

Journal of Clinical Medicine

MDPI

Review

Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Clinical Review

Vasileios Patriarcheas [1], Georgios Tsamos [2], Dimitra Vasdeki [3], Elias Kotteas [4], Anastasios Kollias [5], Dimitris Nikas [6], Georgia Kaiafa [1] and Evangelos Dimakakos [4,*]

J. Clin. Med. 2025, 14, 733

Антифосфолипидный синдром:
комплексный клинический обзор

Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2025 год



АННОТАЦИЯ

Фон: Антифосфолипидный синдром (АФС) — редкое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкими антифосфолипидными антителами в сочетании с рецидивирующим тромбозом вен и/или артерий, акушерской заболеваемостью и различными не тромботическими сопутствующими осложнениями. АФС может быть первичным, как изолированное состояние, или вторичным в контексте другого аутоиммунного заболевания, особенно системной красной волчанки (СКВ). Цель этого всестороннего клинического обзора — обобщить современное понимание патогенеза АФС, диагностических подходов и стратегий лечения этой уникальной клинической формы.

Методы: Был проведен всесторонний обзор существующей литературы по АФС с упором на патофизиологические механизмы, современные диагностические критерии и терапевтические подходы.

Результаты: Патогенез АФС включает сложные взаимодействия между антифосфолипидными антителами, фосфолипид-связывающими белками и каскадом коагуляции. Помимо основных признаков тромбоза и акушерской заболеваемости, связанной с АФС, АФС связан с широким спектром клинических проявлений. Диагностика остается сложной из-за перекрывающихся симптомов с другими состояниями, и клиницисты должны поддерживать высокий индекс подозрительности, чтобы установить диагноз. Недавно опубликованные критерии ACR/EULAR 2023 года, хотя и не являются окончательными для принятия клинических решений, эти критерии предлагают клиницистам ценный инструмент для помощи в определении того, оправдано ли дальнейшее обследование на АФС. Ожидается дальнейшее уточнение этих критериев посредством постоянной обратной связи и обновлений. Стратегии лечения сосредоточены на использовании антикоагулянтов, но необходимы индивидуальные подходы.

Выводы: Ранняя диагностика и междисциплинарное ведение АФС имеют решающее значение для снижения заболеваемости и улучшения результатов. Более того, рекомендуется ознакомиться с критериями ACR/EULAR 2023 года, признавая, что постоянная обратная связь и обновления будут способствовать их постоянному совершенствованию и улучшению. Хотя антагонисты витамина К (АВК) остаются основой лечения большинства пациентов с АФС, необходимы дальнейшие исследования для оптимизации стратегий лечения и углубления нашего понимания основных механизмов заболевания АФС.

ВВЕДЕНИЕ

Несколько открытий и наблюдений в течение 20-го века в конечном итоге привели к идентификации антифосфолипидного синдрома (АФС). Это было еще в 1906 году, когда Вассерман *(Wasserman)* разработал первый серологический анализ для диагностики сифилиса. Этот тест зависел от реакции между неспецифическими антителами сифилиса, известными как реагины, с реакционным антигеном, который позже был идентифицирован как кардиолипин, важный компонент внутренней митохондриальной мембраны [1,2]. В 1930-х годах было подсчитано, что сифилис поражал более 10% населения Америки. В попытке контролировать это бремя общественного здравоохранения Конгресс США принял в 1938 году Национальный закон о борьбе с венерическими заболеваниями, который установил меры по контролю сифилиса и привел к широкому использованию теста Вассермана практикующими врачами [3]. С использованием теста на больших популяциях, таких как солдаты во время Второй мировой войны, стало ясно, что не все субъекты с положительными результатами были поражены сифилисом, поскольку у них не было клинических доказательств заболевания, так называемый биологически ложноположительный серологический тест на сифилис (BFP-STS). В течение следующих двух десятилетий персистирующий BFP-STS был зарегистрирован у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). В 1952 году Конли и Хартманн *(Conley and Hartmann)* описали два случая пациентов с СКВ, у которых были кровотечения из-за присутствия циркулирующего антикоагулянта [3], что привело к длительной протромбин-тромбиновой конверсии, а пять лет спустя было обнаружено, что присутствие этого антикоагулянта было связано с BFP-STS [2]. Наконец, в 1970-х годах было показано, что это антикоагулянтное действие вызвано приобретенными иммуноглобулинами (IgG или IgM), которые частично подавлялись добавлением фосфолипидов или тромбоцитов и было названо *«волчаночным антикоагулянтом»,* поскольку изначально считалось, что он вызывает кровотечение у пациентов с СКВ [2]. Однако термин волчаночный антикоагулянт был двойным неправильным названием, поскольку он был обнаружен не только у пациентов с СКВ (почти 50% пациентов не имели СКВ), и несмотря на тот факт, что антитело действует как антикоагулянт *in vitro; in vivo* оно было в основном связано с тромботическими событиями и реже с кровотечением. В тот же период несколько случаев связывали наличие волчаночного антикоагулянта с акушерской заболеваемостью, и в последующие годы появились четкие доказательства того, что

волчаночный антикоагулянт связан с повторным выкидышем и внутриутробной гибелью плода. Внедрение твердофазного иммуноферментного анализа на кардиолипин группой Грэма Хьюза *(Graham Hughes)* в Лондоне ознаменовало значительный шаг вперед в понимании АФС [4]. Прямое обнаружение антител к кардиолипину привело к наблюдению, что существует сильная корреляция между изотипом IgG кардиолипиновых антител и клиническим тромбозом. Более того, дальнейшие исследования продемонстрировали связь между кардиолипиновыми антителами и наличием волчаночного антикоагулянта [3,4].

Все вышеперечисленные открытия привели к описанию нового синдрома Хьюзом в его публикации в *British Medical Journal* под названием *«Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant - Тромбоз, аборт, церебральная болезнь и волчаночный антикоагулянт»* в 1983 году [5]. Хьюз был первым, кто изначально охарактеризовал междисциплинарные элементы заболевания, связанные с наличием не только антител к волчаночному антикоагулянту, но и антител к кардиолипину. Три года спустя Хьюз и его коллеги заметили, что у некоторых людей, у которых не было СКВ, все равно развивался синдром. Пациенты были отнесены к категории имеющих первичный АФС в соответствии с классификацией Эшерсона *(Asherson)* 1988 года [6]. В начале 1990-х годов три различные исследовательские группы совершили значительный прорыв, одновременно открыв ко-фактор белка плазмы, необходимый антителам к кардиолипину для связывания с кардиолипином, который позже был идентифицирован как бета-2 гликопротеин 1. Несмотря на то, что АФС был впервые описан более 41 года назад, наше понимание этой сущности постоянно развивается. АФС представляет собой системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся тромботическими событиями, акушерской заболеваемостью (акушерский АФС) и/или не тромботическими осложнениями, связанными с наличием постоянно положительных циркулирующих антифосфолипидных антител: антител к кардиолипину, антител к β 2 -гликопротеину 1 и волчаночного антикоагулянта. Антитела к кардиолипину нацелены на кардиолипин, тогда как антитела к β 2 -гликопротеину 1 направлены против β 2 -гликопротеина 1, который действует как фактор, связывающий кардиолипин. Волчаночный антикоагулянт представляет собой смесь аутоантител, которые приводят к удлинению фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов. АФС классифицируется как первичный, когда нет никаких доказательств связанных заболеваний, или вторичный, когда он связан с другим системным аутоиммунным заболеванием, чаще всего СКВ. Тромбоз может поражать любое сосудистое русло, любого размера, что приводит к артериальному, венозному и микрососудистому тромбозу [7]. Наиболее распространенными местами венозного и артериального тром-

боза являются глубокие вены нижних конечностей и мозговые сосуды соответственно [8]; однако тромбоз, связанный с АФС, может также возникать в необычных местах, включая висцеральные артерии и вены, а также церебральные венозные синусы. Акушерский АФС увеличивает риск неблагоприятных исходов для матери и плода и является наиболее выявленной причиной привычного выкидыша. Он также связан с преждевременными родами, внутриутробной задержкой роста плода и материнскими осложнениями, такими как эклампсия или преэклампсия [9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология АФС включает сложные взаимодействия между иммунными клетками, эндотелиальными клетками и каскадом коагуляции (**Рисунок 1**). Антифосфолипидные антитела вырабатываются В-клетками. Первоначально считалось, что антифосфолипидные антитела способны связывать анионные фосфолипиды, такие как кардиолипин и фосфатидилсерин; однако позже было обнаружено, что они направлены против определенных фосфолипид-связывающих белков, таких как β2-гликопротеин I (β2-GPI), протромбин, аннексин и т. д. [10]. Эти антитела взаимодействуют с этими белками таким образом, что могут активировать эндотелиальные клетки, повышать регуляцию прокоагулянтных факторов и стимулировать воспалительные процессы, внося значительный вклад в патогенез тромбоза, наблюдаемого при АФС [10,11].

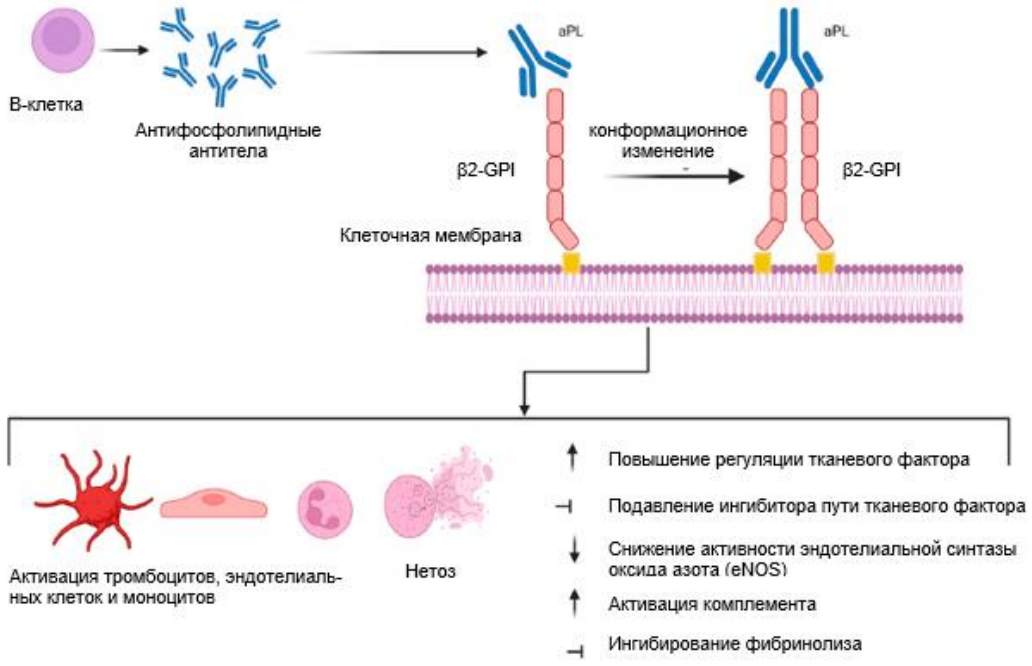


Рисунок 1. Связывание антифосфолипидных антител с β2-гликопротеином 1 является критическим событием в патогенезе АФС. Это взаимодействие запускает каскад клеточных активаций и инициирует широкий спектр ответов, приводящих к воспалению и тромбозу.
aPL – антифосфолипидные антитела; **β2-GPI** - β2-гликопротеин I.

В области патофизиологии основной целью антифосфолипидных антител являются эпитопы, экспрессируемые на β2-гликопротеине I, также известном как аполипопротеин H, 326-аминокислотном белке плазмы, вырабатываемом в основном в печени, который проявляет сильное сродство к фосфолипидным поверхностям, особенно когда он образует димеры посредством реакции с антителом к β2-гликопротеину I [12,13]. β2-гликопротеин I состоит из пяти доменов (DI-DV). Пятый домен имеет положительную зону, состоящую из 14 лизинов, которые специфически действуют как якорь для анионных фосфолипидов [14]. При связывании с анионными поверхностями белок претерпевает конформационное изменение в открытую вариацию, известную как форма J, которая является высоко иммуногенной. В этой конформации эпитопы DI подвергаются воздействию окружающей среды, что позволяет связывать антитела [15]. Данные, доступные в нескольких исследованиях, продемонстрировали, что антифосфолипидные антитела активируют различные типы клеток, такие как эндотелиальные клетки, тромбоциты и моноциты, а также воспалительные молекулы [16]. Кроме того, различные исследования продемонстрировали, что антифосфолипидные антитела могут ингибировать фибринолиз и снижать активность активированного протеина C [17,18]. Связывание антифосфолипидных антител с b2-гликопротеином I на клеточных поверхностях приводит к повышению регуляции генов, кодирующих тканевой фактор, гликопротеин клеточной поверхности, который занимает центральное положение в гемостазе, инициируя внешний путь каскада свертывания крови [19]. Более того, связывание антифосфолипидных антител в эндотелиальных клетках приводит к каскаду событий, включая сверхэкспрессию молекул адгезии, таких как E-селектин, снижение регуляции вазопротекторной эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и подавление активности ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [20,21].

Кроме того, антифосфолипидные антитела способны активировать нейтрофилы, и последующее высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), которые соответствуют клеточной гибели нейтрофилов, было признано существенным медиатором тромбоза. Примечательным открытием стало то, что моноклональные антитела против β2-гликопротеина I эффективно стимулировали выработку NET *in vitro* [22]. Наконец, антифосфолипидные антитела могут образовывать иммунные комплексы с фосфолипид-связывающими белками, активируя классический путь комплемента, который усиливает воспаление, тем самым способствуя тромбогенной среде при АФС.

Кроме того, факторы комплемента могут усугублять тромбоз, способствуя активации эндотелия и агрегации тромбоцитов, устанавливая механистическую связь с тромботическими осложнениями, типичными для АФС [19].

В лабораторных условиях антифосфолипидные антитела можно разделить на две основные группы: антитела, которые идентифицируются с помощью твердофазных анализов, такие как антитела к кардиолипину или антитела к β2-гликопротеину I, и антитела, которые идентифицируются на основе их способности расширять фосфолипидзависимые коагуляционные тесты, называемые волчаночным антикоагулянтом [11]. Несмотря на то, что исследования как *in vitro,* так и *in vivo* продемонстрировали доказательства тромбогенной активности антифосфолипидных антител, их присутствие не всегда связано с тромботическими событиями. Сообщается, что у молодых, внешне здоровых контрольных субъектов распространенность антифосфолипидных антител составляет от 1 до 5 % [12].

Более того, несколько исследований показали, что простого присутствия или передачи антифосфолипидных антител недостаточно для того, чтобы вызвать тромбоз у экспериментальных животных, что позволяет предположить, что антифосфолипидные антитела необходимы, но недостаточны для развития АФС [23,24]. Эти наблюдения заставили клиницистов сделать вывод, что патогенез АФС следует модели двух ударов. *«Гипотеза двух ударов»* при антифосфолипидном синдроме предполагает, что для развития АФС требуются два независимых события: первый удар представляет собой постоянное присутствие антифосфолипидных антител, вызывающее тромбофилическое состояние, тогда как второй удар представляет собой стрессовое состояние, такое как травма, операция или инфекция, которое смещает гемостатический баланс в пользу тромбоза [11].

Введение чистых антифосфолипидных антител изменяет экспрессию молекул адгезии эндотелия и нарушает сосудистую функцию, что связано с сигнализацией толлподобных рецепторов (TLR 2 и TLR4), а также с увеличением выработки оксида азота и тканевого фактора. Следовательно, инфекция или воспаление активируют сигнализацию TLR и могут повысить экспрессию эпитопов антифосфолипидных антител, что

приводит к повышенному риску клинического события. При акушерском АФС беременность сама по себе может служить вторым ударом [23,24]. Важно помнить, что гипотеза двух ударов является моделью, а не жестким правилом. Точное взаимодействие между генетическими факторами, триггерами окружающей среды и иммунными реакциями при АФС все еще изучается, и, вероятно, существует некоторая степень сложности за пределами этой простой модели. Относительная важность каждого удара также может значительно различаться у разных людей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В связи с тем, что критерии классификации АФС подвергались изменениям, отсутствием стандартизации для выявления антифосфолипидных антител и другими проблемами, такими как проверка положительности антифосфолипидных антител через двенадцать недель после первоначального теста, было сложно оценить точную частоту АФС. Согласно популяционным исследованиям, предполагаемая заболеваемость и распространенность варьировались от 1 до 2 случаев на 100 000 и 40 и 50 случаев на 100 000 соответственно [25]. Распространенность антифосфолипидных антител составляла 10% у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и 14% у пациентов с инсультом, в то время как в случаях акушерской заболеваемости она составляла от 6 до 9% [26].

Примерно у 50% людей с диагнозом антифосфолипидный синдром (АФС) наблюдается «первичный АФС», в то время как у остальных 50% выявляется «вторичный АФС» из-за сопутствующего системного аутоиммунного заболевания — чаще всего вследствие СКВ [27]. Основные клинические проявления АФС, включая артериальный или венозный тромбоз и осложнения беременности, в целом демонстрируют минимальные вариации, независимо от того, является ли заболевание первичным или вызвано фоновым заболеванием соединительной ткани [28].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Учитывая сосудистую природу АФС, клинические проявления заболевания весьма разнообразны и могут поражать несколько систем органов (**Рисунок 2**).

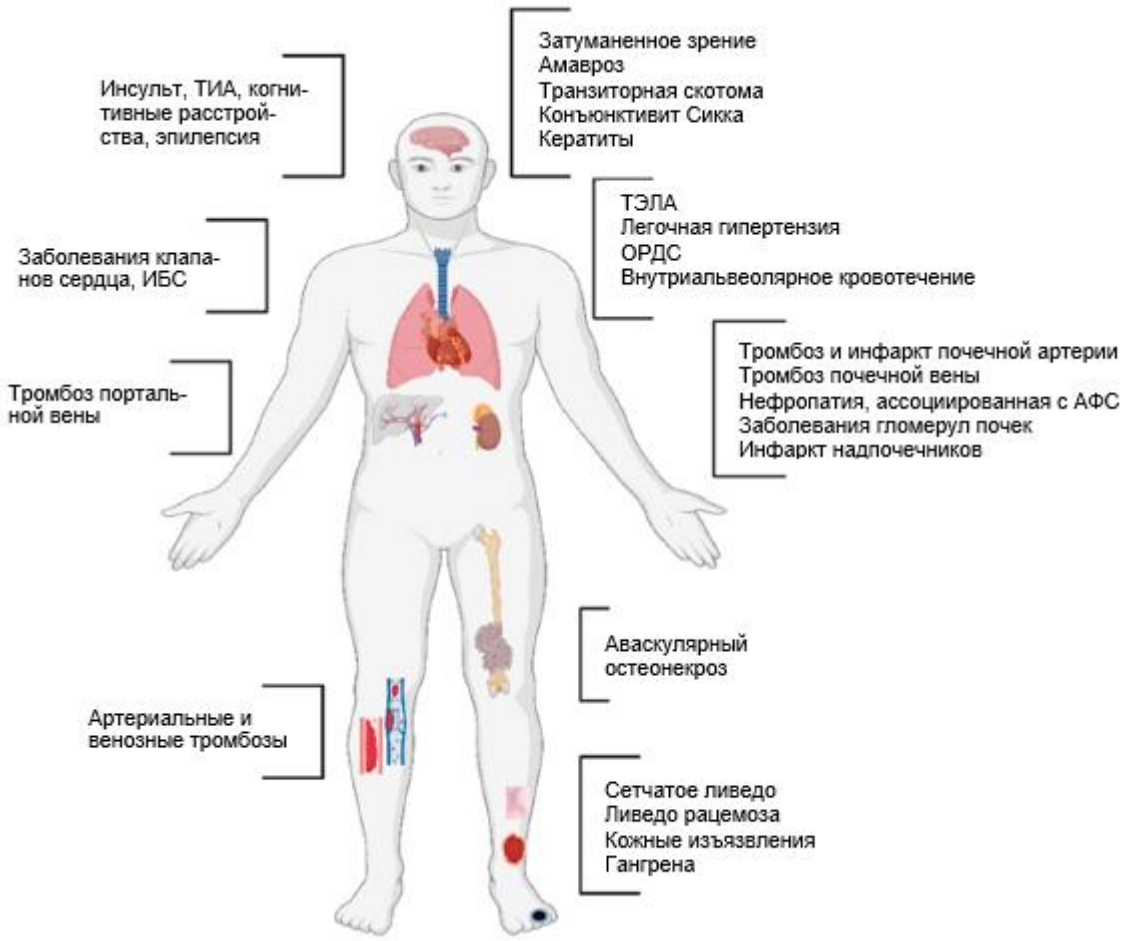


Рисунок 2. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома

Артериальные и венозные тромбоэмболические заболевания

Тромботические события являются отличительной чертой АФС. В отличие от наследственных тромбофилий, которые чаще всего связаны с венозной тромбоэмболией, АФС может способствовать тромбозу в любых сосудистых руслах всех размеров, включая артериальные, венозные и микрососудистые контуры. Венозный тромбоз, или эмболия, является наиболее частым проявлением. Крупные когортные исследования подсчитали, что глубокие вены нижних конечностей являются наиболее распространенными местами тромбоза, поражая от 20 до 30% людей с АФС [8]. С другой стороны, наиболее распространенными клиническими проявлениями, связанными с АФС, в артериальном кровообращении являются ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА) [29,30]. Следует отметить, что АФС в 20% случаев является причиной инсультов у людей в возрасте до 45 лет [31]. Таким образом, тромботический инсульт, возникающий у молодого пациента без явного фактора риска цереброваскулярного заболевания,

требует немедленного обследования на АФС. Интересно, что АФС может также проявляться необычной локализацией тромбозов, такой как тромбоз портальных, почечных и брыжеечных вен, а также тромбоз церебрального венозного синуса [32].

Кроме того, также сообщалось о окклюзии брыжеечной артерии, инфаркте надпочечника и аваскулярном остеонекрозе [33-35]. Следует отметить, что у пациентов с АФС могут возникать рецидивирующие тромботические события даже несмотря на терапевтическую антикоагуляцию [36].

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения является одним из наиболее распространенных гематологических проявлений АФС, частота которого колеблется от 22 до 42% [37]. Предполагается, что потребление и/или разрушение тромбоцитов в периферическом кровотоке, которое происходит после активации тромбоцитов, является причиной низкого количества тромбоцитов при АФС, который обычно является легким и редко требует лечения [38]. Следует отметить, что тромбоцитопения, вероятно, связана с более тяжелым заболеванием, а длительная легкая или умеренная тромбоцитопения связана со снижением долгосрочной выживаемости [39,40].

Неврологические проявления

Нервная система является основной мишенью при АФС, и различные неврологические проявления связаны с заболеванием, которое может возникнуть либо из-за ишемии или тромбоза, либо в результате прямого повреждения нейронов антифосфолипидными антителами. Цереброваскулярные заболевания представляют собой наиболее распространенную причину неврологических проявлений при АФС и включают острый ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) [41]. Инсульт и ТИА являются наиболее распространенными и тяжелыми артериальными проявлениями АФС, с совокупной распространенностью 19,8% и 11,1% соответственно [42]. Согласно систематическому обзору, наличие антифосфолипидных антител увеличивало риск цереброваскулярных событий в 5,48 раза (95% ДИ 4,42–6,79) у пациентов моложе 50 лет, что ясно показывает, что у молодых пациентов, не имеющих дополнительных факторов риска атеросклероза, наличие ТИА или ишемических инсультов должно вызывать подозрения на АФС [43]. Основные причины ин-

сульта и ТИА при АФС в основном приписываются либо тромбозу *in situ*, либо кардиоэмболическим процессам из-за клапанного заболевания сердца путем отложения иммунных комплексов. Когда кардиогенный источник эмболов отсутствует, тромбоз *in situ*, по-видимому, является наиболее вероятным механизмом, ответственным за закупорку артерий. Кроме того, была описана картина, похожая на васкулит с множественными участками сужения и расширения, что предполагает, что в некоторых ситуациях может присутствовать сопутствующий васкулопатический процесс [44]. ЦВТ является редкой формой цереброваскулярного события, связанного с АФС, с распространенностью 0,7%. Однако 6–17% случаев ЦВТ возникают в клинических условиях АФС [45]. Другие неврологические проявления АФС включают синдром Снеддона, когнитивные нарушения, рассеянный склерозо-подобный синдром, синдром Гийена-Барре, поперечную миелопатию и миелит, эпилепсию, психоз и хорею [41,46,47].

Глазные проявления

Глазные проявления считаются редкими; однако в недавних исследованиях было подсчитано, что они встречаются у 37% пострадавших людей. Клинические результаты различаются в зависимости от пораженной части глаза и включают широкий спектр клинических проявлений со стороны переднего сегмента, таких как сухой конъюнктивит, конъюнктивальные сосудистые телеангиэктазии и микроаневризмы, точечная эпителиальная кератопатия и лимбальный кератит, а также нечеткое зрение, амавроз преходящий и транзиторная скотома, когда вовлечен задний сегмент глаза [48,49].

Кожные проявления

Описано множество кожных проявлений, связанных с АФС, и в некоторых случаях они могут быть начальным проявлением АФС. Среди других кожных заболеваний наиболее распространенным проявлением является ливедо сетчатое, пурпурная ретикулярная сыпь, которая чаще всего обнаруживается на конечностях, туловище и ягодицах [50]. Ливедо сетчатое возникает в результате нарушения кровотока в кожных сосудах и связано с множественными тромбозами и инсультом [51]. Распространенность составляет 25% у пациентов с первичным АФС и 70% у пациентов с АФС, связанным с СКВ [50]. Другие кожные проявления включают рацемозное ливедо (более грубый и нерегулярный рисунок пурпурной ретикулярной сыпи), гангрену кончиков пальцев, осколочные

кровоизлияния, кожный некроз, изъязвление и поражения кожи, похожие на гангренозную пиодермию [52].

Сердечные проявления

Кардиальные проявления АФС чаще всего затрагивают клапаны, включая утолщение клапанов и клапанные узелки или не бактериальные вегетации (эндокардит Либмана-Сакса), в основном поражая митральный клапан, а аортальный клапан следует за ним [53,54]. Заболевания клапанов сердца при АФС, особенно аортальные узелки, связаны с повышенным риском инсульта [55]. Кроме того, помимо широко известных аномалий клапанов, у лиц с АФС наблюдается более высокая распространенность ишемической болезни сердца по сравнению с общей популяцией. Инфаркт миокарда может возникнуть в результате коронарного тромбоза при отсутствии фонового атеросклероза, ускоренного атеросклероза, приводящего к атеротромбозу, или микрососудистого повреждения. В регистрах АФС инфаркт миокарда наблюдается примерно у 5,5% вовлеченных лиц [27,56].

Легочные проявления

У пациентов с АФС могут развиться несколько легочных проявлений в результате сосудистого или паренхиматозного поражения. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является преобладающим легочным проявлением, поражающим до 14% пациентов с АФС [27]. Другие менее распространенные легочные проявления включают легочную гипертензию, ОРДС и внутриальвеолярное кровоизлияние [57-60].

Почечные проявления

АФС может быть связан с широким спектром почечных проявлений, включая гипертонию, заболевания крупных сосудов (стеноз почечной артерии, тромбоз и инфаркт; тромбоз почечной вены), внутрипочечные сосудистые поражения (нефропатия при АФС) и гломерулярные заболевания. Следует отметить, что точная частота поражения почек варьируется из-за ограничений гистопатологических исследований, противопоказаний к биопсии и ее корреляции с СКВ [60,61].

Катастрофический АФС

Катастрофический АФС (КАФС), также известный как синдром Ашерсона *(Asherson),* представляет собой наиболее тяжелую форму АФС, поражающую приблизительно менее 1% пациентов, и может быть первым проявлением АФС. КАФС представляет собой неотложную медицинскую ситуацию, связанную с высоким уровнем смертности до 50% [27,60]. Основной особенностью КАФС является быстрое начало разрушительных, диффузных, тромботических последствий, поражающих как венозную, так и артериальную системы в микро- или комбинированном микро- и макрососудистом процессе в течение короткого периода времени. Этот *«тромботический шторм»* приводит к обширному повреждению тканей и полиорганной недостаточности. КАФС определяется клиническим поражением по крайней мере трех различных систем органов с гистологическими признаками тромбоза, с более распространенными местами поражения, включая почки, легкие, центральную нервную систему, сердце и кожу. Большая часть наших знаний исходит из регистра КАФС, онлайн-базы данных, созданной для повышения осведомленности об этом состоянии. Согласно регистру, почти в половине этих случаев КАФС был начальным проявлением антифосфолипидного синдрома [62]. Примерно у половины всех пациентов с КАФС ранее был поставлен диагноз АФС, а у 30%, как известно, ранее был поставлен диагноз системной красной волчанки. В целом, женщины более восприимчивы, чем мужчины, составляя примерно 70% случаев по сравнению с 30% у мужчин [62,63]. Факторы, способствующие развитию КАФС, включают инфекции, хирургическое вмешательство/травму, злокачественные новообразования, беременность, использование эстрогена и субтерапевтическую антикоагуляцию у пациентов с АФС [64]. Мутации в генах, регулирующих комплемент, были идентифицированы как потенциальный фактор риска развития КАФС, что было дополнительно подтверждено отчетами, указывающими на успешные результаты с экулизумабом у подгруппы пациентов, которые не поддаются стандартному лечению [65].

Дифференциальная диагностика КАФС включает другие тромботические синдромы, особенно те, которые приводят к венозному, артериальному и микрососудистому тромбозу в множественных или редких местах, такие как ДВС-синдром, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, тромботические микроангиопатии, сепсис и HELLP-синдром (гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и низкий уровень тромбоцитов) [64,66,67].

Акушерский АФС

Nilson et al. впервые задокументировали корреляцию между повторными спонтанными абортами и волчаночным антикоагулянтом почти 50 лет назад [68], в то время как Грэм Хьюз *(Graham Hughes)* первым установил связь между антителами к кардиолипину и выкидышами в 1984 году [69]. В настоящее время общеизвестно, что акушерский АФС является наиболее идентифицированной причиной повторной потери беременности и заболеваемости на поздних сроках беременности, связанной с повреждением плаценты. Группа APS ACTION продемонстрировала, что 6% пациенток, испытывающих соответствующую заболеваемость во время беременности, дали положительный результат на антифосфолипидные антитела [70]. Наличие антифосфолипидных антител связано с акушерской заболеваемостью, такой как задержка внутриутробного развития, преэклампсия, хорея беременных и повторная спонтанная потеря плода. Патогенез заболеваемости во время беременности изучен не полностью, но предполагается, что воспаление, активация комплемента и тромбоз плаценты способствуют патогенезу акушерского АФС [71].

Как поставить диагноз

Для диагностики или классификации человека с АФС врачи традиционно использовали критерии Саппоро, которые выделяют как клинические, так и лабораторные компоненты. Критерии Саппоро были первоначально установлены в 1999 году и впоследствии пересмотрены на Сиднейском международном конгрессе по антифосфолипидным антителам в 2006 году и называются обновленными критериями Саппоро или Сиднея (**Таблица 1**) [72,73].

Таблица 1. Пересмотренные в 2006 году критерии Саппоро для АФС.

Пересмотренные критерии Саппоро 2006 г. [73]: по крайней мере 1 клинический критерий и 1 лабораторный критерий
Клинические критерии
1. ***Сосудистый тромбоз:*** Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. 2. ***Заболеваемость во время беременности:***

a) Одна или более необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или позже, с нормальной морфологией плода, задокументированной с помощью УЗИ или прямого обследования плода. b) Одни или более преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности из-за (1) эклампсии или тяжелой преэклампсии, определяемых в соответствии со стандартными определениями, (2) признанных признаков плацентарной недостаточности или (3) признанных признаков плацентарной недостаточности. c) Три или более необъяснимых последовательных самопроизвольных аборта до 10-й недели беременности, без материнских или гормональных отклонений, и с исключением отцовских и материнских хромосомных причин.
Лабораторные критерии
1. Волчаночный антикоагулянт, присутствующий в плазме, в 2 или более случаях с интервалом не менее 12 недель ***2. Антитела к кардиолипину изотипа IgG и/или IgM в сыворотке или плазме, присутствующий в среднем или высоком титре, в 2 или более случаях с интервалом не менее 12 недель, измеренный с помощью стандартизированного иммуноферментного анализа (ИФА).*** 3. ***Антитела к бета2-гликопротеину I изотипа IgG и/или IgM в сыворотке или плазме (в титре >99-го процентиля), присутствующее в 2 или более случаях с интервалом не менее 12 недель, измеренное с помощью стандартизированного иммуноферментного анализа (ИФА)***

Однако эти критерии имеют недостатки, например, в том, что они неадекватно распознают разницу между IgG и IgM (аутоантитела IgG больше связаны с тромботическим АФС, тогда как IgM — с акушерским АФС), не подчеркивают заболеваемость на поздних и ранних сроках беременности и не распознают проявления тромбообразования в мелких микрососудах, а также другие лабораторные или визуальные признаки АФС.

В 2023 году Американский колледж ревматологии (ACR) и Европейский альянс ассоциаций ревматологии (EULAR) установили новые критерии классификации для АФС [74]. Новые критерии направлены на оценку значимости различных клинических и лабораторных элементов, а также на учет истории болезни пациентов. Например, если у человека развивается венозная тромбоэмболия (ВТЭ) после операции по замене тазобедренного сустава, эти доказательства не столь убедительны для диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) по сравнению со случаем, когда ВТЭ возникает без провокации или при отсутствии преходящего основного фактора риска. Кроме того, дополнительно признаются моменты для подтвержденного биопсией микрососудистого поражения без альтернативных объяснений. Кроме того, пересмотренные критерии уделяют значительное внимание многочисленным моментам клинической уверенности в отношении поздних осложнений беременности, уделяя при этом значительно меньше внимания ранним потерям плода. Аномалии сердечных клапанов и тромбоцитопения служат индикаторами, включенными в критерии, чтобы помочь врачам идентифицировать этот синдром. Редкие, но важные клинические явления также включены, например, диффузное альвеолярное кровотечение, которое является редким, но хорошо описанным осложнением АФС. Наконец, наблюдается заметное снижение акцента на случаях положительности только IgM [74].

Критерии классификации ACR/EULAR включают критерий входа по крайней мере одного положительного теста на антифосфолипидные антитела в течение 3 лет после клинического критерия, связанного с АФС. Эти критерии дополняются дополнительными взвешенными критериями, каждый из которых оценивается от 1 до 7 баллов, организованными в шесть клинических доменов: макроваскулярная венозная тромбоэмболия, макроваскулярный артериальный тромбоз, микрососудистый, акушерский, клапан сердца и гематологический, а также два лабораторных домена: тесты на волчаночный антикоагулянт и IgG/IgM антитела к кардиолипину или IgG/IgM антитела к β2-гликопротеину1b. Пациентами с АФС считаются те, кто набрал не менее 3 баллов как в клинических, так и в лабораторных доменах.

Новые критерии направлены на повышение точности диагностики и результатов лечения пациентов посредством более систематического и основанного на доказательствах подхода [74,75], в первую очередь предназначенного для классификации пациентов в исследовательских работах. Другая цель заключается в признании того, что существуют различные подтипы АФС, и это также может иметь важные последствия для

исследований. Возможно, наш терапевтический подход к акушерскому АФС должен отличаться от нашего подхода к тромботическому АФС и наоборот. В реальных данных критерии классификации АФС ACR/EULAR 2023 года демонстрируют высокую специфичность, но низкую чувствительность по сравнению с пересмотренными критериями Саппоро. Это различие объясняется более строгими критериями оценки риска тромбоза, акушерских событий и лабораторных результатов. Данные свидетельствуют о том, что критерии ACR/EULAR больше подходят для исследований из-за их высокой специфичности при определении однородных когорт АФС, тогда как критерии Саппоро остаются ценными для клинической диагностики, учитывая их более высокую чувствительность [75].

Мы считаем, что хотя они не могут служить определяющим фактором в принятии клинических решений, они предоставляют дополнительный инструмент, помогающий врачам решать, следует ли рассматривать или исключать АФС в конкретных случаях пациентов. По этой причине врачам рекомендуется ознакомиться с этими критериями, тогда как регулярные обновления и постоянная обратная связь могут помочь улучшить их с течением времени.

В повседневной клинической практике клиническими сценариями, которые могут усилить клиническое подозрение на АФС и потребовать немедленного обследования, являются тромботические события в венозной, артериальной или микрососудистой системе, необъяснимые иным образом, особенно у молодых людей (<50 лет) и у лиц с аутоиммунными заболеваниями; тромботические события в необычных местах; и привычный выкидыш.

У пациентов с подозрением на антифосфолипидный синдром (АФС) крайне важно получить полную историю болезни и провести физикальное обследование, а также провести лабораторную оценку для обнаружения антифосфолипидных антител. Хотя патогномоничных физических симптомов АФС нет, обследование может выявить результаты, связанные с ишемией или инфарктом определенных органов, таких как кожа (например, ливедо сетчатое).

Наличие антифосфолипидных антител в соответствующих клинических условиях (венозный тромбоз, артериальный тромбоз или патология беременности) является отличительным результатом лабораторного теста, который устанавливает диагноз АФС [72].

Тестирование на антитела у пациентов с подозрением на АФС включает два иммуноферментных анализа и функциональный коагуляционный анализ: антитела IgG или IgM к кардиолипину (определяются с помощью ИФА), антитела IgG или IgM к β2-гликопротеину 1 (определяются с помощью ИФА) и функциональный коагуляционный анализ на волчаночный антикоагулянт [76]. Анализы волчаночного антикоагулянта выявляют антифосфолипидные антитела, которые мешают и продлевают время свертывания с помощью фосфолипид-зависимых тестов на свертываемость, таких как разбавленное время свертывания под действием яда гадюки Рассела (Dilute Russell's Viper Venom Time - dRVVT) и активированное частичное тромбопластиновое время (Activated Partial Thromboplastin Time – APTT) [77].

Наличие волчаночного антикоагулянта подтверждается, если пролонгированное aPTT или dRVVT сохраняется даже после смешивания плазмы пациента с нормальной плазмой, обедненной тромбоцитами, или если оно значительно короче после добавления фосфолипида [78]. Волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину с высоким титром имеют схожие клинические проявления, хотя исследования предполагают более высокий тромботический риск у пациентов с наличием волчаночного антикоагулянта. Антитела или функциональный коагуляционный анализ на волчаночный антикогулянт должны быть обнаружены в последующих тестах, проводимых с интервалом не менее 12 недель, поскольку они могут временно проявляться в других ситуациях (например, инфекции) [29].

Лечение

АФС требует многопрофильного подхода из-за его разнообразных клинических проявлений и потенциала серьезных осложнений [79]. Эффективное лечение требует сотрудничества между несколькими специалистами, включая гематологов, ревматологов, акушеров-гинекологов, неврологов и нефрологов, в ориентированном на пациента подходе. Многопрофильный подход на практике включает регулярный мониторинг и стратификацию риска с целью оценки индивидуального риска тромбоза (первичная и вторичная профилактика) и других осложнений для оптимизации лечения, а также для адаптации интенсивности лечения. Следует отметить, что вовлеченные врачи должны иметь четкую информацию об АФС и его потенциальных осложнениях, а также о важности соблюдения планов лечения. Этот совместный подход обеспечивает комплексную помощь, минимизирует осложнения и улучшает качество жизни людей с АФС.



Первичная профилактика

Наличие антител к кардиолипину не является исключительным для АФС, и, что интересно, распространенность антител к кардиолипину в общей популяции составляет приблизительно 1–5% [12]. Более того, антитела к волчаночному антикоагулянту и кардолипину были зарегистрированы при различных клинических расстройствах. В повседневной клинической практике возникает вопрос первичной профилактики тромбоза, когда у пациента положительный результат теста на антитела к кардиолипину по причинам, не связанным с оценкой острого тромбоза, таким как СКВ или необъяснимое удлинение АЧТВ. В таких случаях важно определить, какие антитела к кардиолипину присутствуют (одиночные или множественные), а также титр ауто-антител. Другим важным аспектом является сохранение положительного результата антител к кардиолипину при повторных измерениях [79]. Все вышеперечисленные параметры составляют так называемый индивидуальный профиль антител к кардиолипину, который представляет собой важный фактор для стратификации риска тромботических и акушерских событий. Профиль антител к кардиолипину высокого риска определяется наличием постоянной позитивности по волчаночному антикоагулянту, двойной (любая комбинация антител волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину или антиела к бета-гликопротеину 1) или тройной (т. е. все три подтипа) позитивности или постоянно высокими титрами антител к кардиолипину [80]. Согласно рекомендациям EULAR, профилактическая терапия низкими дозами аспирина (75–100 мг в день) рекомендуется лицам с профилем антител к кардиолипину высокого риска независимо от обычных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [79], как показано в мета-анализе семи обсервационных исследований 460 бессимптомных носителей антител к кардиолипину, где прием низких доз аспирина был связан с 50% снижением частоты первого тромбоза [81]. Назначение низких доз аспирина также рекомендуется лицам с историей СКВ с профилем антифосфолипидных антител высокого риска и неизвестным анамнезом тромбоза или осложнений беременности, тогда как это может быть вариантом при отсутствии профиля антифосфолипидных антител высокого риска. Наконец, небеременным женщинам с историей акушерского АФС (с СКВ или без нее) рекомендуется профилактическая терапия низкими дозами аспирина после достаточной оценки риска/пользы [79].



Вторичная профилактика

У пациентов с АФС и ВТЭ после первоначального лечения нефракционированным или низкомолекулярным гепарином (НМГ) и переходной терапии с использованием гепарина и антагонистов витамина К (АВК) текущие рекомендации рекомендуют долгосрочное применение антагонистов витамина К (АВК) с целевым МНО от 2,0 до 3,0 [82]. В случаях ВТЭ во время беременности НМГ в терапевтических дозах, периодически корректируемых в зависимости от массы тела, предпочтительнее АВК, которые противопоказаны из-за их эмбриотоксического действия. Долгосрочное применение АВК с целевым МНО от 2,0 до 3,0 следует также назначать в случаях артериального тромбоза за пределами мозгового кровообращения, тогда как вторичная профилактика для пациентов с инсультом может быть адаптирована к их индивидуальным профилям риска и может быть достигнута либо путем приема низких доз аспирина, либо АВК, либо, в некоторых случаях, и того, и другого [83].

Хотя использование ПОАК для профилактики вторичного тромбоза стало более распространенным среди населения в целом, недостаточно доказательств относительно их использования у пациентов с АФС. В post-hoc анализе пациентов с АФС из трех РКИ, сравнивающих дабигатран с варфарином, а также в одном исследовании, оценивающем ривароксабан против варфарина при венозном тромботическом АФС, не было никаких указаний на существенные различия в результатах между ПОАК и АВК при венозном тромбозе [84,85,86]. Однако надежность этих результатов ограничена небольшими размерами выборки, недостаточным представительством пациентов с АФС высокого риска и короткой продолжительностью наблюдения [74]. Более того, в РКИ, сравнивавшем ривароксабан с варфарином у пациентов с АФС, позитивность была преждевременно прекращена из-за более высокой частоты тромбоэмболических событий, в первую очередь артериальных, в группе ривароксабана [74,83].

Продолжительность антикоагулянтной терапии зависит от того, спровоцировано или нет тромботическое событие. Людям с АФС и неспровоцированным тромботическим событием следует рекомендовать пожизненную антикоагуляцию, тогда как при наличии идентифицируемого фактора лечение следует продолжать в течение периода, рекомендованного для людей без АФС [79].

Пациенты с АФС могут испытывать рецидивирующий тромбоз даже при получении антитромботической терапии. Однако отсутствуют высококачественные данные для одобрения конкретного терапевтического подхода при этом сценарии. Возможные

альтернативные подходы могут включать эскалацию терапии АВК до целевого МНО 3–4, включение аспирина, использование альтернативного антикоагулянта, такого как низкомолекулярный гепарин, или использование других препаратов, таких как статины из-за их плейотропного эффекта или гидроксихлорохина [87].

Выводы

Антифосфолипидный синдром — это тромбовоспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся аутоантителами, которые нацелены на фосфолипиды клеточной поверхности и фосфолипид-связывающие белки, и связано с широким спектром тромботических и не тромботических проявлений, а также акушерских осложнений. Критерии классификации АФС были разработаны в исследовательских целях; однако они могут помочь в диагностике, которая основывается на клинических и лабораторных данных в соответствующих условиях. АВК продолжают оставаться краеугольным камнем лечения для подавляющего большинства пациентов с АФС и, согласно имеющимся данным, по-видимому, превосходят прямые пероральные антикоагулянты. Достижения в понимании механизмов, посредством которых аутоантитела вызывают заболевание, привели к выявлению потенциальных терапевтических целей в рамках врожденной иммунной системы, в частности, с упором на систему комплемента и нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET).

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

J. Clin. Med. 2025, 14, 733
https://doi.org/10.3390/jcm14030733