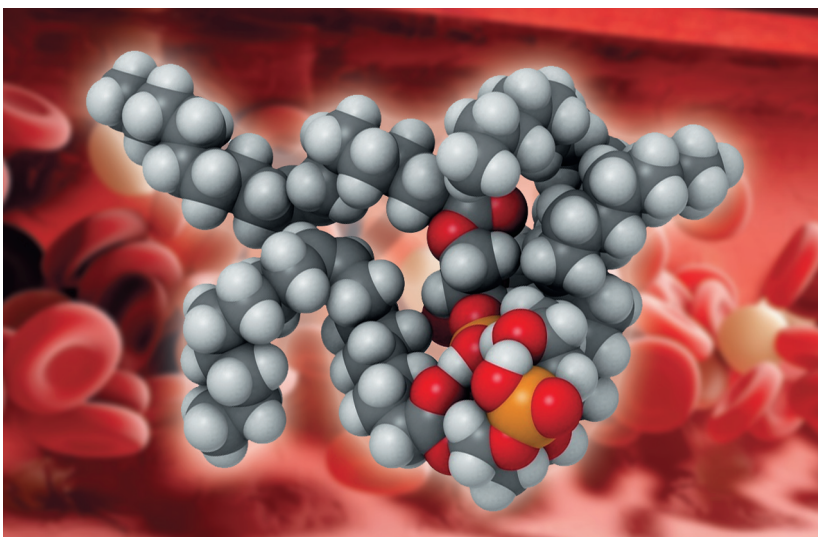


# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И ЕГО ПРОЕКЦИИ

Игорь Лахно

АФА представляют собой иммуноглобулины класса G и (или) M, которые атакуют 6 классов мембранных фосфолипидов [1, 5]. Соответственно, при АФС мишенью становятся мембраны эндотелия и форменных элементов крови, что является основой тромбофилии. Дефицит фосфолипидов приводит к удлинению времени свертывания в тестах фосфолипид-зависимой коагуляции: активированного частичного тромбопластинового времени, активированного времени рекальцификации, каолинового времени, а также времени свертывания с ядом черной африканской гадюки или центральноазиатской гюрзы [3, 6]. Поэтому АФС – тромбофилия с гипокоагуляцией. Несмотря на то, что первооткрыватели АФС Хьюс и соавт. обозначили АФА как большие диагностические маркеры этого синдрома, тесты фосфолипид-зависимой коагуляции относятся к категории скрининговых. При этом добавление фосфолипидов восстанавливает нормативные значения этих тестов [1, 11].

Согласно современным лабораторным критериям диагностики АФС, АФА могут принадлежать к одному из трех типов: ВАК, антакардиолипиновым антителам и антителам к  $\beta$ 2-гликопротеину [7, 9]. Диагноз АФС может быть установлен при наличии хотя бы одного лабораторного и одного клинического критерия из обновленной классификации диагностических критериев Саппоро. АФС встречается как у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ), так и у беременных без аутоиммунных заболеваний (первичный АФС). Достаточно редко АФС проявляется множественными тромбозами, что известно как катастрофический АФС [10]. Наличие АФА у пациенток с СКВ не может служить подтверждением АФС, но указывает на повышенный риск тромбозов или осложнений беременности, связанных с ВАК [13]. О наличии АФС может свидетельствовать три и более самопроизвольных аборта до 10 недель беременности при отсутствии анатомических аномалий или эндокринных расстройств у матери, а также хромосомной патологии эмбриона. При этом наличие только лишь привычного невынашивания с небольшой долей вероятности



С момента открытия антифосфолипидного синдрома (АФС) прошло более 30 лет. За это время подробно изучен его патогенез, разработаны подходы к диагностике и лечению. Предпосылками для изучения стали многочисленные наблюдения, что у пациенток с привычным невынашиванием, преэклампсией с ранним началом и (или) синдромом задержки роста плода во время беременности отмечалась ложноположительная реакция на сифилис – VDRL (от англ. *venereal disease research lab*). Часть из этих женщин указывали на наличие артериальных или венозных тромбозов и тромбозов в анамнезе. При углубленном обследовании у данного контингента беременных были выявлены антифосфолипидные антитела (АФА), в том числе и волчаночный антикоагулянт (ВАК). Последний является маркером аутоиммунной патологии

может быть проявлением АФС, особенно при наличии потерь беременности после 10 недель [13, 21].

Изучение типов и титров АФА, наличие сразу нескольких (двух или трех) их типов, а также мониторинг сохраняющейся позитивности в последующих тестированиях на АФС называют «профилем АФА» [1, 15]. Принято выделять «профиль АФА» низкого, умеренного и высокого риска. Было разработано несколько моделей для выделения групп риска пациентов с АФС, которые учиты-

вают наличие и уровень АФА и (или) клинические проявления. Среди всех АФА, присутствие ВАК считается наиболее серьезным фактором риска как артериального, так и венозного тромбоза [3, 13].

Значение антакардиолипиновых антител и антител к  $\beta$ 2- гликопротеину в патогенезе тромбофилии пока не совсем ясно. Тромботический риск возрастает при наличии сочетанного появления ВАК и антител к  $\beta$ 2- гликопротеину. В нескольких исследованиях

было установлено, что максимальный риск артериального и венозного тромбоза обнаруживается при наличии положительных тестов на ВАК, АФА и антитела к  $\beta$ 2- гликопротеину у так называемых «пациентов с тройной позитивностью» [15]. Хотя бытует мнение, что в клинической практике стратификация риска не влияет на принятие решения в большинстве ситуаций. По-видимому, многочисленные шкалы разработаны с целью оптимизации результатов научных исследований, а не клинических исходов. Шкала, основанная на подсчете АФА-числа, была создана для выявления и прогнозирования риска связанных с АФС клинических осложнений у пациентов с СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями (синдром Шегрена, ревматоидный полиартрит) [16, 19]. Глобальное АФС число – это другая клиническая шкала, включающая как АФА, так и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Она позволяет оценивать риск тромбозов у больных СКВ [12, 21]. Клиническая ценность использования этой шкалы была подтверждена наличием корреляции между повышением глобального АФС числа и возрастанием количества тромбозов у большой когорты пациентов с АФС [3, 15, 21]. Однако, применение указанных шкал не дает возможность разработать индивидуальные стратегии лечения пациентов. Безусловно, что «пациенты с тройной позитивностью» имеют максимальный тромботический риск.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги менеджмент пациенток с АФС основан на необходимости выявления риска тромбозов и акушерских осложнений. При этом наличие сразу двух или всех трех типов АФА, особенно в высоких концентрациях, значительно увеличивает риск тромбозов [21]. Другими факторами риска являются прочие аутоиммунные заболевания (прежде всего СКВ), тромбозы или акушерский АФС в анамнезе, а также общеизвестные факторы риска патологии сердечно-сосудистой системы. Поэтому следует следовать рекомендациям по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний. Также рекомендовано проведение обследования на выявление факторов риска венозных тромбозов [10]. Препараты низкомолекулярного гепарина необходимо использовать в случае хирургических вмешательств, длительной иммобилизации и в послеродовом периоде [19]. Международное нормализованное отношение (МНО) является необходимым показателем для оценки эффективности тромбозо-

профилактики на фоне использования антагонистов витамина К. Следует проводить консультирование пациенток с АФС по поводу применения комбинированных оральных контрацептивов, планирования беременности и проведения заместительной гормональной терапии [21]. Пациентки с АФС должны соблюдать диету. Рекомендованы физические упражнения лицам с АФС, которые перорально получают антикоагулянты [1, 19].

Лечение малыми дозами ацетилсалициловой кислоты рекомендовано бессимптомным носителям АФА, пациентам с СКВ при отсутствии тромбозов или акушерского АФС в анамнезе, небеременным пациенткам при наличии только акушерского АФС и всем лицам с «профилем АФА» высокого риска. Пациентам с АФС и впервые возникшим венозным тромбозом необходимо длительно назначать лечение антагонистами витамина К под контролем МНО в пределах 2–3. А при АФС и первом артериальном тромбозе МНО должно быть в пределах 2–3 или 3–4 в зависимости от индивидуального риска кровотечения/тромбоза [21]. При «тройной позитивности» по АФА не следует использовать ривароксабан. При повторных эпизодах венозных или артериальных тромбозов, несмотря на адекватное лечение, дополнительно к малым дозам ацетилсалициловой кислоты при МНО 3–4 начинают лечение низкомолекулярным гепарином [2, 17]. У женщин с первичным акушерским АФС целесообразно комбинированное использование профилактических доз препаратов низкомолекулярного гепарина и малых доз ацетилсалициловой кислоты. При повторных акушерских осложнениях дозу гепарина необходимо увеличить до терапевтической, а также возможно дополнительное использование гидроксихлорохина или малых доз преднизолона [6, 10, 18].

За последние десятилетия в акушерской практике явные предпочтения были отданы препаратам низкомолекулярного гепарина и малым дозам ацетилсалициловой кислоты. Основной подоплекой больших акушерских синдромов считается наличие микротромбозов в области хориальной или плацентарной площадки [2]. Поэтому антикоагулянтным и дезагрегантным препаратам отводится основная роль в профилактике осложнений АФС. Несмотря на аутоиммунную природу этого синдрома, вопрос целесообразности назначения кортикостероидов остается дискуссионным. Несколько десятилетий назад было популярно назначение препаратов рыбьего жира с учетом позитивного мембрано-

тропного эффекта эйкозогексаеновой и докозогексаеновой кислот [1]. Также позади пик популярности эфферентных методов терапии – плазмафереза [4].

Хлорохин и гидроксихлорохин являются известными на протяжении нескольких столетий противомаларийными препаратами. Гидроксихлорохин обладает лучшей комплаентностью благодаря выраженным иммуномодулирующим свойствам. Поэтому его используют для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Существует мнение, что применение гидроксихлорохина может быть перспективным направлением в лечении пациенток с привычным невынашиванием [22]. Также известно, что этот препарат способен предотвращать тромбозы у пациентов с СКВ, а также после оперативных вмешательств у ортопедических больных без исходной патологии гемостаза и аутоиммунных болезней [21]. При этом гидроксихлорохин снижает риск артериальных и венозных тромбозов у больных СКВ как при наличии АФА, так и их отсутствии. При первичном АФС в эксперименте на мышах показано, что гидроксихлорохин уменьшает размеры тромба после повреждения сосуда, а также улучшает вторичную профилактику тромбозомболии легочной артерии по сравнению с изолированным назначением антикоагулянтов для перорального приема [3, 10, 22]. Известно также наличие у гидроксихлорохина эндотелиопротекторных, антидиабетогенных, липидоснижающих и антиоксидантных свойств [5, 13, 22].

В отдельных случаях, когда приведенные выше средства лечения АФС оказались неэффективными, следует рассмотреть возможность применения иммуноглобулина для внутривенного введения [8]. Это особенно касается случаев катастрофического АФС. При этой форме АФС возможно также проведение плазмафереза [14]. При рефрактерности к терапии катастрофического АФС возможно проведение угнетения активности В-клеток (например, ритуксимабом) или подавления системы комплемента (например, экулизумабом) [20]. Наиболее сложным барьером в выборе метода лечения АФС остается недостаточный уровень доказательности различных вариантов терапии. Поэтому АФС остается актуальной проблемой клинической медицины.

Полный перечень литературы на сайте [Extmpore.info](http://Extmpore.info)

