиполипидемических препаратов в отношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Особенно большой интерес вызывают противовоспалительные эффекты статинов (таблицы 14.7 и 14.8).

**Таблица 14.7. Противовоспалительные эффекты статинов**

	Эндотели- альные клетки	Гладкомы- шечные клетки*	Тромбо- циты**	Моноциты/ Макрофаги
Активность эндотелиальной синтетазы оксида азота	↑[18,19]	↓[20,21]		↓[27]
Экспрессия тканевого активатора плазминогена	↑[22]			
Экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1	↓[22]			
Синтез и экспрессия эндотелина 1	↓[23]			
Образование реактивных кислородных радикалов	↓[24]	↓[25]		
Синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6)	↓[26]			↓ (+ФНО-α и ИЛ-8) [27, 28]
Экспрессия ЦОГ-2	↓[26]			
Экспрессия главного комплекса гистосовместимости II	↓[58]			↓[58]
Адгезия лейкоцитов к ЭК	↓[29, 30, 31]			
Экспрессия AT <sub>1</sub> -рецепторов		↓[25]		
Апоптоз		↑[32]		
Активация NF-κB	↓[33]			
Реактивность тромбоцитов			↓[34–36]	
Экспрессия матриксных металлопротеиназ				↓[37, 38]
Экспрессия тканевого фактора				↓[37]
Синтез МХБ-1				↓[28]
Биосинтез ТхА <sub>2</sub>			↓[2, 39]	

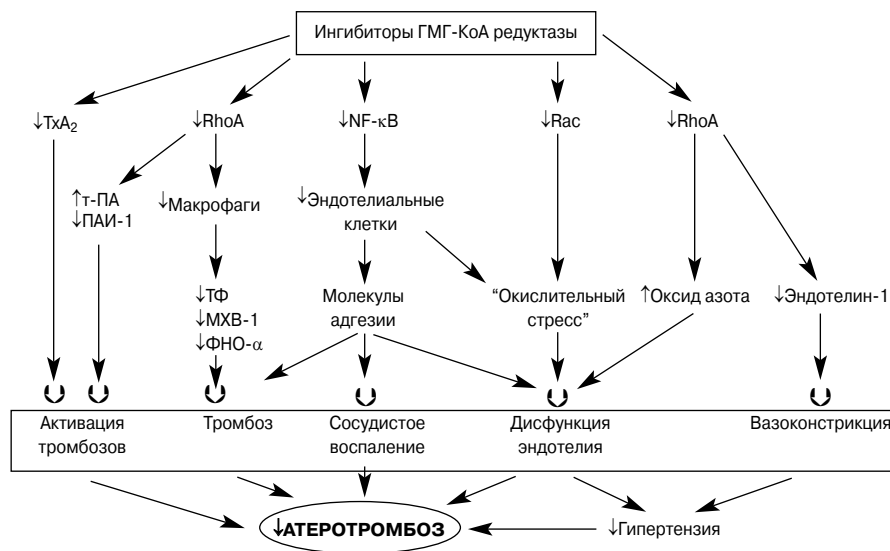
**Таблица 14.8. Сравнительная характеристика иммунологических эффектов статинов**

	Лова- статин	Права- статин	Симва- статин	Флува- статин	Аторва- статин	Церива- статин
<b>Моноциты</b>						
Экспрессия CD11a/ CD18, CD11b/CD18, ICAM-1	↓[40, 41, 76]			↓[77]		
Ингибция адгезии к ЭК		↓[41]	↓[41]			
Взаимодействие с ЭК				↓[77]		
Рост и пролиферация	↓[76]					
Дифференцировка				↑[46]		
Экспрессия урокиназы и рецептора урокиназы						↓[47]
Экспрессия ММП-9						↓[47]
Хемотаксис		↓[49]				
МХБ-1	↓[50-51]	↓[51]	↓[87]			
<b>Эндотелиальные клетки и макрофаги</b>						
Биодоступность NO	↑[18]		↑[18, 78]	↑[55]		
Экспрессия ICAM-1				↓[54, 79]		
Окисление ЛНП			↓[45]	↓[80]		
Рост и пролиферации макрофагов						↓[81, 82]
Экспрессия ММП и ТФ		↓[38]	↓[38]	↓[83]		↓[82]
<b>Гладкомышечные клетки</b>						
Пролиферация	↓[56]	↔[55, 56]	↓[56]	↓[55, 56]		
Миграция		↓[57]	↓[57]	↓[57]		
Апоптоз	↑[32]	↓[38]	↑[32]	↑[38, 84]	↑[32]	
Экспрессия гена коллагена и синтеза белка		↑[90]		↔[38]		
<b>Т-лимфоциты</b>						
Пролиферация	↓[85]					

	Лова- статин	Права- статин	Симва- статин	Флува- статин	Аторва- статин	Церива- статин
Экспрессия антигенов класса II ГКГ на антиген-презентирующих клетках и активация Т-клеток	↓[58]	↓[58]				↓[58]
LFA-1 опосредованная ко-стимуляция Т-клеток		↓[41]	↓[41]			
<b>Цитокины и другие маркеры активации иммунитета</b>						
Цитокины	↓[27]	↓[61, 62]	↓[63]			↓[28]
• ФНО-α	↓[27]		[87]	↓[26]		↓[26, 28]
• ИЛ-1 и ИЛ-6			↓[26]			
• ИЛ-8			↓[87]			
CD40L	↓[86]					↓[86]

Очевидно, что высокий риск (13—15% в течение 10 лет) развития ИБС при СКВ (и АФС) (*глава 12*) уже сам по себе является веским основанием для широкого применения статинов у пациентов с этими заболеваниями. Однако, учитывая представленные выше данные об иммунных механизмах патогенеза атеротромбоза при СКВ и АФС, создается впечатление о том, что применение статинов при этих патологических состояниях имеет очень важные дополнительные патогенетические и клинические обоснования<sup>88-90</sup>. Рассмотрим лишь некоторые из них (*рисунок 14.6*).

Установлен уникальный механизм действия статинов — подавление экспрессии КМА — гетеродимера интегрина (CD11b/CD18 — суперсемейство β<sub>2</sub>-интегринов), лейкоцитарного функционального антигена-1 (ЛФА-1), межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), а также CD11b-зависимой адгезии моноцитов<sup>91-93</sup>. Как уже отмечалось, гиперэкспрессия молекул адгезии рассматривается в качестве важного механизма, обеспечивающего тромбогенный потенциал аФЛ. Поэтому особый интерес представляют данные о том, что статины (флувастатин и симвастатин) *in vitro* предотвращают аФЛ-зависимую активацию ЭК<sup>94, 95</sup> за счет блокады связывания фактора транскрипции NFκB с ДНК<sup>95</sup>. Флувастатин дозозависимо угнетает прилипание моноцитов к ЭК, блокирует экспрессию КМА (Е-селектина и ICAM-1), вызванную аФЛ (а также цитокинами и ЛПС), и образование иРНК ИЛ-6.



**Рис. 14.6.** Предполагаемые механизмы действия статинов при АФС

При изучении эффекта статинов (флювастатин) *in vivo* при АФС, вызванном у мышей путем введения аФЛ, установлено, что на фоне лечения статинами происходит уменьшение площади тромба, адгезии лейкоцитов к ЭК и снижение концентрации рІСАМ-1<sup>95</sup>. Как видно из *таблицы 14.7*, другими возможными мишенями действия статинов при СКВ и АФС являются подавление хемотаксиса моноцитов за счет подавления синтеза моноцитарного хемотаксического белка (МХБ)-1, и синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$ , а также экспрессии CD40-лиганда (*глава 5*).

Учитывая важную роль оЛНП в патогенезе АФС, несомненный интерес представляют антиоксидантные эффекты статинов. Имеются данные о том, что статины обладают активностью скавенджеров ОН-, снижают чувствительность ЛНП к перекисному окислению, усиливают активность параоксаназы<sup>96-98</sup>, подавляют захват оЛНП макрофагами<sup>99</sup> за счет подавления экспрессии ЛНП рецепторов на ЭК<sup>100</sup>.

Особое значение имеет тот факт, что статины проявляют многочисленные антитромботические эффекты, которые опосредуются несколькими механизмами. Например, статины увеличивают биодоступность

оксида азота (NO), регулирующего взаимодействие между лейкоцитами и ЭК, подавляют пролиферацию ГМК<sup>101</sup>, увеличивают экспрессию урокиназы и ее рецепторов на мембране моноцитов<sup>102, 103</sup>, синтез ТФ<sup>104, 105</sup> и экспрессию CD40L<sup>86</sup> — важных медиаторов атеротромбоза.

Применение статинов при АФС имеет и другие возможные клинические основания. Известно, что статины снижают риск не только ИМ, но других сосудистых осложнений — инсульта и тромбоза глубоких вен голени<sup>106</sup>, которые являются наиболее характерными клиническими проявлениями АФС. В недавних исследованиях было показано, что атеросклеротическое поражение сосудов является фактором риска венозного тромбоза<sup>107</sup>. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии статинов на артериальное давление и синдром резистентности к инсулину<sup>5</sup>.

Наконец, предварительные результаты свидетельствуют о выраженном антипротеинурическом эффекте статинов при волчаночном нефрите, коррелирующем с подавлением экспрессии активационного антигена (CD69) и спонтанного апоптоза CD69-позитивных лейкоцитов периферической крови<sup>108</sup>.

Все это вместе взятое свидетельствует о том, что статины обладают способностью оказывать влияние на широкий спектр потенциальных патогенетических механизмов (или нарушений) не только при атеросклерозе, но и при СКВ, и АФС. Это диктует необходимость проведения серьезных клинических исследований места статинов в комплексном лечении СКВ и АФС.

### Новые антикоагулянты

Традиционными препаратами для профилактики и лечения тромбозов являются антикоагулянты (препараты гепарина и антагонисты витамина К, например варфарин) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, в первую очередь аспирин. Однако применение этих препаратов ограничено из-за их недостаточно высокой эффективности, опасных побочных эффектов или сочетания этих факторов.

Стандартные антикоагулянты обладают узким терапевтическим окном (это обуславливает трудность достижения адекватной антикоагуляции из-за риска кровотечений), а также выраженной вариабельностью

эффекта у разных пациентов. Поэтому назначение антикоагулянтов требует тщательного лабораторного контроля. Все это вместе взятое послужило мощным стимулом для разработки новых антитромботических агентов<sup>1-3</sup>. К ним относятся гепариноиды, ингибиторы тромбоцитарных рецепторов GPIIb/IIIa (семейство интегринов), прямые ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора X, ингибиторы ТФ, рекомбинантный активированный белок С и др. (таблица 14.9).

**Таблица 14.9. Новые направления антикоагулянтной терапии**

<b>Характеристика</b>	<b>Стадия разработки</b>
Ингибиторы тромбоцитов <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тиенопиридиновые ингибиторы АДФ рецепторов               <ul style="list-style-type: none"> <li>— тиклопидин</li> <li>— клопидогрел</li> </ul> </li> <li>• Аналоги АТФ</li> <li>• Ингибиторы GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов</li> <li>• Абциксимаб (и другие)</li> </ul>	Используются в клинической практике  Экспериментальные исследования  Используются в клинической практике
Прямые ингибиторы тромбина <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналоги гирудина</li> <li>• Мелагатран (ксимелагатран)</li> </ul>	Разрешено клиническое применение Фаза III клинических испытаний
Ингибиторы фактора X <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фондапаринакс</li> </ul>	Разрешено клиническое применение
Ингибиторы фактора VII и тканевого фактора	Экспериментальные исследования
Ингибиторы ИАП-1	Экспериментальные исследования, фаза I/II
Рекомбинантный активированный белок С	Фаза III клинических испытаний

### Ингибиторы тромбоцитов

Важность антитромбоцитарных агентов (в первую очередь аспирина) для профилактики и лечения тромбозов не вызывает сомнений. В последние годы разработаны 2 принципиально новых класса антитромбоцитарных агентов: ингибиторы тромбоцитарных АДФ-рецепторов (тиенопиридины) и ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов.



### Тиенопиридиновые ингибиторы АДФ-рецепторов

Аденозиндифосфат (АДФ) играет важную роль во вторичной активации тромбоцитов и хранится в плотных гранулах тромбоцитов в высокой концентрации. Описано три подтипа тромбоцитарных АДФ-рецепторов —  $P2_{X1}$ ,  $P2_{Y1}$  и  $P2_{Y12}$ .  $P2_{X1}$  и  $P2_{Y1}$  экспрессируются на клетках различных тканей, а  $P2_{Y12}$  присутствуют только на тромбоцитах и мегакариоцитах. Коактивация  $P2_{Y1}$  и  $P2_{Y12}$  необходима для стойкой активации тромбоцитов, но именно  $P2_{Y12}$  играет центральную роль в усилении агрегации тромбоцитов, секреции и прокоагулянтной активности, индуцированной различными агонистами, включая АДФ.

К тиенопиридинам относятся **тиклопидин** (Ticlid<sup>TM</sup>, Sanofi-Synthelabo, Франция) и **клопидогрел** (Plavix<sup>TM</sup>, Sanofi-Synthelabo, Франция), последний обладает более высокой активностью и лучшей переносимостью (реже вызывает тромбоцитопению). Тиклопидин необратимо связывается с АДФ-рецепторами, клопидогрел блокирует связывание АДФ с соответствующим рецептором, что приводит к подавлению АДФ-опосредованной активации комплекса GPIIb/IIIa.

По данным экспериментальных исследований, клопидогрел предотвращает развитие не только артериальных, но и венозных тромбозов. В настоящее время клопидогрел является единственным препаратом, который более эффективен, чем аспирин, в отношении снижения частоты ишемических осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов. Поскольку клопидогрел и аспирин обладают различными механизмами действия, большой интерес представляет комбинированное лечение этими препаратами.

Наряду с антикоагулянтной активностью, клопидогрел обладает определенным противовоспалительным действием. Так, было показано, что на фоне лечения клопидогрелом наблюдается снижение сывороточного уровня rICAM-1 и синтеза хемокинов моноцитами, а также образование агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов в атеросклеротической бляшке<sup>4-6</sup>.

Пока существуют лишь единичные исследования, посвященные применению тиенопиридинов при АФС. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что клопидогрел может быть весьма эффективным препаратом для профилактики тромбозов у пациентов с АФС<sup>7</sup>. Наблюдение за 12 пациентами с АФС показало, что клопидогрел предотвращал

повторные тромбозы различных локализаций. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения специальных контролируемых исследований эффективности клопидогрела при АФС.

### Аналоги АТФ

AR-C69931MX (AstraZeneca, Швеция) — это аналог АТФ, антитромбоцитарный эффект которого обусловлен блокадой P2Y<sub>12</sub> рецепторов и, возможно, другими механизмами (блокада высвобождения содержимого тромбоцитарных гранул). Предварительные результаты свидетельствуют о том, что этот препарат является сильным ингибитором агрегации тромбоцитов при остром коронарном синдроме.

### Ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов

Агрегация тромбоцитов происходит при участии GPIIb/IIIa-рецепторов, которые экспрессируются с очень высокой плотностью (более 500 000) на мембране тромбоцитов, а также мегакариоцитов. При активации тромбоцитов GPIIb/IIIa-рецепторы связываются с широким спектром лигандов, включая фибриноген, фибронектин, витронектин и фактор Виллебранда. В физиологических условиях важнейшим среди них является фибриноген, который благодаря димерной структуре может связываться с двумя тромбоцитами, что и обуславливает их агрегацию. Следовательно, блокада GPIIb/IIIa-рецепторов может быть эффективным методом профилактики и лечения артериальных тромбозов. Как и другие представители семейства интегринов, GPIIb/IIIa-рецепторы имеют участок, распознающий пептидную последовательность Arg-Gly-Asp (RGD). В настоящее время разработано несколько препаратов, блокирующих этот участок рецептора, в том числе моноклональные антитела, полипептиды, изолированные из насекомых или яда гадюк, или полученные путем химического синтеза, а также низкомолекулярные непептидные ингибиторы RGD (таблица 14.10).

**Таблица 14.10. Общая характеристика ингибиторов GPIIb/IIIa-рецепторов**

Препараты	Структура	Путь введения
Абциксимаб (ReoPro™, Lilly, США)	мАТ к GPIIb/IIIa рецептору	В/в

Препараты	Структура	Путь введения
Тирофибан гидрохлорид (Aggrastat™, Merck & Co, США)	Непептидный обратимый ингибитор связывания фибриногена с GPIIb/IIIa рецептором (C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> -HCL-H <sub>2</sub> O, Мв 495)	В/в
Эптифибатид (Integrelin™, COR Therapeutics, США)	Циклический гептапептид (Мв 832). Состоит из 6 аминокислот и одного меркаптопуринового остатка	В/в
Ламифибан	Непептидный обратимый антагонист связывания фибриногена с GPIIb/IIIa-рецептором (Мв 468)	В/в

Перечисленные препараты разрешены к применению в клинической практике (или проходят апробацию) главным образом в кардиологии при чрескожной ангиопластике и нестабильной стенокардии.

Наиболее хорошо изученным препаратом является абциксимаб. Поскольку GPIIb/IIIa принадлежит к семейству интегринов, которые экспрессируются не только на тромбоцитах, но и лейкоцитах ( $\alpha$ M $\beta$ <sub>2</sub> или MAC-), препарат не только подавляет агрегацию тромбоцитов, но и проявляет широкий спектр биологических эффектов, в частности, подавляет воспалительный компонент атеротромбоза.

Недавние исследования продемонстрировали определенные патогенетически обоснованные перспективы применения ингибиторов GPIIb/IIIa при АФС. Как уже отмечалось, аФЛ (в сочетании с агонистами тромбиновых рецепторов) индуцируют экспрессию GPIIb/IIIa на мембране тромбоцитов. Следует отметить, что антитромботическая активность гидроксихлорохина при АФС может быть в определенной степени связана со способностью препарата ингибировать экспрессию GPIIb/IIIa. Совсем недавно было показано, что у мышей с экспериментальным АФС, индуцированным введением аффинно-очищенных аФЛ, инфузия моноклональных антител к GPIIb/IIIa приводит к достоверному уменьшению размера тромба<sup>8</sup>.

### Ингибиторы тромбина

Как уже отмечалось, тромбин — финальный фермент каскада свертывания крови. Это объясняет то, что именно тромбин является одной из наиболее важных мишеней для антикоагулянтной терапии (*глава 4*). Структура тромбина хорошо изучена с помощью рентгеновской кристаллографии. Установлено, что на одной из сторон молекулы расположен глубокий "карман", в котором локализуется активный центр фермента. Доступ к активному центру закрыт молекулами, находящимися вблизи активного центра. Полагают, что такая структура активного центра (а именно ограниченный доступ) определяет специфические свойства фермента. Последовательности, участвующие в активации ингибитора тромбин-активированного фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor — TAFI), локализируются выше, а последовательности, участвующие в активации белка С, — ниже "полости", в которой расположен активный центр. Помимо активного центра, в молекуле тромбина содержится 2 положительно заряженных участка, участвующих в связывании макромолекулярных лигандов — так называемые экосайты I и II. Экосайт I — основной участок, посредством которого тромбин взаимодействует с физиологическими значимыми субстратами, например, тромбиновый рецептор, фибриноген, фактор V, белок С и тромбомодулин. Посредством экосайта II (пространственно отделен от экосайта I) тромбин взаимодействует с гепарином и эндогенным гепаран сульфатом.

АТ III нейтрализует большинство ферментов коагуляционного каскада, в первую очередь тромбин, а также факторы Ха и IXa, образуя с ними прочный недиссоциирующий комплекс. АТ III имеет два функционально активных участка: реактивный центр (Arg393-Ser394), который связывается активным центром тромбина, и гепаринсвязывающий участок, локализованный в N-концевом участке молекулы. Связывание гепарина происходит благодаря уникальной пентасахаридной последовательности, равномерно располагающейся по всей длине цепей гепарина. АТ III довольно медленно ингибирует тромбин и фактор Ха. Однако взаимодействие гепарина с гепаринсвязывающим

участком АТ III приводит к изменению трехмерной четвертичной структуры АТ III. В результате этот процесс ускоряется в 1000—4000 раз. АТ III контактирует с несколькими аминокислотными остатками активного центра тромбина, но не взаимодействует с экосайтом I ни до, ни после связывания с гепарином. Гепарининдуцированная инактивация тромбина требует формирования тенарного трехкомпонентного комплекса, включающего гепарин, АТ III и АТ III-связывающий участок молекулы тромбина — экосайт II. Этот комплекс формируется только с пентасахаридсодержащими цепями длиной не менее 18 единиц, которые присутствуют в большом количестве в нефракционированном гепарине и в значительно меньшем количестве в низкомолекулярном гепарине. Поскольку фактор Ха не содержит гепарин-связывающий экосайт, гепарин реагирует с фактором Ха опосредованно, через связывание с АТ III.

В целом ингибиторы тромбина подразделяют на 2 основные группы:

- не прямые ингибиторы тромбина — нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и низкомолекулярный гепариноид данапароид (смесь гепаран сульфата, дерматан сульфата и хондроитин сульфата);
- прямые ингибиторы тромбина, которые непосредственно взаимодействуют с тромбином и ингибируют его активность посредством взаимодействия с экосайтом I.

### **Непрямые ингибиторы тромбина**

Основные сведения о фармакологических свойствах и клинической эффективности нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов представлены в *главе 13*. Новым препаратом этой группы является данапароид, антикоагулянтный эффект которого отчасти обусловлен ингибированием тромбина при участии АТ III и гепаринового кофактора II, а отчасти — недостаточно изученными эндотелиальными механизмами. Этот препарат проходит испытания при тромбозе глубоких вен и у пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией.

## **Сулодексид (Вессел Дуэ Ф)**

Термином "гепариноиды" обозначаются сульфатированные мукополисахариды, относящиеся главным образом к гликозаминогликанам и пентасахаридам. В организме натуральные гликозаминогликаны (например гиалуроновая кислота) фиксированы на эндотелии, поддерживая его отрицательный заряд, тромборезистентность и устойчивость к повреждающим факторам: к воздействию протеаз, экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов и т.д. Гликозаминогликаны регулируют проницаемость стенок капилляров и микроциркуляцию в органах и тканях. Эти вещества родственны гепаринам по структуре, но отличаются по характеру действия как от обычного, так и от низкомолекулярных гепаринов, в связи с чем выделены в самостоятельную группу<sup>15</sup>.

Важнейшим представителем гепариноидов является сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия). Этот препарат появился на итальянском фармацевтическом рынке в 1974 г. и с тех пор все шире применяется для предупреждения и лечения артериальных и венозных тромбозов. Особенности состава (наличие гепариноподобной фракции и дерматан-сульфата) обеспечивают высокую антитромботическую активность сулодексида при сравнительно низком риске развития кровотечения по сравнению с гепарином<sup>13, 14</sup>.

Сулодексид — это гликозаминогликан высокой степени очистки, получаемый из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Молекулярная масса его составляет 8 000 Da. На 80% сулодексид состоит из высокоподвижной при электрофорезе гепариноподобной фракции (идуронилгликозаминогликан-сульфат) и на 20% — из дерматан-сульфата.

Входящие в состав сулодексида вещества обуславливают антиагрегантную, антикоагулянтную, фибринолитическую, антитромбиновую и антитромботическую активность препарата. Непосредственное воздействие сулодексида на систему гемостаза включает:

1. Угнетение адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и умеренное снижение их агрегационной функции — за счет стимуляции поступления простаглицлина из эндотелиальных клеток, снижения продукции в лей-

коцитах фактора активации тромбоцитов, а также NO-зависимого образования цАМФ в тромбоцитах.

2. Потенцирование антипротеазной активности антитромбина III и кофактора гепарина II, приводящее к умеренному ингибированию фактора Ха и тромбина (о чем свидетельствует увеличение тромбинового времени и времени образования и активности тромбопластина)<sup>14, 17</sup>. Однако по выраженности этого эффекта сулодексид значительно уступает обычному гепарину или низкомолекулярным гепаринам.

3. Стимуляция фибринолиза за счет высвобождения из клеток эндотелия тканевого активатора плазминогена и снижения активности его ингибитора в крови. Это, пожалуй, самый важный эффект сулодексида. Выраженное фибринолитическое действие позволяет использовать этот препарат не только для профилактики тромбозов, но и для лечения. Показано, что введение сулодексида позволяет уменьшить размер уже образовавшегося тромба на 40%<sup>12</sup>.

Кроме того, сулодексид обладает чрезвычайно важным вазопротекторным эффектом. Этот препарат способен повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток и их резистентность к повреждающим факторам (эндо- и экзотоксинам, иммунным комплексам, цитокинам, протеазам, прежде всего лейкоцитарной эластазе), а также уменьшать проницаемость базальной мембраны, эндотелия, замедлять образование атеросклеротических бляшек и пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках кровеносных сосудов<sup>15</sup>.

С перечисленными эффектами тесно связано гиполипидемическое и антиатеросклеротическое действие сулодексида, обусловленное его способностью стимулировать активность липопротеинлипазы (эндогенного липолитического фермента), что приводит к снижению холестерина, ЛПНП, триглицеридов при умеренном повышении уровня холестерина ЛПВП. В результате сулодексид препятствует образованию атеросклеротических бляшек, стабилизирует имеющиеся бляшки, а также снижает вязкость крови и положительно воздействует на микроциркуляцию (в том числе и за счет умеренного вентонического эффекта). Улучшение

## Атеросклероз и артериальная гипертензия

Опыт использования сулодексида (Весел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия) в комплексном лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей<sup>24</sup> для профилактики атеросклеротического поражения сосудов показал, что сулодексид способен замедлять образование атеросклеротических бляшек и пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках кровеносных сосудов<sup>15</sup>.

Так, больные окклюзионными поражениями аорты и ее ветвей со II б стадией должны получать сулодексид в виде монотерапии по 600 ЛЕ 2 р/сут в/м или в/в капельно на 100–200 мг физраствора в течение 10 дней, далее по 1 капсуле 2 р/сут в течение 2–3 месяцев.

При III–IV стадиях ишемии при хронических окклюзионных поражениях: по 600 ЛЕ 2 р/сут в/в капельно на 100–200 мг физраствора в течение 2–3 недель, затем по 2 капсуле 2 р/сут в течение 2–3 месяцев.

У пациентов с сочетанным поражением в нескольких сосудистых бассейнах, оперированных по поводу ИБС, после аорто-(маммаро-) коронарного шунтирования со 2-го дня после операции: по 600 ЛЕ 2 р/сут в/м в течение 10 дней, далее по 2 капсулы 2 р/сут в течение 2–3 месяцев.

реологических свойств крови, особенно в микрососудистом русле, также является важным свойством сулодексида, имеющим значение для его антитромботического эффекта.

Таким образом, сулодексид занимает промежуточное место между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза, действуя комплексно на все звенья системы гемостаза — клеточные, плазменные и сосудистые. Он может уступать препаратам перечисленных групп по силе воздействия на гемостаз, однако существенно превосходит их по безопасности. Сулодексид даже в высокой концентрации увеличивает время кровотечения не более чем на 25%, что указывает на сравнительную безопасность его применения<sup>16</sup>. Этот препарат не обладает существенным сродством к тромбоцитарному фактору 4 и, следовательно, не вызывает тромбоцитопении — хорошо известного и опасного побочного эффекта при лечении гепарином. Поэтому сулодексид можно использовать у больных, у которых возникло это осложнение гепаринотерапии<sup>20</sup>. Эти особенности сулодексида, а также возможность его длительного парентерального и перорального применения без обязательного контроля за показателями



свертывания крови предопределили разнообразие заболеваний, при которых показано применение этого препарата.

Показания к применению сулодексида включают<sup>21</sup>:

- первичную и вторичную профилактику венозных и артериальных тромбозов одновременно с аспирином, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами;
- комплексную профилактику невынашивания беременности, особенно в сочетании с выраженной иммунной тромбоцитопенией<sup>20</sup>;
- комплексную терапию гиперлипидемий, ускоренного развития атеросклероза и облитерирующих заболеваний коронарных, мозговых и периферических артерий;
- гепарининдуцированную тромбоцитопению при необходимости продолжения антикоагулянтной терапии;
- недостаточность мозгового кровообращения (в том числе после перенесенного инсульта, за исключением геморрагических инсультов), профилактику мультиискусистой деменции;
- сопутствующий дефицит белков С и S и лейденскую мутацию фактора V.

## Патология беременности

Беременным женщинам при ГТТ (гепарининдуцированной тромбоцитической тромбоцитопении) может быть рекомендовано заменить гепарины на сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия) сначала в/м в дозе 300 ЛЕ 2 р/сут или 600 ЛЕ 1 р/сут в течение 10–24 дней, потом внутрь по 250 ЛЕ 2 р/сут в течение 30–70 дней<sup>21</sup>. Использование сулодексида в указанных дозах возможно изначально вместо гепарина.

Для беременных с ГТТ сулодексид имеет особое значение в связи с возможностью его использования для профилактики и терапии невынашивания беременности. Это состояние нередко сопровождается аутоиммунной тромбоцитопенией, что резко повышает риск гепаринотерапии в связи с возможностью дальнейшего снижения уровня тромбоцитов. В такой ситуации сулодексид служит безопасной и эффективной альтернативой гепарину<sup>20</sup>.

Следует также учесть, что в I триместре беременности назначение большинства антиагрегантов противопоказано из-за тератогенного эффекта, в то время как сулодексид может применяться и на ранних сроках беременности.

**Таблица 14.14. Риск применения сулодексида во время беременности**

Мать	Плод и новорожденный
Безопасен, может применяться при гепарининдуцированной тромбоцитопении	Безопасен

### Поражение сердечно-сосудистой системы

При острых тромбозах (в том числе мозговых сосудов), в особенности у больных с вызванной гепарином тромбоцитопенией и повышенным риском кровотечения на фоне гепаринотерапии, целесообразно применение гепариноида сулодексида (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия) 600 ЛЕ 2 р/сут в/в капельно на 100–150 мг физраствора в течение 7 дней, затем по 500 ЛЕ 2 р/сут перорально еще в течение 2 недель<sup>22</sup>.

Сулодексид дозируют в липопротеинлипазовысвобождающих единицах (ЛЕ). Назначают его как парентерально, так и перорально, поскольку этот препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Сулодексид обычно вводят не подкожно, а внутримышечно, так как, в отличие от гепаринов, он практически никогда не вызывает образования гематом в местах инъекций. Период полувыведения сулодексида составляет около 4–8 часов, поэтому чаще всего препарат вводят дважды в сутки<sup>19</sup>. Обычно сулодексид сначала назначают внутримышечно в дозе 300 ЛЕ 2 р/сут или 600 ЛЕ 1 р/сут в течение 10–24 дней, потом внутрь в капсульной форме по 250 ЛЕ 2 р/сут в течение 30–70 дней<sup>21</sup>.

### Ишемический инсульт

В последнее время предпринимаются успешные попытки использования сулодексида (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия) в остром периоде ишемического инсульта. Показано, что использование этого препарата позволяет эффективно корректировать нарушения кровоснабжения головного мозга и предотвращать повторные инсульты<sup>22</sup>. В острейшую фазу ишемического инсульта рекомендовано назначать сулодексид в дозе 600 ЛЕ 2 р/сут в/в капельно на 100–150 мг физраствора или в/м с интервалом 12 часов в течение 5–10 дней, затем по 500 ЛЕ 2 р/сут перорально еще в течение 25–50 дней.

В отличие от антагонистов витамина К, сулодексид значительно реже вызывает геморрагические осложнения и в целом лучше переносится больными. Он противопоказан больным с непереносимостью этого препарата, при геморрагических диатезах, повышенной кровоточивости<sup>21</sup>, а также при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелой тромбоцитопении и высокой неконтролируемой артериальной гипертензии<sup>19</sup>. Беременность не является противопоказанием для лечения сулодексидом.

К наиболее распространенным побочным эффектам сулодексида относятся тошноту, рвоту и боли в эпигастрии. Процент побочных эффектов от приема препарата составляет 0,5—1% случаев.

Действие сулодексида начинает проявляться уже в первые дни после введения препарата: увеличивается время свертывания и АЧТВ, снижается уровень фибриногена в крови, возрастает активность фибринолиза. Тем не менее гипокоагуляция бывает значительно менее выраженной по сравнению с гипокоагуляцией на фоне лечения обычным и низкомолекулярными гепаринами.

При необходимости контроля эффективности терапии сулодексидом определяют АЧТВ, уровень фибриногена, агрегационные свойства тромбоцитов, оценивают изменения липидного спектра крови, а также макро- и микроциркуляции. Регулярного контроля свертываемости крови обычно не требуется<sup>19</sup>.

Таким образом, сулодексид с успехом применяется в ситуациях, когда необходимо длительное воздействие на систему гемостаза. Этот препарат можно принимать долго, в амбулаторных условиях, перорально, он не требует постоянного парентерально-

## Хирургические вмешательства

**Таблица 14.16. Рекомендации по применению сулодексида для предотвращения венозного тромбоза у больных в группе высокого риска и при проведении ортопедических операций**

Хирургические операции	Сулодексид (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия)
Ортопедические операции	600 ЛЕ в/м 2 р/сут в течение 3–5 дней перед операцией, 600 ЛЕ в/в капельно на 100–150 мг физраствора во время операции и по 600 ЛЕ в/в капельно на 100–150 мг физраствора или в/м 2 р/сут в течение 5 дней после операции

У хирургических больных возможно применение в периоперационном периоде гепариноида сулодексида (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann, Италия) с целью профилактики тромбозов. Это особенно показано тем больным, которые имеют факторы риска кровотечения, и которым нежелательно назначение гепарина, а также больным, получающим антикоагулянты, прием которых необходимо временно прекратить перед плановым оперативным вмешательством<sup>23</sup>. Схему назначения сулодексида см. в *таблице 14.16* (разработана на больных с микрохирургическими вмешательствами и ортопедическими операциями на конечностях).

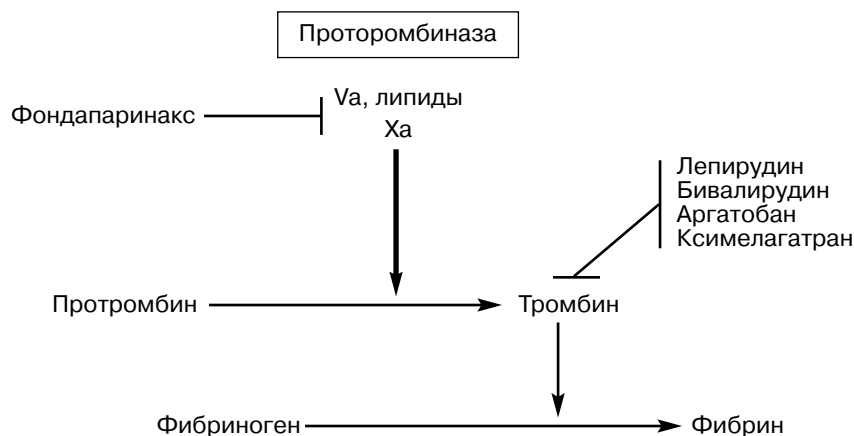
го введения и контроля свертываемости крови, и, как правило, хорошо переносится больными. Высокая эффективность и безопасность сулодексиды свидетельствуют о широких возможностях его применения при АФС как весьма перспективного препарата.

### **Прямые ингибиторы тромбина**

Применение прямых ингибиторов тромбина позволяет в определенной степени преодолеть недостатки, характерные для гепарина. Поскольку их активность не зависит от АТ III, они, в отличие от гепарина (гепарин-АТ III комплекса), могут инактивировать тромбин в составе кровяного сгустка. Кроме того, они устойчивы к циркулирующим ингибиторам, которые высвобождаются из активированных гепарином тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4, гепариназы), сохраняют эффект при врожденном или приобретенном дефиците АТ III и могут быть использованы при гепарининдуцированной тромбоцитопении. Поскольку, в отличие от гепарина и варфарина, они ингибируют только одну ферментную систему каскада свертывания, они должны быть более безопасны.

К прямым ингибиторам тромбина относятся гирудин — природный полипептид, состоящий из 69 аминокислот (молекулярная масса 6980 Da), вещества, выделенные из пиявок (*Hirudo medicinalis*), рекомбинантный гирудин (лепигрудин), полусинтетический фрагмент гирудина бивалирудин (*Angiomax* или *Hugolox*) — пептид, состоящий из 20 аминокислотных остатков. Гирудин напрямую связывается с активным центром тромбина, а также посредством карбоксильного компонента с экосайтом I с очень высокой аффинностью (*рисунок 14.7*). Хотя не показано существенных преимуществ гирудина перед стандартным гепарином при остром коронарном синдроме, этот препарат с успехом используется для профилактики венозных тромбозов после артропластики тазобедренного сустава. К недостаткам гирудинов относится отсутствие специфических антидотов.

Другим препаратом этой группы является аргатробан — небольшая молекула, в отличие от гирудина реагирующая только с активным центром тромбина, но не с экосайтами I и II. Основным показанием для этого препарата является профилактика тромбозов при гепарининдуцированной тромбоцитопении.



**Рис. 14.7.** Механизмы действия новых антикоагулянтов

Особенно перспективными препаратами считают синтетический селективный обратимый ингибитор тромбина — мелагатран и его пероральный аналог — ксимелагатран. Для реализации антитромбинового эффекта этих препаратов не требуется эндогенных кофакторов, к тому же их эффект развивается очень быстро.

### Ингибиторы фактора X

Наряду с прямыми и непрямыми ингибиторами тромбина создано несколько прямых ингибиторов фактора Xa. К ним относятся антикоагулянтные белки насекомых и пиявок и синтетические аналоги пентасахарида гепарина, связывающиеся с AT III.

Фондапаринакс (Arixtra<sup>®</sup>, Sanofi-Synthelabo, Франция) — синтетический пентасахарид гепарина, который обладает способностью катализировать инактивацию фактора Xa тромбином и при этом не ингибирует активность самого тромбина. Этот препарат в настоящее время разрешен для применения в клинической практике для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей после протезирования суставов.

### Ингибиторы тканевого фактора

Учитывая фундаментальную роль ТФ в развитии тромботических, сосудистых и воспалительных заболеваний, существенное внимание уделяется разработке препаратов, селективно ингибирующих синтез (или биологическую активность) ТФ<sup>12</sup>. Наряду с большой группой экспериментальных препаратов активно исследуется действие на ТФ лекарственных средств, уже широко применяющихся в клинической практике. Например, в недавних исследованиях было показано, что способностью ингибировать ТФ обладают статины, ингибиторы АПФ и дипиридамол.

### Рекомбинантный активированный белок С

По данным клинических исследований, рекомбинантный активированный белок С (Drotrecogin) обладает мощными антитромботическим (снижает концентрацию D-димера), противовоспалительным (снижает концентрацию ИЛ-6) и фибринолитическим эффектами у пациентов с тяжелым сепсисом<sup>13</sup> — наиболее яркой модели воспалительной коагулопатии<sup>14</sup>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 1718—1720.
2. Hoffman M, Monroe DM III. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958—965.
3. Shebusky RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharm Exp therapy* 2002; 300: 729—735.
4. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391: 591—594.
5. Freedman JE, Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates. Bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002; 105: 2130—2132.
6. Senden NH, Jeunhomme TM, Heemskerk JW, et al. Factor Xa induces cytokine production and expression of adhesion molecules by human umbilical vein endothelial cells. *J Immunol* 1998; 161: 4318—4324.
7. Esmob CT. Introduction: are natural anticoagulants candidates for modulating inflammatory response to endotoxin? *Blood* 2000; 95: 1113—1116.
8. Coughling SR. Thrombin signaling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258—264.
9. Grey ST, Tsuchida A, Hau H, et al. Selective inhibitory effects of anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes of LPS, IFN-gamma, or phorbol ester. *J Immunol* 1994; 153: 3664—3672.
10. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699—706.
11. Schieffler B, Drexler H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 12H—18H.

12. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002; 106: 136—140.

13. Belton O, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase isoform and atherosclerosis. *Expert reviews in molecular medicine*. <http://www.expertreviews.org/>.

#### **Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты**

1. Насонов ЕЛ. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) Москва: Издательство "Анко", 2000; 143 с.

2. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs: an overview. In: *Selective COX-2 inhibitors. Pharmacology, clinical effects and therapeutic potential*. Ed. J.Vane, J.Botting. Kluwer Academic Publisher 1997; 1—17.

3. Vane J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215—216.

4. Patrono C, Collier B, Daken JR, et al. Platelet-active drugs. The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 19: 39S—63S.

5. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206—1218.

6. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *New Engl J Med* 2002; 346: 1468—1474.

7. Wu KK. Aspirin and salicylate. An old remedy with a new twist. *Circulation* 2000; 102: 2022—2023.

8. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J* 2001; 15: 2057—2072.

9. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793—798.

10. Redondo S, Santos-Gallego CG, Ganado P, et al. Acetylsalicylic acid inhibits cell proliferation by transforming growth factor- $\beta$ . *Circulation* 2002; 107: 626.

11. Husian S, Andrews NP, Mulcahy D, et al. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716—720.

12. Tiran A, Gruber HJ, Graier WS, et al. Aspirin inhibits Chlamydia pneumonia-induced nuclear factor- $\kappa$ B activation, cytokine expression. And bacterial development in human

endothelia; cells. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1075—1080.

13. Yoneda H, Miura K, Matsushima H, et al. Aspirin inhibits Chlamydia pneumonia-induced NF- $\kappa$ B activation, cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 synthesis and attenuates chlamydia growth. *J. Med Microbiol* 2002; 52: 409—415.

14. Steer K, Wallace TM, Bolton CH, Hartog M. Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. *Heart* 1997; 77: 333—337.

15. Oberle S, Polte T, Abate A, et al. Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells. A novel antioxidant pathway. *Circ Res* 1998; 82: 1016—1020.

16. Xu X-M, Sansores-Garcia L, Chen X-M, et al. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5292—5297.

17. Kharbanda RK, Walton B, Allen M, et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction. A novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation* 2002; 105: 2600—2604.

18. Herrman M. Salicylic acid: an old dog, new tricks, and staphylococcal disease. *J Clin Invest* 2003; 112: 149—151.

19. Cyrus T, Sung S, Zhao L, et al. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and angiogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficiency mice. *Circulation* 2002; 10: 1282—1287.

20. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1997; 336: 973—979.

21. FitzGerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001; 345: 433—442.

22. Насонов ЕЛ. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. *Клин. фармакология и терапия*, 2000; 1: 57—64.

23. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии. Путешествие между Сицилией и Харибдой. *Клин. Фарм. Терапия*, 2003; 12 (3): 64—69.

24. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular dis-

- ease. *A reappraisal. Arthritis Rheum* 2003; 48: 12–20.
25. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. *PNAS* 1999; 96: 272–277.
26. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science* 2002; 296: 539–541.
27. Hennen JK, Huang J, Barrett TD, et al. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular response and thrombosis in canine arteries. *Circulation* 2001; 104: 820–825.
28. Shinmura K, Tang XL, Wang Y et al. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000; 97: 10197–10202.
29. Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky GJ. COX inhibition and thromboregulation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1025–1026.
30. Bombardier C, Lane L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
31. Crofford LJ, Oates JC, McCune WI, et al. Thrombosis in patients with connective tissue disease treated with specific cyclooxygenase-2 inhibitors: a report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000; 3: 1891–1896.
32. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–959
33. White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425–430.
34. Konstam MA, Weir AR. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Clev Clin J Med* 2002; (Suppl 1):S1-47-S1-52.
35. Strand V, Hochberg MC. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum (Arthritis Care&Res)* 2002; 47:349–355.
36. White WB, Faich G, Borer JS, Makuch R. Cardiovascular thrombotic events are not increased on the cyclooxygenase-2 inhibitor — celecoxib. *ACR 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans, 2002; 485.*
37. Reicin AS, Shapiro D, Sperlong RS et al. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac and nabumeton). *Am Cardiol* 2002; 89: 204–209.
38. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus* 2002; 11: 340–347.
39. Van Hecken A, Schwartz JL, Depre M, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J. Clin Pharm* 2000; 40: 1109–1120.
40. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162; 1111–1115.
41. Solomon DH, Glynn RJ, Levone R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–1104.
42. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105–1110.
43. Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 1993; 14: 951–957.
44. Cataldo G, Heiman F, Lavazzari M, Marubini E. Indobufen compared with aspirin and dipyridamol on graft patency after coronary bypass surgery: results of a combined analysis. *Coron Arter Dis* 1998; 9: 217–222.
45. Sajadieh A, Wendelboe O, Hansen JF, Mostensen LS. Non steroidal anti-inflammatory drugs after myocardial infarction. DAVIT Study Group, Danish Verapamil Infarction Trial. *Am J Vardiol* 1999; 83: 1263–1265.
46. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilot L. Anti-inflammatory drugs with a decrease risk of recurrent acute myocardial infarction in patients



on aspirin. *ACR 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans, 2002*;1663 (abst).

47. Ko D, Wang Y, Berger AK, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 475—481.

48. Garcia Rodriguez LA. The effect of NSAIDs on the risk of coronary heart disease: fusion of clinical pharmacology and pharmacoepidemiologic data. *Clin Exp. Rheumatol.* 2001; 19 (suppl. 25): S41—S45.

49. Ray WA, Stein CM, Hall K, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359: 118—123.

50. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I, et al. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Stroke* 2003; 34: 379—395.

51. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SAW. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Events Monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003; 42: 1—11.

52. Vane JB. Back to an aspirin a day. *Science* 2002; 296: 474—475.

53. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809—1817.

54. Van Solingen RM, Rosenstein ED, Mihailescu G, et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *Am. J Med* 2001; 111: 285—289.

55. Ouellet M, Riendeau D, Percival D. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *PNAS* 2001; 98: 14583—14588.

56. Greenberg H, Gottesdiener K, Huntington M, et al. A new cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib (VIOXX), did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharm* 2000; 40: 1509—1515.

57. MacDonald TN, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573—574.

58. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191—1195.

59. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin. *BMJ* 2000; 321: 1183—1187.

60. Pickard AS, Scummock GT. Aspirin use may change cost-effectiveness of COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2637—2639.

61. Fendrick AN, Garabedian-Rufallo SM. A clinician's guide to the selection of NSAID therapy. *Pharm Ther* 2002; 27: 579—582.

62. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety. *JAMA* 2000; 284: 1247—1255.

63. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 1—8.

64. Baker CS, Hall RJ, Evans TJ et al. Cyclooxygenase 2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalized with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly macrophages. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 646—655.

65. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999; 155: 1281—1291.

66. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor deficiency mice. *Circulation* 2002; 105: 1816—1823.

67. Cippilone F, Prontera C, Pini B, et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E<sub>2</sub>-dependent plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 921—930.

68. Belton O, Byrne D, Kearney D, et al. Cyclooxygenase-1 and — 2 dependent prostacyclin for-

mation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 840—845.

69. Saito T, Rodger IW, Hu E, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function in myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 772—775.

70. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107.

71. Heindt H, Becker BF. Aspirin, but not the more selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors meloxicam and SC 58125, aggravates postischemic cardiac dysfunction, independent of COX function. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2001; 363: 233—240.

72. Altman R, Luciarci HL, Muntaner J, et al. Efficacy of assessment of meloxicam. A preferential COX-2 inhibitor in acute coronary syndromes without ST-segment elevation, the NUT-2 pilot study. *Circulation* 2002; 106: 191—195.

73. Howard PA. Aspirin resistance *Ann Pharmacotherapy* 2002; 36: 1620—1624.

74. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio Ed, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230—234.

75. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchraht J, Schor K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999; 353: 900.

76. Rocca B, Secchiero P, Giabattoni G, et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *PNAS* 2002; 99: 7634—7639.

77. Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin. Could it be thromboxane A<sub>2</sub>. *Circulation* 2002; 105: 1620—1622.

78. Eikelboom JW, Hirch J, Weitz J, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and risk of myocardial infarction, stroke. Or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650—1655.

79. Ferro D, Basill S, Roccaforte S, et al. Determinants of enhanced thromboxane biosynthesis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2689—2697.

80. Azar RR, Rinfret S, Theroux P, et al. A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of antiinflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina. (MUNA trial). *Eur Heart J* 2000; 21: 2026—2032.

81. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1935—1942.

82. Cippolone F, Ganci A, Greco A, et al. Modulation of aspirin-insensitive eicosanoid biosynthesis by 6-methylprednisolone in unstable angina. *Circulation* 2003; 108: 55.

83. Weyand CM, Kaiser M, Yang H, et al. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 457—466.

84. Nesher G, Mates M, Barkum Y, et al. Low dose aspirin and prevention of stroke and visual loss in giant cell arteritis. *ACR 6 Annual Scientific Meeting, Oktober 24—29, 2002; 402 (abst).*

#### **Противовоспалительные эффекты ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II типа I**

1. Linz W, Wohlfart P, Schoelkens Ba, et al. Interactions among ACE, kinins and NO. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 549—561.

2. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque stability. *Circulation* 2000; 101: 1372—1378.

3. Kranzhofer R, Schmid J, Pfeifer CAH, et al. Angiotensin induced inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623—1629.

4. Bunte C, Witte J, Hoepfer K, Schieffer B. Contrasting anti-atherosclerotic effects of AT1-antagonism and ACE inhibition in patients with coronary artery disease: potential impact on plaque passivation. *Circulation* 2002; 19: II—337. (abst 1684).

5. Napoleone E, Di Santo A, Camera M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors down-regulate tissue factor synthesis in monocyte. *Circ Res* 2000; 86: 139—143.

6. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction.* *J Am Col Cardiol* 1999; 34: 983—988.

7. Sadoshima J. *Novel AT1 receptor — independent functions of losartan.* *Circ Res* 2002; 90: 754—756.

8. Kramer S, Sunkomat J, Witte J, et al. *Angiotensin II receptor — independent antiinflammatory and antiaggregatory oroperties of losartan: role of active metabolite EXP3179.* *Circ Res* 2002; 90: 770—776.

9. Schwemmer M, Sommer O, Bassenge E. *Blockade of angiotensin signaling improves myocardial function in hypercholesterolemia independent of changes in eicosanoid release.* *Cardiovasc Drug Ther* 2000; 14L 317—327.

10. Maeso R, Rodrigo E, Munoz-Garcia R, et al. *Lasartan reduces constrictor responses to endothelin-1 and thromboxane A<sub>2</sub> analogue in aortic rings from spontaneously hypertensive rats: role of nitric oxide.* *J Hypertension* 1997; 15: 1677—1684.

11. Bertolino F, Valentin JP, Maffre M, et al. *Prevention of thromboxane A<sub>2</sub> receptor-mediated pulmonary hypertension by a nonpeptide angiotensin II type receptor antagonist.* *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 747—752.

12. Li P, Ferrario CM, Brosnihan KB. *Nonpeptide angiotensin II antagonist losartan inhibits thromboxane A<sub>2</sub>-induced constrictions in canine coronary artery.* *J Pharmacol Exp. Ther* 1997; 281: 1065—1070.

13. Valentin JP, Jover B, Maffè M, et al. *Losartan prevents thromboxane A<sub>2</sub>/prostanoid (TP) receptor mediated increase in microvascular permeability in the rat.* *Am J Hypertension* 1997; 10: 1058—1063.

14. Picard P, Chretien L, Couture R. *Functional interaction between losartan and central tachykinin NK3 receptors in the conscious rat.* *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1563—1570.

15. Li Z, Bosch SM, Smith TL, Diz DI. *Interactions of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists at imidazoline/guanidinium receptor sites in rat forebrain.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 425—431.

#### **Аминохинолиновые препараты (гидрокси-лорохин)**

1. Насонов ЕЛ, Иванова ММ. *Антималарийные (аминохинолиновые) препараты: новые фармакологические свойства и перспективы клинического применения.* *Клин. фармакол. терапия*, 1998; 3: 65—68.

2. Wallace DJ. *The use of chloroquine and hydroxychloroquine for non-infections conditions other than rheumatoid arthritis or lupus: a critical review.* *Lupus* 1996; 5 (Suppl 1): S59—S64.

3. Janicinova V, Nassal R, Petrikova M. *On the inhibitory effect of chloroquine on blood platelet aggregation.* *Thromb Res* 1995; 77: 531—542.

4. Wallace DJ. *Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? Arthritis Rheum* 1987; 30: 1435—1456.

5. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, Stecher VJ. *The relevance of antimalarial therapy with regard thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE.* *Lupus* 1993; 2 (Suppl 1): S13—S15.

6. Petri M, Hochberg M, Hellmann D, et al. *Incidence and predictors of thrombotic events in SLE: protective role of hydroxychloroquine.* *Arthritis Rheum* 1992; 35 (Suppl 9): S54.

7. McCarty. *Hydroxychloroquine treatment in antiphospholipid antibody syndrome: time course of clinical improvement and antiphospholipid antibody titer changes over 4 years.* *Arthritis Rheum* 2000; 43 (Suppl): 9: S1061.

8. Edwards MH, Pierangeli S, Liu XW, et al. *Hydroxychloroquine reserves thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice.* *Circulation* 1997; 96: 4380—4384.

9. Cho C-S, Cho M-L, Min S-Y, et al. *Hydroxychloroquine inhibits the production of monocyte chemoattractant protein 1 in endothelial cell. Implication of its therapeutic use in antiphospholipid syndrome.* *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Orlando, October 24—28, 2003; 321 (abst).*

10. Espinola RG, Pierangeli SS, Ghara AE, Harris EN. *Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies.* *Thromb Haemost* 2002; 87: 518—522.

11. Beynen AC. *Can chloroquine be of value in the treatment of hypercholesterolemia? Artery* 1986; 13: 340—351.

12. Svenson KLG, Lithell H, Hillgren R, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. II Effects of anti-inflammatory and disease-modifying drug treatment. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1917–1920.
  13. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipid, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5 Suppl 1: 16–22.
  14. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, et al. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroid on lipid. *Am J Med* 1990; 89: 322–326.
  15. Borba EF, Bonf E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphonate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatology* 2001; 28: 780–785.
  16. Powrie JK, Shojaee-Maradie F, Watts GF, et al. Effects of chloroquine on the dyslipidemia of non-insuline-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1993; 42: 415–419.
  17. Petri M, Lakata C, Madger L, Goldman D. Effect of prednisolon and hydroxychloroquine on coronary artery risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994; 96: 254–259.
  18. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, et al. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990; 89: 322–326.
  19. Hodis NH, Quismorio FP, Wickham E. et al. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 661–665.
  20. Kavanaugh A, Adams-Huet B, Jain R, et al. Hydroxychloroquine effect on lipoprotein profiles (HELP trial): a double-blind, randomized placebo-controlled pilot study in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 1997; 3: 3–8.
  21. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking cortocosteroid drugs. *J Rheumatol* 199; 26: 325–330.
  22. Tam LS, Li EK, Lam CW, Tomlison B. Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease. *Lupus* 2000; 9: 413–416.
  23. Tam LS, Gladman DD, Hallett D, et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 2000; 27: 2142–2145.
  24. Munro R, Morrison E, McDonald AG, et al. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 374–377.
- Статины**
1. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *New Engl J Med* 1999; 498–511.
  2. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Amer Col Cardiol* 2000; 35: 1–10.
  3. Шевченко ОП, Шевченко АО. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Москва: Реафарм, 2002; 112 с.
  4. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences the statins: implication for therapeutic selection. *Am J Med* 2001; 111: 390–400.
  5. La Roa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A Meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340–2346.
  6. HMG-Coa reductase inhibitors. Ed. Schmitz G, Torzewski M. Birkhauser Verlag. Basel, Boston, Berkin 2002; 151 p.
  7. Salan AM. Expanding indications of statins: implications of the Heart Protection Study. *Exp. Opin Invest Drugs* 2003; 12: 509–513.
  8. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425–430.
  9. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3methylglutaril coenzyme A reductase inhibitors. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712–1719.
  10. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atherosclerosis report* 2000; 2: 208–217.
  11. Munford RS. Statins and the acute-phase response. *New Engl J Med* 2001; 344: 2016–2018.
  12. Shovman O, Gilburd B, Shoenfeld Y. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of statins. [www.rheuma21.com/archives/cutting\\_report\\_shoenfeld\\_antiinfl\\_statins.html](http://www.rheuma21.com/archives/cutting_report_shoenfeld_antiinfl_statins.html).

13. Palinski W, Tsimikas S. Immunomodulatory effects of statins: mechanism and potential impact on atherosclerosis. *J Amer Soc Nephrol* 2002; 13: 1673–1681.
14. McFarline SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451–1458.
15. Case CC, Ballantyne CM. Statins and inflammatory markers. *Curr Atherosclerosis Rep* 2002; 4: 42–47.
16. Callahan AS. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms. *Curr. Atherosclerosis Rep* 2003; 5: 33–37.
17. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronar syndrome. Mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1524–1534.
18. Laufs U, La Fata V, Ptutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMO CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998; 97: 1129–1135.
19. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 6:1004–1010.
20. Laufs U, Marra D, Node K, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J Biol Chem* 1999; 274: 21926–21931.
21. Yang Z, Kozai T, van der Loo B, et al. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1691–1697.
22. Essig M, Nguyen O, Prie D, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res*. 1998; 83: 683–690.
23. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Anlolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711–2719.
24. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154: 87–96.
25. Wassman S, Laufs U, Baumer AT, et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 646–654.
26. Inoue I, Goto S, Mootani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1 beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000; 67: 863–876.
27. Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, Singh I. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokin in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest*. 1997; 100: 2671–2679.
28. Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000; 101: 4760–4763.
29. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Hayward R, Lefer DJ. Isoflavastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in noncholesterolemic rat hearts. *Circulation*. 1999; 100: 178–184.
30. Scalia R, Gooszen ME, Jones SP, et al. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2001; 103: 2598–2603.
31. Gaunhier TW, Scalia R, Murohan T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1652–1659.
32. Giuinaro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce

apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998; 83: 490–500.

33. Bustos CC, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 2: 2057–2064.

34. Huhk G, Abklshauser C, Mayer N, et al. Reduction of platelet activity marker in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res*. 1999; 95: 229–234.

35. Hale LP, Craver KT, Berrier AM, et al. Owen Combination of fosinopril and pravastatin decreases platelet response thrombin receptor agonist in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1643–1646.

36. Schror K. Platelet reactivity and arachidonic acid metabolism in type II hyperlipoproteinaemia and its modification by cholesterol-lowering agents. *Eicosanoids*. 1990; 3: 67–73.

37. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo, and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276–283.

38. Fukumoto Y, Libby P, Rahkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; 103: 993–999.

39. Lijnen P, Kchevaria-Vazquez D, Petrov V. Influence of cholesterol-lowering on plasma membrane lipids and function. *Methods find Exp Clin Pharmacol*. 1996; 18: 123–136.

40. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Col Cardiol* 1997; 30: 1212–1227.

41. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7: 687–692.

42. Frenette PS. Lockin a leukocyte integrin with statin. *New Engl J Med* 2001; 345: 1419–1421.

43. Avimar M, Dankner G, Cogan Um, et al. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its binding and uptake by macrophages in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992; 41: 229–235.

44. Hoffman R, Brook GJ, Aviram M. Hypolipidemic drugs reduce lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation: in vitro and in vivo studies. *Atherosclerosis* 1992; 93: 105–113.

45. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1165: 335–8.

46. Rothe G, Herr AS, Stohr J, Abletshausen C, Weidinger G, Schmitz G. A more mature phenotype of blood mononuclear phagocytes is induced by fluvastatin treatment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1999; 144: 251–61.

47. Ganne F, Vasse M, Beaudoux JL, et al. Increased expression of u-PA and u-PAR on monocytes by LDL and Lp(a) lipoproteins-consequences for plasmin generation and monocyte adhesion. *Thromb Haemost* 1999; 81: 594–600.

48. Ganne F, Vasse M, Beaudoux JL, et al. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits urokinase/urokinase-receptor expression and MMP-9 secretion by peripheral blood monocytes—a possible protective mechanism against atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2000; 84: 680–8.

49. Kreuzer J, Bader J, Jahn L, Hautmann M, Kubler W, Von Hohenberg E. Chemotaxis of the monocyte cell line U937: dependence on cholesterol and early mevalonate pathway products. *Atherosclerosis* 1991; 90: 203–9.

50. Romano M, Diomedea L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000; 80: 1095–100.

51. Kim SY, Guijarro C, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Keane WF. Human mesangial cell production of monocyte chemoattractant protein-1: modulation by lovastatin. *Kidney Int* 1995; 48: 363–71.

52. Sumi D, Hayashi T, Thakur NK, et al. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent anti-atherosclerotic effect other than serum lipid

lowering effects—the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis* 2001; 155: 347—57.

53. Wilson SH, Simari RD, Best PJ, et al. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 122—8.

54. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med* 2000; 48: 183—9.

55. Corsini A, Pazzucconi F, Arnaboldi L, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 773—8.

56. Soma MR, Donetti E, Parolini C, et al. HMG CoA reductase inhibitors. In vivo effects on carotid intimal thickening in normocholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 571—578.

57. Yasunari K, Maeda K, Minami M, Yoshikawa J. HMG-CoA reductase inhibitors prevent migration of human coronary smooth muscle cells through suppression of increase in oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 937—942.

58. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000 Dec; 6: 1399—1402.

59. Steimle V, Siegrist CA, Mottet A, Lisowska-Grospierre B, Mach B. Regulation of MHC class II expression by interferon-gamma mediated by the transactivator gene CIITA. *Science* 1994; 265: 106—109.

60. Palinski W. Immunomodulation: a new role for statins? *Nature Med* 2000; 12: 1311—2.

61. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999; 353: 983—4.

62. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Pravastatin down-regulates inflammatory mediators in human monocytes in vitro. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 83—92.

63. Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2001; 77: 247—53.

64. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, et al. The HMG-Co A reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paral-

ysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420: 78—84.

65. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621—7.

66. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; 96: 1398—402.

67. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2057—64.

68. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, Madhok R, Campbell C, Gracie JA, Liew FY, McInnes IB. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003; 170: 1524—1530.

69. Kanda H, Hamasaki K, Kubo K, et al. Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 2003;

70. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839—44.

71. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230—5.

72. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191—3.

73. Ridker PM, Rifai N, Cleatfield M, et al. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959—1965.

74. Albet MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64—70.

75. Jialal I, Stein D, Balis D. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor

therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933–1935.

76. Weber C, Erl W, Weber PC. Lovastatin induces differentiation of Mono Mac 6 cells. *Cell Biochem Funct* 1995; 13: 273–277.

77. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharm* 1996; 18: 669–675.

78. Wilson SH, Simari RD, Best PJ, et al. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 122–128.

79. Katoh M, Kurosawa Y, Tanaka K, et al. Fluvastatin inhibits O<sub>2</sub>- and ICAM-1 levels in a rat model with aortic remodeling induced by pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H655–660.

80. Tanaka K, Yasuhara M, Suzumura K, et al. Effects of fluvastatin and its major metabolites on low-density lipoprotein oxidation and cholesterol esterification in macrophages. *Jpn J Pharmacol* 2001; 86: 289–296.

81. Shiomi M, Ito T. Effect of cerivastatin sodium, a new inhibitor of HMG-CoA reductase, on plasma lipid levels, progression of atherosclerosis, and the lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 961–968.

82. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitors, cerivastatin, suppress growth of macrophages expressing matrix metalloproteinase and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276–283.

83. Bellosta S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671–1678.

84. Buemi M, Allegra A, Senatore M, et al. Proapoptotic effect of fluvastatin on human smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 370: 201–203.

85. Cutts JL, Bankhurst AD. Suppression of lymphoid cell function in vitro by inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by lovastatin. *Int J Immunopharmacol* 1989; 11: 863–869.

86. Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, et al. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia. Effect of statin therapy. *Circulation* 2003; 106: 399–402. *Circulation* 2002; 106: 399–402.

87. Rezai-Majd A, Maca T, Bucek RA, et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1194–1199.

88. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. *РМЖ*, 2003; 23: 1273–1276.

89. Насонов Е.Л. Патогенетическое и клиническое обоснование применения статинов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Клин. фарм. Терапия*, 2004; 13: 1–8.

90. Roubey RAS. New approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: hopes, trials, and tribulations. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3004–3008.

91. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Col Cardiol* 1997; 30: 1212–1227.

92. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7: 687–692.

93. Frenette PS. Lockin a leukocyte integrin with statin. *New Engl J Med* 2001; 345: 1419–1421.

94. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein 1) antibodies. Effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2870–2878.

95. Ferrara D, Liu X, Espinola RG, et al. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibody by fluvastatin in an in vivo model. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3272–3279.



96. Suzumura K, Yasuhara M, Tanaka K, Odawara A, Narita H, Suzuki T. An *in vitro* study of the hydroxyl radical scavenging properties of fluvastatin an HMG Co A reductase inhibitor. *Chem Pharm Bull* 1999; 47: 1010–12.

97. Hussein O, Schlezinger S Rosenblat M, Keidar S, Aviram W. Reduced susceptibility of low density lipoprotein to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolaemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128: 11–18.

98. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscl Thromb Vase Biol* 2000; 20: 2113–19.

99. Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 164: 179–85.

100. Li DY, Chen HJ, Mehta JL. Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized LDL and reduction in PKB phosphorylation. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 130–5.

101. Sumi D, Hayashi T, Thakur NK, et al. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent anti-atherosclerotic effect other than serum lipid lowering effects—the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis* 2001; 155: 347–57.

102. Ganne F, Vasse M, Beaudoux JL, et al. Increased expression of u-PA and u-PAR on monocytes by LDL and Lp(a) lipoproteins—consequences for plasmin generation and monocyte adhesion. *Thromb Haemost* 1999; 81: 594–600.

103. Ganne F, Vasse M, Beaudoux JL, et al. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits urokinase/urokinase-receptor expression and MMP-9 secretion by peripheral blood monocytes—a possible protective mechanism against atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2000; 84: 680–8.

104. Ferro D, Basili S, Alessandri C, et al. Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin. *Atherosclerosis* 2000; 149: 111–116.

105. Nagata K, Ishibashi T, Sakamoto T, et al. Rho-Rho-kinase is involved in the synthesis of tissue factor in human monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 163: 39–47.

106. Ray JG. Why might statins prevent venous thromboembolism: what needs to be done to know more? *Expert Opin Invest Drugs* 2002; 11: 1659–1668.

107. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *New Engl J Med* 2003; 348: 1435–1441.

108. Abud-Mendoza C, Fuente H, Cueva-Orta E, et al. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic disease: a preliminary study. *Lupus* 2003; 12: 607–611.

#### Новые антикоагулянты

1. Eriksson M, Christensen K, Lindahl TL, Larsson A. Pharmaceutical thrombosis prevention in cardiovascular disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2002; 11: 553–563.

2. Leung LLK. New anticoagulants. *UoToDate* 2002; 10: 2.

3. Ruef J, Katus HA. New antithrombotic drugs on the horizon. *Expert Opin Invest Drugs* 2003; 12: 761–797.

4. Dünzendorfer S, Reinisch CM, Kaneider NC, et al. Inhibition of plasma-dependent monocyte chemokinesis and cytokine-triggered endothelial activation for neutrophil transmigration by administration of clopidogrel in man. *Acta Med Austriaca* 2002; 29: 100–106.

5. Klinkhardt U, Bauersach R, Adams J, et al. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease. *Clin Pharm Ther* 2003; 73: 232–241.

6. Klinkhardt U, Graff J, Harden S. Clopidogrel, but not abciximab, reduced platelet leukocyte conjugates and P-selectin expression in a human *ex vivo* *in vitro* model. *Clin Pharm Ther* 2002; 71: 176–185.

7. Silverberg MS, Erkan D, Sammaritano LR, Lockshin MD. Is there a role for non-warfarin agents in the long-term management of antiphospholipid syndrome. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Orlando, October 24–28, 2003*; 862 (abst).

8. Pierangeli SS, Liu X, Vega-Ostertag M, et al. An Antagonist of GPIIb/IIIa receptor in platelets reserves antiphospholipid-mediated thrombosis in vivo in f mouse model. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Orlando, October 24–28, 2003*; 327 (abst).
9. Kaiser B, Hoppensteadt DA, Fareed J. Tissue factor pathway inhibitor: an update of potential implications in the treatment of cardiovascular disorders. *Expert Opin Invest Drugs* 2001; 10: 1926–1935.
10. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
11. Matthay MA. Severe sepsis — a new treatment with both anticoagulant and anti-inflammatory properties. *New Engl J Med* 2001; 344: 759–762.
12. Barband M, Guizzardi S, Calanni F, Marchi E, Babbini M. *Int J Clin Lab Res* 22, 179 (1992).
13. Buchanan MR, Blister SJ, Ofosu F. *Wien. Klin. Wochenschr*, 105, 309 (1993).
14. Buchanan MR, Liao P, Smith LJ, Ofosu F. *Thromb Res*, 74, 463 (1994).
15. Maciag T, Friesel RE. *Thromb Haemostas* 74, 411 (1995).
16. Messa GL, La Placa G, Puccetti L, Accia-vaid A, Prowedi T, Palazzini E, Di Perri T. *Clin Drug Invest.* 10, 165 (1995).
17. Rajtar G, Marchi E, De Gaetano G, Cerletti C. *Biochem. Pharmacol.* 46, 958 (1993)
18. Tarugi P, Tiozzo R, Barband M, Calandra S, Mastacchi R. *Med Sci Res.* 15, 1071 (1987).
19. Баркаган ЗС. Гепариноиды, их виды и клиническое применение. В: Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. Под ред. Светухина АМ. М., 2000, С.42–56.
20. Баркаган ЗС. *Тер. архив*, 1999. Т. 71, № 7. 72–76.
21. Чучалин АГ, Вялков АИ, Белоусов ЮБ, ред. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. Выпуск III. М., 2002
22. Одинак ММ, Вознюк ИА. Нарушения кровообращения головного мозга. Медикаментозная коррекция поврежденных сосудистого русла. Санкт-Петербург, 2002, С. 60–78.
23. Иванцова ТМ, Родоманова ЛА. Проблема эндотелиопротекции при микрохирургических оперативных вмешательствах на конечностях. В: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург, 2003, С. 98–107.
24. Коваленко ВИ и соавт. Мет. пособие для врачей. НУССХ РАМН им. Бакулева. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. РМПО, М., 2002.

## Серия "Терапевтические справочники"

- ✓ Необходимый объем информации.
- ✓ Все наиболее распространенные во врачебной практике заболевания.
- ✓ Последние достижения медицины с учетом опыта зарубежных и российских экспертов, а также рекомендации специалистов и врачей общей практики.
- ✓ Все рекомендации — объективный взгляд со стороны, который может помочь при принятии решения в выборе схемы лечения.
- ✓ Каждый раздел книги посвящен отдельному заболеванию и построен по удобной для работы врача структуре.
- ✓ Переиздание каждые 2—3 года, поэтому информация постоянно обновляется.
- ✓ Небольшой "карманный" формат.

### Целевая аудитория

- ✓ **Начинающим врачам** справочник будет удобным помощником в диагностике заболеваний и выборе схем лечения.
- ✓ Для опытных **врачей-терапевтов** появляется еще один источник информации, основанный на доказательствах.
- ✓ **Врачам-специалистам** будет интересно узнать объективную точку зрения "со стороны", которую они могут сравнить со своей.

Вышла в январе 2004 г.

### Боль и анальгезия

Справочник практикующего врача / М. Mashford  
Редакторы перевода: академик РАМН А.А. Бунятыр, чл.-корр. РАМН Е.Л. Насонов, д.м.н. В.В. Никола

### Планируются к изданию

#### Неврология

Справочник практикующего врача / JWG. Tiller  
Редактор перевода: проф. В.И. Скворцова

#### Заболевания органов дыхания

Справочник практикующего врача / С. Alderman  
Редакторы перевода: академик РАМН А.Г. Чучалин, проф. А.С. Белевский

#### Психотропные средства

Справочник практикующего врача / F. Bochner  
Редактор перевода: проф. Ю.А. Александровский

Справочники подготовлены на основе серии "Therapeutical Guidelines" (Австралия), издаваемой уже более 20 лет и получившей высокую оценку Всемирной Организации Здравоохранения.

Книги переведены на русский язык и адаптированы под редакцией ведущих российских специалистов.

## ДРУГИЕ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ЛИТТЕРРА»

---

### **СЕРИЯ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»**

---

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ  
И РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ  
Руководство для практикующих врачей  
*под общей редакцией Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой.*

---

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
Руководство для практикующих врачей  
*под общей редакцией В.П. Яковлева, С.В. Яковлева*

---

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
Руководство для практикующих врачей  
*под общей редакцией В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова*

---

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ  
Руководство для практикующих врачей  
*под общей редакцией В.Т. Ивашкина*

---

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ  
Руководство для практикующих врачей  
*под общей редакцией А.Г. Чучалина*

---

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ  
Руководство для практикующих врачей  
*под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова*

---

### **НЕСЕРИЙНЫЕ ИЗДАНИЯ**

---

ЛЕКАРСТВА И БАД В СПОРТЕ:  
Руководство для спортивных врачей, тренеров  
*Р.Д. Сейфулла, З.Д. Орджоникидзе*

---

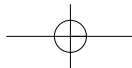
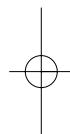
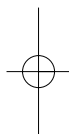
БОЛЬ И АНАЛГЕЗИЯ  
Справочник для практикующих врачей / пер. с англ. А.Н. Редькин,  
серия «Терапевтические справочники»

---

Эти книги Вы можете заказать в Издательстве по тел./факсу: (095) 332-0315  
или по почте: 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57

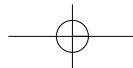
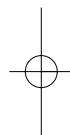
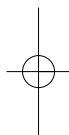
для заметок

---



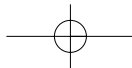
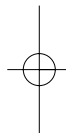
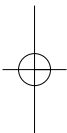
для заметок

---



для заметок

---



Е. Л. Насонов

## Антифосфолипидный синдром

Директор проекта	— О. В. Зими́на
Научный редактор	— Е. П. Голикова
Литературный редактор	— Т. В. Дека
Выпускающий редактор	— О. Ю. Румянцева
Компьютерная верстка	— О. А. Павловский
Ответственный секретарь	— Н. Г. Дятлова
Художественный редактор	— М. А. Лындина
Ведущий менеджер по полиграфии	— Н. Г. Надворская
Менеджер по полиграфии	— Ю. Н. Смирнов
Руководитель отдела рекламы	— О. А. Туралина
Руководитель отдела маркетинга и продаж	— С. А. Хомяков

Сдано в набор 23.10.03. Подписано в печать 02.04.04. Бум. офсетная. Формат 60×90/16. Гарнитура "NewtonC". Печать офсетная. Усл. печ. л. 27,5. Уч.-изд. л. 23. Тираж 3 000 экз. Заказ № 521

ООО "Издательство "Литтерра". 117420 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57.  
<http://www.litterra.ru>; e-mail: [info@litterra.ru](mailto:info@litterra.ru)

Отпечатано в ООО "Нонпарел".