

# №1 (2013)

## Содержание

### Статьи

Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее Т. М. Решетняк	11-14
Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России Ш. Ф. Эрдес, Е. В. Волнухин, Е. А. Галушко	15-20
Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом: связь с клинико-иммунологическими особенностями заболевания и артериальной гипертензией Д. А. Халилова, Б. Д. Назаров, Ё. У. Саидов, Р. Н. Зубайдов	21-27
Внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты после артроскопического лаважа коленного сустава отдаленные результаты Л. В. Лучихина, О. А. Мендель, Д. А. Антонов	28-33
Остеопороз при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция С. А. Владимиров, Ф. М. Кудяева, В. Г. Барскова	34-37
Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом по данным ультразвукового исследования и рентгенографии Р. А. Осипянц, Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Панасюк, Г. В. Лукина, А. В. Смирнов, С. И. Глухова, Е. Н. Александрова, А. В. Волков, Е. Л. Насонов	38-43
Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом Е. С. Жолобова, О. Ю. Конопелько, О. С. Розвадовская, В. Я. Ельяшевич, М. Н. Николаева	44-47
Опыт применения ритуксимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом М. С. Протопопов, И. Г. Салихов, С. П. Якупова, С. А. Лапшина, Л. И. Мясоутова, Р. З. Абдракипов, Ш. Ф. Эрдес	48-51
Болезнь Бехчета (лекция) З. С. Алекберова	52-58
Мезенхимальные клетки костного мозга -перспективы использования при ревматических болезнях Л. П. Ананьева, Р. Т. Алекперов, Е. Л. Насонов	59-67
Необычный вариант множественного подкожного нодулеза в ревматологической практике Е. В. Лопарева, С. Г. Раденска-Лоповок, Я. А. Сигидин	68-70
Антитела к С1q при системной красной волчанке биологический маркер активности, предиктор развития нефрита и неблагоприятного жизненного прогноза М. Э. Цанян, Е. Н. Александрова, С. К. Соловьев, Е. Л. Насонов	71-75
Системные проявления ревматоидного артрита Д. В. Бестаев, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов	76-80

# Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее

Т.М. Решетняк

Федеральное  
государственное  
бюджетное  
учреждение «Научно-  
исследовательский  
институт  
ревматологии» РАМН,  
Москва

Research Institute of  
Rheumatology, Russian  
Academy of Medical  
Sciences, Moscow

**Контакты:** Татьяна  
Магомедалиевна  
Решетняк  
[t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

**Contact:** Tatiana  
Magomedaliyeva  
Reshetnyak  
[t\\_reshetnyak@yahoo.com](mailto:t_reshetnyak@yahoo.com)

Поступила 03.09.12

Антифосфолипидный синдром (АФС) как отдельный симптомокомплекс описан в 1985 г. и характеризуется рецидивирующими тромбозами сосудов любого калибра и локализации, а также акушерской патологией, проявляющейся рецидивирующим синдромом потери плода. Клинические проявления АФС тесно связаны с наличием в крови определенных аутоантител — антифосфолипидных антител (аФЛ), к которым по современным критериям относятся антитела к кардиолипину (аКЛ) — иммуноглобулины G (IgG) и M (IgM), антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину (анти- $\beta_2$ ГП1) IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт (ВА) [1, 2]. В ФГБУ «НИИР» РАМН исследования по изучению АФС проводятся с 1986 г. Они включают изучение клинических проявлений и вариантов течения АФС, разработку чувствительных и специфических диагностических маркеров, внедрение их в практическую деятельность; исследование механизма формирования симптомокомплекса (связи воспаления и процессов атеротромбоза), а также предикторов сосудистых осложнений [1, 3–9]. Эта работа позволила выявить факторы риска (ФР) тромбоза и потери беременности, разработать стандарты ведения больных с АФС [6, 7, 10].

Обследование более 1000 больных с различными системными ревматическими заболеваниями позволило охарактеризовать клинические проявления вторичного АФС, развивающегося на фоне этих заболеваний, и выделить больных с тромбозами и/или с акушерской патологией без признаков другого заболевания (первичный АФС). Частота развития АФС при системной красной волчанке (СКВ) была наиболее высокой и составляла 44%, что подтвердило существование субтипа СКВ с АФС. При ревматоидном артрите (РА) АФС выявлялся лишь в 4% случаев, хотя проходящее повышение уровней аФЛ выше среднеположительных уровней ( $>40$  Ед/мл) отмечалось у 24% больных. В 54% случаев АФС был вторичным и развивался на фоне СКВ (84%), РА (4%), системных васкулитов (5%), аутоиммунного тиреоидита (2%), анкилозирующего спондилоартрита (3%), псориатической артропатии (4%) [6, 7]. Выделение первичного АФС как приобретенного антитело-индуцированного тромбоза позволило понять причину раз-

личных тромбозов, которые ранее расценивались как тромботическая болезнь. Следует отметить, что среди больных как вторичным, так и первичным АФС преобладали женщины. Соотношение мужчин и женщин составляло 1:5, но при первичном варианте оно равнялось 1:3,8, т. е. вовлечение лиц мужского пола отмечалось несколько чаще, чем при вторичном АФС. В основном больные были молодого репродуктивного возраста: 25% — от 15 до 20 лет, 38% — от 21 года до 30 лет, 18% — от 31 года до 40 лет, 12% — от 41 года до 50 лет, 5% — до 15 лет, и 2% больных были старше 51 года.

Клинические проявления АФС при первичном и вторичном вариантах не различались. В то же время наличие АФС при СКВ ухудшало прогноз последней. Наличие тромбоцитопении и гемолитической анемии при первичном АФС ассоциировалось с последующей его трансформацией во вторичный. Наиболее тяжелое течение АФС, независимо от его варианта, отмечалось на фоне тромбоцитопении. Дебют АФС с сугубо акушерской патологией отмечался у 18% женщин, при этом у 12% из них первым признаком заболевания было выявление во время беременности ложноположительной реакции Вассермана. Число случаев потери беременности в различные сроки гестации колебалось от 3 до 18 [7].

Мужской пол, тромбоцитопения и значительная длительность СКВ являются прогностически неблагоприятными признаками, которые повышают вероятность рецидива тромбозов. 15-летняя выживаемость для больных СКВ с АФС составила 72%, а для больных первичным АФС — 78%. В 20% случаев летальный исход был связан с инфекцией, в 18% — с высокой активностью СКВ, в 27% — с развитием катастрофического АФС (КАФС). Описан КАФС, характеризующийся быстрым развитием полиорганной недостаточности. Проведение немедленного интенсивного лечения позволило улучшить выживаемость этих больных [7].

Большое значение имеет уточнение характера поражения сосудистого русла. По данным гистологического исследования биоптатов кожи и мышцы охарактеризована «васкулопатия» при АФС; воспалительные изменения обычно вторичного характера

и не носят выраженной лейкоцитарной инфильтрации. Определение типа сосудистого повреждения необходимо как для понимания механизма развития тромбозов, так и для выбора адекватного лечения. Наличие васкулита обычно требует применения иммуносупрессивной терапии. Назначение этих же препаратов при васкулопатии может быть не только неэффективным, но и вредным в связи с их побочным действием, тогда как антикоагулянты и микродозы аспирина дают благоприятный эффект [11].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови является наиболее чувствительным показателем интенсивности воспаления и сопутствующего повреждения (некроза) ткани. Совсем недавно повышение концентрации СРБ, определяемого с использованием высокочувствительных методов (вчСРБ), было отнесено к ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Развитие атеросклероза может способствовать возникновению окклюзии при АФС, и аФЛ могут быть одним из ФР возникновения атеротромбоза. Вызывая активацию эндотелиальных клеток и моноцитов (источников провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли — ФНО $\alpha$ , интерлейкинов — ИЛ — 1 и 6), аФЛ могут запускать воспалительный каскад на гемодинамически уязвимых участках (в местах бифуркации) артерий, тем самым индуцируя эндотелиальную дисфункцию — начальный этап атеросклеротического процесса [12–14]. Несмотря на отсутствие гистологических признаков воспаления, в крови пациентов с АФС отмечено повышение уровня острофазовых показателей, таких как вчСРБ, фибриноген и др. [1, 5, 15, 16]. Ускоренное развитие атеросклероза может быть причиной возникновения тромбоза, а также его рецидива [17, 18].

Рецидивы тромбозов достоверно ассоциировались с генетическими тромбофилиями: мутациями в гене II фактора свертывания крови, V фактора свертывания крови. Частота артериальных тромбозов ассоциировалась с наличием аллеля 4G в гене ингибитора активатора плазминогена [19].

Лечение антикоагулянтами с антитромбоцитарными препаратами и без них в сочетании с аминохинолиновыми препаратами является стандартом в терапии АФС. Применение гепаринов у женщин с АФС во время беременности способствует вынашиванию и успешному родоразрешению. В лечении резистентных форм АФС, а также КАФС в настоящее время используются генно-инженерные биологические препараты [20–23].

На 13-м Международном конгрессе по аФЛ, состоявшемся в Галвестоне (Техас, США), специальной комиссией были подведены предварительные итоги клинических исследований АФС [22].

По результатам этих работ эксперты сформулировали следующие положения:

1. Позитивный тест на волчаночный антикоагулянт (ВА) — лучший предиктор аФЛ-ассоциированных тромбозов, чем другие маркеры АФС, при условии выполнения исследований согласно директивам [24].
2. Вероятность тромбоза возрастает при повышении уровня АКЛ и анти- $\beta_2$ ГП1 в иммуноферментном анализе, а также в том случае, когда они представлены классом IgG [25].

3. Позитивность по трем маркерам аФЛ (ВА, АКЛ, анти- $\beta_2$ ГП1) ассоциируется с более высоким риском тромбоза, чем наличие одного или двух из этих маркеров [25].

4. Транзиторное повышение уровня аФЛ, как правило, ассоциируется с инфекцией или другими нарушениями, не связанными с АФС, поэтому для подтверждения диагноза АФС необходимо зафиксировать стойкое повышение этого показателя (повторное исследование их уровней не менее чем через 12 нед) [2].

5. Вероятность тромбоза у аФЛ-позитивных пациентов возрастает с увеличением числа ФР тромбоза (тех же, что и для общей популяции) [26].

Пока не установлено, развивается ли связанный с АФС тромбоз непрерывно или возникает эпизодически: являются ли воспаление и активация комплемента взаимно усиливающими компонентами в различных клинических аФЛ-ассоциированных проявлениях; в чем заключаются сходство и различие причин потери беременности и тромбозов; чем различаются причины и механизмы формирования артериальных и венозных тромбозов.

На сегодняшний день отсутствуют исследования, объясняющие механизм развития КАФС. Возможны две версии: с одной стороны, экстенсивный тромбоз может быть следствием продолжающейся окклюзии, повышенной выработки тромбина, снижения фибринолиза и потребления естественных антикоагулянтов [27, 28]. С другой стороны, полиорганное повреждение при КАФС может быть обусловлено развитием синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome — SIRS) в результате чрезмерного выделения цитокинов из ишемических и некротических тканей [29–31].

Данные Международного регистра КАФС пока не позволяют понять причины его возникновения. Распределение по возрасту, полу, связи с СКВ, профилю аФЛ у больных классическим АФС и КАФС сопоставимо [28]. С патофизиологической точки зрения КАФС является тромботическим микроангиопатическим состоянием, характеризующимся диффузной тромботической микроваскулопатией. Подобные нарушения могут возникать и при таких заболеваниях, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, злокачественная гипертензия, HELLP-синдром, послеродовая почечная недостаточность и преэклампсия. Тромботическая микроангиопатия, сопровождающаяся наличием аФЛ в крови, описана при всех перечисленных выше состояниях, что позволило сформулировать концепцию «микроангиопатического антифосфолипид-ассоциированного синдрома» [29, 30]. Однако источник и патогенетический потенциал аФЛ у таких больных остаются неизвестными; предполагается, что аФЛ могут вызывать повреждение эндотелиальных клеток, которое приводит к катастрофическим исходам [30, 31]. Своевременная идентификация больных АФС с высоким риском развития КАФС, а также выявление и лечение преципитирующих факторов могут иметь большое значение для предотвращения катастрофических эпизодов у больных с аФЛ [22, 32]. К числу таких факторов относятся прекращение приема антикоагулянтов или низкое международное нормали-