АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ – ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ, ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Н. Стоилов, Р. Рашков и Р. Стоилов
Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски", МУ – София

Резюме. *Антифосфолипидният синдром е автоимунно заболяване, характеризиращо се с циркулация на антитела срещу различни фосфолипиди и техните белтъчни кофактори. Основната манифестация на антифосфолипидния синдром е тромбозата. В този процес вземат участие ендотелни клетки, моноцити, тромбоцити и комплемент. Ендотелните клетки и моноцитите могат да бъдат активирани от антителата срещу β2GPI. Редица автоимунни ревматични болести, вкл. РА, СЛЕ и АФС, се характеризират с акселерирана атеросклероза и следователно – с повишен риск от кардиоваскуларни заболявания и смъртност. Като имуномедииран процес, в патогенезата са включени макрофаги, които се трансформират в пенести клетки, Т-клетки, автоантитела, автоантигени, които обичайно са компоненти на съдовата стена, холестеролови частици и цитокини, секретирани от клетките, намиращи се в атеросклеротичните плаки – IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, TNF, INF-γ и тромбоцитен растежен фактор.*

Ключови думи*: антифосфолипиден синдром, тромбоза, патогенеза*

N. Stoilov, R. Rashkov and R. Stoilov. *ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME – HISTORICAL DATA, ETIOLOGY AND PATHOGENESIS*

Summary. *Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by circulating antibodies against different phospholipids and their co-protein factors. The base manifestation of antiphospholipid syndrome is thrombosis. This process involves the endothelial cells, monocytes, platelets, and complement. Endothelial cells and monocytes can be activated by antibodies against β2GPI. Many autoimmune diseases in rheumatologycal practice including. RA and SLE API are characterized by accelerated atherosclerosis and therefore an increased risk of cardiovascular disease and mortality. As an immune-mediated process macrophages are included in its pathogenesis, which are transformed into foam cells, T cells, autoantibodies, autoantigens, which are usually components of the vessel wall, cholesterol particles and cytokines secreted by the cells presented in atherosclerotic plaques such as IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, TNF, INFγ and platelet growth factor.*

Key words*: antiphospholipid syndrome, trombosis, pathogenesis*

Антифосфолипидният синдром е автоимунно заболяване, характеризиращо се с циркулация на антитела срещу различни фосфолипиди и техните белтъчни кофактори. Описан е за първи път през 1983 г. от Хъджис като триада от венозни и/или артериални тромбози, тромбоцитопения и рецидивиращи спонтанни аборти и мъртви раждания.

Според Грахам Хъджис (един от откривателите) ХХ век има две нови заболявания – СПИН и антифосфолипиден синдром [20]. Историята на антифосфолипидния синдром започва през 1906 г., когато Васерман работи върху серологичните тестове за сифилис [2]. През 1941 г. се установява наличието на антиген в митохондриалната мембрана, известен като кардиолипин, който е в основата на изследванията за сифилис на VDRL тест (veneral disease research laboratory) [30]. Скринингови изследвания доказват, че съществуват хора с позитивен VDRL, без да имат данни за сифилис. Впоследствие се установява, че една голяма част от пациентите с фалшивоположителни резултати за сифилис развиват СЛЕ [21].

През 1950 г. Конлей и Хартман доказват наличието на лупус антикоагулант феномен, който се характеризира с пролонгирано време на коагулация, свързано най-вече с протромбиновото време при пациенти със системен лупус еритематодес. Този дефект се изявява при наличието на антифосфолипидни антитела, наречени лупусни антикоагуланти [7]. Впоследствие се появяват и първите статии за циркулиращи антикоагуланти, фалшивоположителен тест за сифилис, тромбоза на съдове и връзката им със спонтанните аборти при бременни жени [22]. През 1972 г. Фейнстайн и Рапапорт въвеждат термина лупусен антикоагулант. Те го описват като инхибитор, насочен срещу фосфолипиди, участващи в коагулационната каскада, който възпрепятства преобразуването на протромбин в тромбин [12]. Десетина години по-късно, през 1983 г. е разработен нов имунологичен метод за установяване на антикардиолипинови антитела (aCL). Този метод се оказва много по-чувствителен за aPL отколкото VDRL при пациенти с лупус и тромботични явления [13]. Тогава този комплексен клиничен синдром е наречен антикардиолипинов синдром. Няколко години по-късно терминът е променен на антифосфолипиден синдром, тъй като е установено, че се образуват антитела към други фосфолипидни структури, различни от кардиолипин [16-18]. Така окончателно нозологичната единица придобива своята идентичност през 1987 г. Тогава се представят и термините първичен и вторичен антифосфолипиден синдром.

През 1992 г. Ашерсон описва при редица пациенти с доказан антифосфолипиден синдром остра полиорганна недостатъчност, развиваща се в рамките на дни и седмици. Това състояние е наречено катастрофален антифосфолипиден синдром [44].

Антифосфолипидният синдром е системно автоимунно заболяване, характеризиращо се със: тромбоцитопения, артериални и/или венозни тромбози, нарушения в бременността, като винаги е свързано с наличието на специфична група антитела – антифосфолипидни антитела. Когато заболяването е представено самостоятелно, се нарича първичен антифосфолипиден синдром, а когато е в контекста на друго заболяване – вторичен. Най-често вторичният антифосфолипиден синдром се свързва със системен лупус еритематодес. От последни проучвания в световен мащаб става ясно, че в патогенетично отношение не могат да бъдат диференцирани двата вида. Поради тази причина някои автори оспорват делението.

В популацията превалират пациентите с първичен АФС, които са около 0,5% от нея [9]. При вторичния АФС най-голямо значение има групата на пациентите със системен лупус еритематодес, които за Европа са 36% [44]. Честотата на СЛЕ сред женската популация е 20 на 100 000 индивида. При други ревматични заболявания най-често АФС се среща при: лупусподобен синдром (5%), синдром на Sjögren (2,2%), ревматоиден артрит (1,8%). При останалите нозологични единици – васкулити, миозити и др., са около 0,5%. Най-често антифосфолипидният синдром засяга млади индивиди от женски пол, в детеродна възраст, значително по-рядко деца и само около 12% са хора след 50-годишна възраст. Средната възраст на дебют на заболяването в международен мащаб е 34 год. при стандартна девиация 13. Съотношението мъже : жени при първичен АФС е 1 : 3,5 и 1 : 7 при вторичен АФС за СЛЕ асоцииран [9].

При педиатричните случаи статистиката е по-различна. Средната възраст на изява на заболяването е 10,7 г., като варира в границите от 1 до 17,9 години. Съотношението мъжки : женски пол е 1 : 1.3.

При пациентите над 50-годишна възраст са засегнати по-често мъжете, като се изявява с инсулти или коронорни сърдечни инциденти [33]. Около 1% от всички болни с АФС (първичен и вторичен) развиват катастрофален антифосфолипиден (CAPS) синдром. Около 50% от случаите на CAPS завършват със смърт.

Образуването на антифосфолипидни антитела може да бъде асоциирано с други, неревматични заболявания: болест на Крон, малигнени заболявания, саркоидоза, диабет, атерома, инфекциозни заболявания – проказа, сифилис, HIV, HCV, цитомегаловирус. Също така някои медикаменти могат да индуцират aPL антитела: хидралазин, прокаинамид, фенитоин, кинин/кинидин, интерферон. При стандартизирани изследвания се установява, че при около 1% от младите индивиди и при до 3% от възрастната популация се открива наличие на антифосфолипидни антитела, без това да води до някаква клинична изява на АФС.

При антифосфолипидния синдром се срещат две основни групи антитела, едната е насочена срещу определени фосфолипиди, а другата част – срещу фосфолипид-свързващи протеини.

- **Антитела срещу фосфолипиди**
  - *Кардиолипин*
  - Фосфатидилсерин
  - Фосфатна киселина
  - Фосфатидилинозитол
  - Фосфатидилхолин
  - Фосфатидилетаноламин
- **Антитела срещу фосфолипид-свързващи протеини**
  - *β-2GP I*
  - *анексин V*
  - *протеин C*
  - *протеин S*
  - ниско- и високомолекулни кининогени

- фактор XII
- C4b свързващ протеин
- комплемент C4 и C5
- хепаран сулфат
- тромбин
- други

Най-голямо клинично значение от антителата срещу фосфолипиди имат тези срещу кардиолипин – антикардиолипинови антитела (aCL). Те спадат към класа на имуноглобулините IgG, IgM, IgA, които имат способността да разпознават анионни фосфолипиди. При този тип антитела се забелязва силна корелация с венозни тромбози и спонтанни аборти, като по-голямо клинично значение се отдава на IgG и IgM, а ролята на IgA е дискусионна.

От другата група антитела, тази на фосфолипид-свързващите протеини, най-голямо клинично значение имат β2GPI, протромбин, анексин V, протеин C и протеин S.

Бета-2-гликопротеин I е плазмен кофактор, който играе роля на естествен антикоагулант. Антителата срещу β2GPI са много по-специфични, отколкото aCL, и имат по-висока прогностична стойност за развитието на тромбози [1]. Протеин C и протеин S също са естествени инхибитори на коагулацията. Вроденият им дефицит е свързан с повишен риск от венозни тромбози. Веднъж активиран, протеин C инактивира протеин S, фактор Va и VIIIa.

Антифосфолипидният синдром може да даде симптоматика от почти всяка система или орган. От страна на ЦНС проявите могат да бъдат мигрена, инсулт, преходни исхемични епизоди. Често се наблюдава белодробен тромб-емболизъм [9]. От страна на сърдечно-съдовата система проявите могат да бъдат много разнообразни: клапна патология, нарушения в коронарните артерии, дълбока венозна тромбоза, феномен на Рейно, ливедо ритикуларис [30-34]. Отделителната система също може да бъде засегната под формата на тромбоза на реналната вена, микроангиопатия, АФС нефрит [4, 48]. При бременни жени плодът може да бъде засегнат, като освен спонтанни аборти могат да се изявят и потискане на вътреутеринното развитие на плода, както и еклампсии и преeклампсии [31]. Кожата също може да бъде засегната под формата на ливедо ретикуларис и кожни улцерации. Честотата на отделните изяви на АФС варират, като най-чести, срещащи се при повече от 20% от пациентите, са венозната тромбоза, тромбоцитопенията, спонтанните аборти, мозъчносъдовите инциденти, мигрената и ливедо ретикуларис. Редки са тези, които се срещат при 10-20% от болните с АФС – сърдечни клапни увреди, еклампсия/преeклампсия, преждевременно раждане, хемолитична анемия и заболявания на коронарните артерии. Като необичайни се класифицират наблюдаващите се при по-малко от 10% от пациентите с АФС: епилепсия, васкуларна деменция, хорея, тромбоза на ретиналната артерия и/или вена, amaurosis fugax (преходна загуба на зрението на едното око), пулмонална хипертония, улцерации по долните крайници, гангрена на пръсти, остеонекроза и др. Като редки се определят проявите, които се срещат при по-малко от 1%: адренална хеморагия, трансверзален миелит и синдром на Budd-Chiari.

В патогенетично отношение за тромбообразуването при АФС основна роля играят aPL. Според някои автори за изявата на това заболяване е необходимо някакво второ събитие, което да даде тласък на изявата му. Счита се, че такава роля имат инфекциите, тъй като те често предшестват разгърнатия стадий на синдрома и са инициатор на катастрофален АФС. Инфекциозната етиология на АФС не се ограничава само с отключващия ефект на инфекциозния процес. Установено е, че антителата срещу главния прицелен антиген на aPL – β2GPI, реагират кръстосано с епитопи, експресирани от инфекциозните агенти, в резултат на молекулярна мимикрия между екзогенни молекули и β2GPI.

Дали индивидът ще развие АФС, или не, зависи основно от генетичната му предиспозиция, която може да благоприятства или не продукцията на кръстосано-реагиращи антитела. Ако персистиращото позитивиране на aPL е необходимо, но недостатъчно условие за клиничната изява на синдрома, остава открит въпросът, съществува ли генетичен фон, който да обясни защо носителите на aPL развиват тромбози или остават безсимптомни.

Антифосфолипидният синдром е мултифакторно, комплексно заболяване, което вероятно има и своя генетичен бекграунд. В подкрепа на тезата са няколко проучвания при първичен и вторичен АФС. Те доказват асоциираността му с HLA системата. Така например се установява асоциацията на първичния АФС с DR53, DR4, DQ7 и DR5. При вторичен АФС при СЛЕ се намира значителна честота на DR7 [23, 33, 34]. Предполага се, че два хаплотипа са отговорни за продукцията на анти-β2GPI – това са HLA

DQB1*0604/5/6/7/9-DQA1*0102-DRB1 *1302 и DQB1*0303-DQA1*0201-DRB1*0701 [5, 14]. Също така се предполага асоциираността на образуването на лупусни антикоагуланти с HLA [15]. В подкрепа на генетичната теория за развитие на антифосфолипиден синдром е и фактът, че се наблюдава фамилна предиспозиция. Няколко проучвания показват значително по-често образуване на aCL при първа линия роднини на болни с АФС [9, 10, 24, 26, 39, 41, 46, 50]. Goel в своите проучвания доказва, че това заболяване, според законите на Мендел, се унаследява по автозомно доминантен тип [37].

Като рискови фактори за развитието на АФС се приемат генетичните мутации, водещи до развитие на вродена тромбофилия. Тук спадат фактор V на Лайден, който е най-честата тромбофилия, протромбин, 4G/5G и дефектът в MTHFR [25, 42, 44]. При дефекта на MTHFR (метилен тетрахидрофолат редуктаза) се установява ензимен дефект. Този ензим отговаря за реметилацилацията на хомоцистеин в метионин. Това от своя страна води до повишаване на количествата на хомоцистеин. Заболяването е свързано с тромботични изяви, дефекти в невралната тръба, колоректален рак, остра левкемия и др. [19, 35, 38, 45, 47].

Основната манифестация на антифосфолипидния синдром е тромбозата. В този процес участие вземат ендотелни клетки, моноцити, тромбоцити и комплемент. Ендотелните клетки и моноцитите могат да бъдат активирани от антителата срещу β2GPI. На свой ред ендотелните клетки експресират адхезионни молекули на повърхността си – междуклетъчна адхезионна молекула 1, съдова клетъчна адхезионна молекула 1, Е селектин. В същото време и моноцитите, и ендотелните клетки започват продукция на тъканен фактор. Активират се и тромбоцитите, които на свой ред започват повишаване на експресията на гликопротеин 2a-3b и синтез на тромбоксан А. Тези събития до този момент, провокирани от антифосфолипидните антитела, не са достатъчни, за да доведат до образуване на тромб [28, 29, 40, 49]. Предполага се, че е необходимо още едно тромботично събитите, което да тласне процеса на тромбообразуване докрай. Тук вероятно важна роля изиграват инфекциозните заболявания. Когато това се случи, антителата отново изиграват важна роля. Те оказват своето въздействие върху протеините, участващи в регулацията на кръвосъсирването – протеин С, протромбин и плазмин. Антифосфолипидните антитела активират и комплемента [49]. Цикълът се затваря от други фактори, допринасящи за тромбообразуването – възпаление, естрогени тютюнопушене и др.

Тромбозата може да окаже неблагоприятно влияние на плода при бременност и дори до загубата му. Причина е намалената продукция на анексин 5, който е естествен антикоагулант. Това води до плацентна тромбоза и загуба на плода. Антителата срещу β2GPI също могат да доведат до спонтанен аборт [49]. Физиологично бета-2-гликопротеин 1 се свързва с цитотрофобластните клетки, а при атакуването им от антителата се увреждат и самите клетки [11]. Също така антифосфолипидните антитела водят до намалена продукция на човешкия хорион гонадотропин. Всички тези фактори провокират усложненията на бременността [36].

Тромботичните изяви при АФС се допълват от връзката на това заболяване с атеросклерозата. Съвременни изследвания доказват, че към патогенезата на атеросклеротичния процес имат отношение възпалителният компонент на имунния отговор, както и елементи на автоимунитета (автоантитела, автоантигени и автореактивни лимфоцити). Редица автоимунни ревматични болести, вкл. РА, СЛЕ и АФС, се характеризират с акселерирана атеросклероза и следователно с повишен риск от кардиоваскуларни заболявания и смъртност. Атеросклерозата се характеризира с натрупване на липидни частици и клетки на имунната система в субендотелното пространство, водещо до стеснение на артериалния лумен, с последваща руптура на плаката и тромбоза. Като имуномедииран процес, в патогенезата ѝ са включени макрофаги, които се трансформират в пенести клетки, Т-клетки, автоантитела, автоантигени, които обичайно са компоненти на съдовата стена, холестеролови частици и цитокини, секретирани от клетките, намиращи се в атеросклеротичните плаки – IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, TNF, INF-γ и тромбоцитния растежен фактор. В ранния стадий на атеросклерозата настъпва оксидиране на LDL холестерола, в резултат на което възниква ендотелно-клетъчна дисфункция и експресия на съдовоклетъчни адхезионни молекули и хемокини. Активирането на адхезионните молекули води до струпване на мононуклеарни левкоцити (моноцити), които се диференцират в макрофаги и взаимодействайки с повърхностни рецептори, постъпват чрез ендоцитоза в съдовата стена. Тези макрофаги поглъщат оксидирания LDL холестерол и се превръщат в пенести клетки, продуциращи растежни фактори и цитокини. Те причиняват пролиферация на съдовата гладка мускулатура и формиране на плаки. В субендотелното пространство се струпват и Т-клетки, предимно тип 1 Т-хелперни клетки (Th1). Там те отделят цитокини, които отключват системен възпалителен отговор. В екстрацелуларното пространство на интимата липопротеините често са свързани с протеогликановите молекули. Съвременни изследвания потвърждават асоциацията между aPL и атеросклерозата чрез откриването на β2GPI в проби от човешки атеросклеротични плаки, получени чрез каротидна ендартеректомия. В субендотелните участъци и в слоя интима-медия в граничните зони на човешки атеросклеротични плаки е установено изобилие от β2GPI, който се локализира в съседство с CD4+T клетките. Това подкрепя предположението, че β2GPI служи като мишена за автоимунна реакция, която подпомага прогресията на лезиите.

Една от най-често засегнатите системи и с най-тежка изява на заболяването е централната нервна система. Спектърът на изява може да бъде в голям диапазон – от мигрена до внезапна смърт при исхемични прояви. Проявите могат да бъдат във връзка с тромбоза на церебрален кръвоносен съд. Мозъчната исхемия, свързана с aPL, е най-честата артериална тромбозна изява. Разликата от обикновения инсулт е във възрастта на индивида – няколко десетилетия по-рано от типичното за популацията.

Освен тромбозните изяви в ЦНС при АФС са характерни и увержданията на нервната тъкан. Тук главна роля играят антикардиолипиновите антитела. Кардиолипинът е дифосфаидилглицерол. Той има важна роля в структурата на вътрешната митохондриална мембрана. Кардиолипинът взема участие в процеса на апоптоза на клектите и в процесите на фосфорилиране. Предполага се, че именно оксидативният стрес играе важна роля при увредата на невроните. Според някои автори в процеса на стареене намалява количеството на кардиолипина в нервните клетки, което води до тяхната увреда. Предполага се, че този механизъм е отговорен за намаляването на невроните при хората с напредване на възрастта.

Една от теориите за развитието на болестта на Паркинсон е свързана с оксидативния стрес и с отпадането на неврони в субстанция негра. Според някои автори този патогенетичен механизъм има участие и при развитието на болестта на Алцхаймер и множествената склероза.

Когнитивните нарушения при АФС не са рядкост и варират от леки до тежка васкуларна деменция. Пациентите с леки нарушения често страдат от трудности при концентрацията и по-често забравяне. Също така е възможно да бъдат отключени психиатрични заболявания – поведенчески нарушения, психози и др. Тези заболявания могат да бъдат отключени както при исхемични прояви, така и при директна увреда на нервната тъкан.

Мигрената е често срещано състояние при пациенти с АФС. Нови проучвания показват, че aPL доста често персистират при пациенти с главоболие.

Инсултът при пациенти с АФС категорично се свързва с присъствито на aPL. Пациентите с АФС и епилепсия са с много по-голям риск от развитие на фокални исхемични прояви, amaurosi fugax и клапна патология.

По-редки прояви от страна на ЦНС при АФС са: хорея, трансверзална миелопатия, Guillain-Barre, загуба на слуха и др.

Сърцето е една от най-честите органни локации на АФС. Клапните лезии са една от най-честите сърдечни изяви при пациенти с aPL. Според различни проучвания те варират между 35% и 75% от хората с АФС. Повечето от случаите са асимптомни. Също така клапните вегетации и стеснението на клапния отвор не са рядкост. По честота на засягане на първо място е митрална клапа, следвана от аортната и трикуспидалната. Механизмът на увреждане на клапите не ясен, но имуноглобулини, в това число и aCL, и фракции на комплемента са с доказана роля при валвулопатиите.

Инфекциозният ендокардит е нетипичен за АФС. Състояние, определено като псевдоендокардит, е описано при пациенти с първичен и СЛЕ асоцииран АФС. Той се характеризира с температура, сърдечен шум, клапни вегетации, сплинтер хеморагии, високи титри на aPL и отрицателни хемокултури.

При пациенти с АФС е установена патология от страна на коронарните артерии и асоциацията на aPL с инфаркта на миокарда. Има данни за изолирани случаи на нестабилна стенокардия.

Нетипични за АФС са интракардиалните тромби, сърдечната дисфункция и синдромът X.

От страна на белите дробове се наблюдават много, различни манифестации. Най-честите са белодробен тромб-емболизъм и белодробен инфаркт. Обикновено те са първата изява на антифосфолипидния синдром. Рецидивиращият белодробен тромб-емболизъм може да доведе до развитие на пулмонална хипертония. Тя се развива при около 3% от пациентите с АФС.

Друга, рядка, но с много висока смъртност (над 50%) проява на АФС от страна на белите дробове е респираторен дистрес синдром при възрастни. Обикновено той е проява на катастрофалния антифосфолипиден синдром.

Бъбрекът е орган, който се поразява много често при пациенти със системен лупус еритематодес и АФС. Генезата на увредата на най-малките съдове е различна при първичен и вторичен антифосфолипиден синдром. При първичния антифосфолипиден синдром увредата се дължи на микроангиопатия вследствие на микротромби. При СЛЕ най-чест е имуномедиираният глумерулонефрит. При вторичен АФС в контекста на СЛЕ може да се наблюдава комбинация между двата патогенетични механизъма. Диференцирането на двата вида микроангиопатии става чрез бъбречна биопсия.

Друга характерна увреда на бъбрека при АФС са бъбречните инфаркти. Те могат да се дължат на оклузия или стеноза. Доказана е много по-честа оклузия и стеноза на артерия реналис при пациенти с АФС и артериална хипертония.

Най-честите кожни прояви са ливедо ретикуларис и кожни улцерации.

Ливедо ретикуларис при АФС е идентично с това при СЛЕ, с разликата, че може да бъде с неправилни разклонения и начупена структура.

Също така се наблюдават гангрена на пръсти, пурпура, палмоплантарен еритем, анетодерма и др.

Проявите от страна на гастроинтестиналния тракт при АФС са сравнително редки, главно в контекста на катастрофалния антифосфолипиден синдром. Такива са интестиналната исхемия и перфорация вследствие на тромбоза. При повечето от пациентите се изразява с класическа картина на мезентериална тромбоза, много силна болка в епигастриума след обилно нахранване.

Честа проява при АФС са хематологичните отклонения. Около 25% от пациентите с АФС са с тромбоцитопения, която не е тежка. Броят им варира от 50 до 100 x 10^9 , като кръвотечението не е чест проблем. Galli установява антитела срещу тромбоцитните мембранни гликопротеини IIb/IIIa и Ib/IX при около 40% от aPL позитивните пациенти, както и корелация между пациентите с антитромбоцитни гликопротеинови антитела и пациентите с тромбоцитопения. Това е сигурно доказателство за патогенетичния механизъм на тромбоцитопенията при АФС. Може да се наблюдава съчетание между тромбоцитопения и хемолитична анемия – това състояние се нарича синдром на Еванс.

Изявите от страна на опорно-двигателния апарат при АФС не са чести. Такива са асептичната некроза на феморалната глава, на навикуларната кост и др. Тези манифестации нерядко са вследствие на увреда на съдовете, хранещи костта.

Може би най-честата изява и първопричина за поставяне на диагнозата антифосфолипиден синдром е неспособността за забременяване или усложнение на бременността, в това число и спонтнни аборти.

Спонтанните аборти засягат около 1% от популацията, искаща да има деца. От тях около 15% се дължат на антифосфолипиден синдром. Класическата изява на спонтанен аборт при АФС е след 10-а гестационна седмица. Спонтанните аборти могат да бъдат различни по своята генеза. Едни от тях са в резултат на тромботичните прояви на АФС. Вследствие на обструкция на плацентен кръвоносен съд може да се стигне до плацентна дисфункция и фетална смърт. Другият механизъм е в резултат на анти-β2GPI. Бета-2-гликопротеинът се свързва директно с цитотрофобластите, след това те заедно с гликопротеина стават мишена за антителата, което също води до плацентна дисфункция. Плацентната инсуфициенция може да доведе до нарушение в развитието на плода. Доказано е, че пациентки, позитивни на aPL, без поставена диагноза АФС, раждат по-малки деца в сравнение с aPL негативните.

Установено е, че случаите на еклампсия и прееклампсия са значително по-чести при жени, страдащи от антифосфолипиден синдром. Развитието на HELLP (хемолиза, повишени чернодробни ензими, ниски тромбоцити) се среща сравнително често при пациенти с АФС.

Библиография

1. Кюркчиев, Д. Изследване на хуморален и клетъчен антиген-специфичен имунен отговор срещу β2-гликопротеин I. Дис., 2003.
2. Wasserman, A, A Neisser et C. Bruck. Eine serodiagnosticsche reaktion bei syphilis. – Dtsch. Med. Wochenschr., 32, 1906, 745-746.

3. A v c i n , T. et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. – Pediatrics, 122, 2008, e1100-1107.
4. A m i g o , M. C. et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. – J. Rheumatol., 9, 1992, 181-185.
5. C a l i z , A. R. et al. Lanchbury and G. R. V. Hughes. HLA class II gene polymorphisms in antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 caucasoid patients. – Rheumatology, 40, 2001, 31-36.
6. M o n t a r u l i , B. et al. Factor V Arg506-->Gln mutation in patients with antiphospholipid antibodies. – Lupus, 5, 1996, 303-306.
7. C o n l e y , C. L. et R. C. Hartmann. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. – J. Lab. Clin. Invest, 31, 1952, 621-622.
8. M a c k w o r t h - Y o u n g, C. et al. High incidence of anticardiolipin antibodies in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. – J. Rheumatol., 14, 1987, 723-726.
9. M o l t a , C. et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: antiphospholipid antibodies in 37 patients and their first-degree relatives. – Pediatrics, 92, 1993, 849-853.
10. C e r v e r a , R. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. – Arthritis Rheum., 46, 2002, 1019-1027.
11. D e G r o o t , P. G. et R. H. Derksen. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. – J. Thromb. Haemost., 3, 2005, 1854-1856.
12. F e i n s t e i n , D. I. et S. I. Rapaport. Acquired inhibitors of blood coagulation. – Prog. Hemost. Thromb., 1, 1972, 75-95.
13. H a r r i s , E. N. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. – Lancet, 1983, 1211-1214.
14. A r n e t t , F. C. et al. Associations of anti-b2-glycoprotein I autoantibodies with HLA class II alleles in three ethnic groups. – Arthritis Rheum., 42, 1999, 268-274.
15. A r n e t t , F. C. et al. Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant. – J. Clin. Invest., 87, 1991, 1490-1495.
16. H u g h e s , G. R. V. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. – Br. Med. J., 287, 1983, 1088-1089.
17. H u g h e s , G. R. V. The antiphospholipid syndrome: ten years on. – Lancet, 342, 1993, 341-344.
18. H u g h e s , G. R. V. Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. – Lupus, 7, 1998, S1-4.
19. R u i z - A r g u e l l e s, G. J. et al. The G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in Mexican mestizo patients with primary antiphospholipid syndrome. – Clin. Appl. Thromb. Hemost., 5, 1999, 158-160.
20. H u g h e s G. Hughes syndrome. The antiphospholipid syndrome – a clinical overview. – Clin. Rev. Allergy Immunol., 32, 2007, 3-11.
21. H a s e r i c k , J. R. et R. Long. Systemic lupus erythematosus preceded by falsepositive serologic test for syphilis: presentation of five cases. – Ann. Intern. Med., 37, 1952, 559-565.
22. B e a u m o n t , J. L. Syndrome hemorrhagique acquis du a un anticoagulant circulant. – Sang, 25, 1954, 1-15.
23. G r a n a d o s , J. et al. The role of HLA-DR alleles and complotypes through the ethnic barrier in systemic lupus erythematosus in Mexicans. – Lupus, 5, 1996, 184-189.
24. M a c k i e , I. J., C. B. Colaco et S. J. Machin. Familial lupus anticoagulants. – Br. J. Haematol., 67, 1987, 359-363.
25. P a b l o s , J. L. et al. Risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and factor V Leiden mutation. – J. Rheumatol., 26, 1999, 588-590.
26. M a y , K. P. et al. Different manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome in a family with systemic lupus erythematosus. – Arthritis Rheum., 36, 1993, 528-533.
27. L o c k s h i n , M. et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. – Lupus, 12, 2003, 518-523.
28. L o p e z - P e d r e r a, C. et al. Proteomic analysis in monocytes of antiphospholipid syndrome patients: Deregulation of proteins related to the development of thrombosis. – Arthritis Rheum., 58, 2008, 2835-2844.
29. M o n t i e l - M a n z a n o, G. et al. In vivo eff ects of an inhibitor of nuclear factor-kappa B on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies. – Ann. N. Y. Acad. Sci., 1108, 2007, 540-553.
30. P a n g b o r n , M. C. A new serologically active phospholipid from beef heart. – Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 48, 1941, 484-486.
31. M e i s , P. J. et al. For the Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. – Am. J. Obstet. Gynecol., 178, 1998, 562-567.
32. M i y a k i s , S. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). – J. Thromb. Haemost., 4, 2006, 295-306.
33. C a m p s , M. T. et al. Association between HLA class II antigens and primary antiphospholipid syndrome from the south of Spain. – Lupus, 4, 1995, 51-55.
34. S a v i , M. et al. HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies in northern Italian systemic lupus erythematosus. – Arthritis Rheum., 31, 1988, 1568-1570.
35. B e r t o l a c c i n i , M. L. et al. Prothrombin mutation is not associated with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. – Thromb. Haemost., 80, 1998, 202-203.
36. M u l l a , M. J. et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-infl ammatory response in fi rst trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. – Am. J. Reprod. Immunol., 62, 2009, 96-111.
37. G o e l , N. et al. Familial antiphospholipid antibody syndrome: criteria for disease and evidence for autosomal dominant inheritance. – Arthritis Rheum., 42, 1999, 318-327.
38. L e w i s , N. M. et al. An evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of arterial thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. – Arthritis Rheum., 43, 2000, 1655-1656.
39. D a g e n a i s , P. et al. A family study of the antiphospholipid syndrome associated with other autoimmune diseases. – J. Rheumatol., 19, 1992, 1393-1396.

40. P i e r a n g e l i , S. S. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. – Semin. Thromb. Hemost., 34, 2008, 236-250.
41. F o r d , P. M. et al. Premature stroke in a family with lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. – Stroke, 21, 1990, 66-71.
42. A m e s , P. R. et al. Thrombophilic genotypes in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies--prevalence and significance. – Thromb. Haemost., 79, 1998, 46-49.
43. A s h e r s o n , R. A., R Cervera et J. Font. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? – Lupus, 1, 1992, 199-203.
44. S i m a n t o v , R. et al. Factor V Leiden increases the risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. – Thromb. Res., 84, 1996, 361-365.
45. B e n t o l i l a , S. et al. Lack of association between thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and the recently described thrombophilic 3'-untranslated prothrombin gene polymorphism. – Thromb. Haemost., 78, 1997, 1415.
46. G o l d b e r g , S. N., A. M. Conti-Kelly et T. P. Greco. A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. – Am. J. Med., 99, 1995, 473-479.
47. Y a s u d a , S. et al. Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with antiphospholipid antibodies. – J. Rheumatol., 29, 2002, 1192-1197.
48. T e k t o n i d o u , M. G. et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations and long-term outcome. – Artritis Rheum., 50, 2004, № 8, 2569-2579.
49. V e g a - O s t e r t a g, M. et al. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. – Arhritis Rheum., 52, 2005, № 5, 1545-1554.
50. W i l s o n , W. A. et al. Familial anticardiolipin antibodies and C4 deficiency that coexist with MHC DQB1 risk factors. – J. Rheumatol., 22, 1995, 227-235.

Постъпил за печат на 6 март 2012 г.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Н. Стоилов
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София

Address for correspondence:
N. Stoilov, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia