АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Под редакцията на проф. д-р Марта Балева

София, 2017 г.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Под редакцията на проф. д-р Марта Балева

Централна медицинска библиотека – Медицински университет
София, 2017 г.

Посвещаваме на нашите родители
Анка и Петър Балеви
и
Милева и Васил Николови

Марта и Красимир

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ
Под редакцията на проф. д-р Марта Балева

Българска

Първо издание

ISBN 978-954-9318-88-3

Централна медицинска библиотека,
Медицински университет – София, 2017 г.
бул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 02 952 23 93

СЪДЪРЖАНИЕ

Антифосфолипиден синдром – исторически данни – *Марта Балева и Красимир Николов* 5
Първичен и вторичен антифосфолипиден синдром – *Марта Балева и Красимир Николов* 17
Методи за определяне на антифосфолипидните антитела – *Красимир Николов и Марта Балева* 20
Сърдечно-съдови изяви на антифосфолипидния синдром – *Людмил Терзиев и Ваня Цветкова-Вичева* 32
Антифосфолипиден синдром и проблемна бременност – *Живка Карагьозова и Марта Балева* 48
Антифосфолипиден синдром, венозен и белодробен тромбоемболизъм – *Марта Балева* 62
Антифосфолипиден синдром и системен лупус – *Марта Балева* 69
Антифосфолипидни антитела при болни с други автоимунни ревматични заболявания – *Милена Николова-Влахова и Марта Балева* 84
Антифосфолипиден синдром и бъбречни заболявания – *Милена Николова-Влахова* 97
Антифосфолипиден синдром при ендокринни заболявания – *Йордан Влахов и Евгений Алексиев* 107
Антифосфолипидни антитела при инфекциозни заболявания – *Марта Балева и Милена Николова-Влахова* 111
Засягане на червата при антифосфолипиден синдром – *Петър Николов* 133
Антифосфолипиден синдром и неврологични заболявания – *Юлия Петрова, Олга Григорова, Марта Балева* 139
Синдром на Sneddon – *Чайка Дикова* 159
Катастрофален антифосфолипиден синдром – *Марта Балева* 168
Антифосфолипиден синдром в детска възраст – *Боряна Върбанова* 175
Кожни симптоми на антифосфолипидния синдром – *Красимир Николов и Марта Балева* 183
Лекарствено индуцирани антифосфолипидни антитела и лекарствено индуциран антифосфолипиден синдром – *Милена Николова-Влахова и Марта Балева* 187
Антифосфолипиден синдром и онкологични заболявания – *Марта Балева* 199
Серонегативен антифосфолипиден синдром – *Милена Николова-Влахова и Марта Балева* 204
Клетъчен имунен отговор срещу β2GPI/CL – *Доброслав Кюркчиев и Искра Алтънкова* 219
Антифосфолипиден синдром и HLA – *Марта Балева* 228
Антифосфолипидни антитела и вродени тромбофилни фактори – *Марта Балева* 234

АВТОРСКИ КОЛЕКТИВ

Доц. д-р Боряна Върбанова, дм – завеждащ Клиника по педиатрия – УМБАЛ „Св. Анна”, Катедра по педиатрия, МУ – Варна

Доц. д-р Ваня Цветкова-Вичева, дм – Отделение по алергология, УМБАЛ „Г. Странски”, Катедра по дерматология, венерология и алергология, МУ – Плевен

Доц. д-р Доброслав Кюркчиев, дмн – завеждащ Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МУ – София

Д-р Евгений Алексиев – Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Александровска”, Катедра по лицево-челюстна хирургия, МУ – София

Доц. д-р Живка Карагьозова, дм – завеждащ Отделение „Перинатална медицина” към Клиника „Майчин риск”, УМБАЛ „Майчин дом”, Катедра по акушерство и гинекология, МУ – София

Проф. д-р Искра Алтънкова, дмн – ДУБ "Лозенец", Катедра: Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести, Медицински факултет, Софийски университет

Д-р Йордан Влахов – Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Софиямед” – София

Доц. д-р Красимир Николов, дм – пенсионер

Доц. д-р Людмил Терзиев, дм – Отделение по алергология, УМБАЛ „Г. Странски”, Катедра по клинична лаборатория, клинична имунология и алергология, МУ – Плевен

Проф. д-р Марта Балева, дмн – Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска” – София; Редактор

Д-р Милена Николова-Влахова, дм – главен асистент – Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска”, Катедра по вътрешни болести, МУ – София

Доц. д-р Олга Григорова, дм – Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска” – София

Д-р Петър Николов, дм – МЦ „Ардеа” – София

Проф. д-р Юлия Петрова, дм – Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска”, Катедра по неврология, МУ – София

Доц. д-р Чайка Дикова, дм – ДКЦ „Александровска” – София

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ – ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ

Марта Балева и Красимир Николов

История на откриване на синдрома

За пръв път през 1906 г. A.Wasserman и сътр. описват при болни от сифилис антифосфолипидно антитяло, което реагира с екстракт от говеждо сърце [1]. Методът, който използват авторите, е реакция за свързване на комплемента (РСК). Почти 40 г. покъсно – през 1941 г., M. C. Pangborn [2] идентифицира антигена като кардиолипин (митохондриален фосфолипид). Именно този антиген лежи и в основата на теста за сифилис, наречен Veneral Disease Research Laboratory (VDRL), който се използва и в момента. Впоследствие проведеният масов скриниг за сифилис довежда до наблюдението, публикувано през 1952 г. [3], че при болни от системен лупус еритематозус (СЛЕ) може да се наблюдава фалшиво положителна VDRL реакция. През 50-те г. на миналия век група автори описват фактор, инхибиращ коагулацията при пациенти със СЛЕ [4, 5]. През 1963 г. E. J. Bowie и сътр. [6] обръщат внимание на парадокса, че при болни от лупус, които имат този инхибитор, по-често се наблюдава тромбоза, а не кървене. През 1977 г. D. I. Feinstein и S. I. Rapaport [7] наричат този фактор лупусен антикоагулант (LA), а P. Thiagarajan и сътр. доказват, че поне някои от лупусните антикоагуланти са антифосфолипидни антитела (aPL) [8]. През 1965 г. и 1967 г. групата на D. Alarcón-Segovia [9, 10] описва пациенти със СЛЕ, както и такива с инфаркт, при които има както LA, така и положителен тест за сифилис. През 1980 г. J. P. Soulier и M. C. Boffa [11] установяват LA при болни с повтарящи се аборти и тромбози, а през 1981 г. L.O. Carreras и сътр. предполагат възможната роля на инхибирането на простациклиновия синтез от LA като причина за тромбоза [12]. В началото на 80-те години на миналия век няколко

изследователски групи разработват радиоимунологични [13, 14] и имуноензимни методи за определяне на aPL, като използват за антиген кардиолипин [15].

Последват класическите проучвания на G. R. N. Hughes през 1985 г., с които се дефинира **антикардиолипиновият синдром** при болни от системен лупус, като по-късно той изказва предположението, че може да има и пациенти с този синдром, но без лупус [16]. Следва огромната студия на D. Alarcon-Segovia и сътр., 1989 г., в която са обработени данните за антифосфолипидните антитела при 500 болни със системен лупус [17]. През 1988-1989 г. се оформя становището, че пациентите с положителни антикардиолипинови антитела (aCL) и тромбози имат неизвестно заболяване, което D. Alarcon-Segovia и сътр. [18] и C. G. Mackworth-Young, и сътр. [23], наричат **първичен антифосфолипиден синдром (APS)**, докато R. A. Asherson и сътр. [19, 20] приемат това наименование условно. През 1992 г. D. Alarcon-Segovia и сътр. [21] предлагат и критерии за класификацията на APS. През 1993 г. D. Alarcon-Segovia и G. R. N. Hughes за своите оригинални проучвания върху APS получават наградата на Международната лига за борба с ревматизма. През 1999 г. са публикувани и консенсусните критерии за поставяне на диагнозата APS [22].

През 1990 г. M. Galli и сътр. доказват, че кардиолипиновите антитела не са насочени директно към фосфолипид, а към неизвестен кофактор [24], а H. P. McNeil и сътр. [25] установяват, че този фактор е beta-2-glycoprotein I (HDL холестерол). Той има естествени антикоагулантни свойства и афинитет към анионните молекули. Нещо повече, според E. Matsuura и сътр. [26] патологичните антитела се различават от тези при инфекциозни болести. През 1995 г. G. Gabiedes и сътр. изказват предположението, че клиничните симптоми на APS по-добре се асоциират с антителата срещу beta-2-glycoprotein I (aB2GPI) [27]. Особено важни за изучаването на APS са животинските модели на групата на Y. Shoenfeld [28, 29, 30].

Натрупаният до 1990 г. материал за APS по данните в Medline се обобщава от P. E. Love и S. A. Santoro [31], които анализират 21 статии с включени общо 1114 болни от лупус, и установяват, че:

1. Средно при 34% от болните има положителен LA и при 44% – aCL.

2. Кортикостероидната терапия има супресивен ефект върху LA и в по-малка степен върху aCL.

3. Съществува силна корелационна зависимост между наличието на LA и aCL. В по-малка степен това важи за VDRL.

4. Никое от антителата не корелира с възрастта, продължителността на болестта или различните клинични прояви, както и с положителните DNA и ANA.

5. Тромбоемболичните усложнения са налице при 42% от LA положителните и при 12% от негативните за LA лупусно болни. Подобни са и резултатите за aCL – 40% от aCL положителните лупусно болни имат тромбози и само 18% от негативните.

6. 38% от LA положителните и 49% от aCL положителните имат неврологични усложнения, докато 21% от негативните за LA и 12% от негативните за aCL са с такива усложнения.

7. Болните от лупус с положителни LA и/или aCL 3 пъти почесто имат тромбоцитопения в сравнение с отрицателните болни.

8. 13 до 68% от aCL положителните лупусно болни имат данни за два или повече аборта, докато за антитяло-негативните този процент е от 3 до 42%. Процентът на положителните антитела по време на самия аборт е 17-75%. Терапията с кортикостероиди не предпазва от загуба на плода при болни с APS.

9. aCL се установяват при 75% от болни със сифилис, при 32% от болните с остри инфекции, а също и при възрастни болни – 52%. Сред здравите честотата на тези антитела е от 0 до 7,5% в зависимост от използвания метод и границите на чувствителност.

10. Болните без лупус, но с положителен LA по-рядко имат тромботични усложнения от лупусно болните – 32% срещу 42%.

11. При болните от ревматоиден артрит 10% от aCL положителните са с тромбози, срещу 6% от отрицателните.

12. Антифосфолипидни антитела се установяват при малък процент от жените с неясна загуба на плода без лупус – 15% имат LA и 12% – aCL. В същото време ANA, DNA, AMA ниският C4 комплемент, позитивният Coombs тест са по-чести в тези случаи,

което според редица автори говори за наличието на субклинично автоимунно заболяване.

Авторите след 1990 г. потвърждават в голяма степен находките на своите предшественици от предишното десетилетие: 1. aCL от всички изотипове се установяват в 16 до 70% от лупусно болните. 2. Не всички aCL положителни лупусно болни имат APS; aCL негативните лупусно болни също имат тромбози. 3. Тези антитела са допълнителен рисков фактор за бременността при лупус. 4. Определянето на LA се счита за високо възпроизводимо, но без значение за мониториране на активността на болестта. 5. Освен aCL, важни за диагнозата са и антителата срещу бета-2-гликопротеин I.

През 2000 г. D. Erkan и сътр. [32] публикуват 10-годишното си проучване върху 39 болни от първичен APS. Те установяват, че 15 (38,4%) от пациентите имат следните органни увреждания: 8 – хемипареза, 3 – деменция, 1 – квадриплегия, 1 – дилатативна кардиомиопатия след миокарден инфаркт, 1 – масивен белодробен инфаркт, 1 – хронична бъбречна недостатъчност в последен стадий, 8 болни (20,5%) са напълно инвалидизирани и не могат да се справят с ежедневния си живот, 3 – с когнитивна дисфункция, 2 – с IV степен сърдечна недостатъчност, 2 – с афазия, 1 – с locked in синдром. Авторите считат, че функционалната прогноза при част от болните с първичен APS с 10-годишна давност е много лоша – една трета имат органни увреждания, а една пета – функционални промени.

Еволюция на класификациите на APS

Първоначално APS се дефинира като състояние, при което съществува предразположение към тромбози (тромбофилия), характеризиращо се с клинични симптоми и съответни параклинични нарушения. През 1987 г. групата на E.N. Harris и сътр. [33] публикува т.нар. сигурни критерии за APS:

- Клинични – венозни или артериални тромбози, поне два спонтанни аборта.
- Лабораторни – положителните aCL и/или лупусният антикоагулант (LA).

През 1992 г. D.Alarcon-Segovia и сътр. [21] публикуват сигурните според тях критерии за APS, като са задължителни най-малко два от следните клинични симптоми: рецидивиращи аборти, венозна тромбоза, артериална оклузия, язви на подбедрицата, livedo reticularis, хемолитична анемия, тромбоцитопения. Лабораторните критерии са: повишени IgG или IgM aCL (норма + 5 SD) и/или наличие на LA. Според тези автори диагнозата APS е вероятна, ако има един клиничен критерий и повишение на антителата или два клинични критерия и ниски антитела (норма + 2SD).

До 1999 г. консенсусни критерии за поставяне на диагнозата са: клинични данни за тромбози, спонтанни аборти, тромбоцитопения, и лабораторни данни за IgG aCL и/или LA. През 2000 г. се публикуват критериите от Сапоро [22, 34] за APS. Клиничните критерии са: съдова тромбоза – един или повече епизоди на артериална, венозна или тромбоза на малките съдове на която и да е тъкан или орган, усложнена бременност (една или повече необяснима смърт на морфологично нормален фетус до или след 10-а гестационна седмица или едно или повече преждевременни раждания на морфологично нормални новородени до или след 34 гестационна седмица или три или повече необясними спонтанни аборта преди 10-а гестационна седмица. Лабораторните критерии са: aCL от клас IgG или IgM в средновисок или висок титър при две или повече определяния в течение на 6 седмици; LA – при две или повече определяния в течение на 6 седмици. За граница между ниските, средните и високите стойности за aCL се използват следните критерии: а) 15 или 20 международни единици; б) 2 или 2,5 пъти по-големи стойности от средните за aCL; в) 99 персентил на aCL за здравите. Наличието на поне един клиничен и един лабораторен критерий поставя диагнозата. През 2006 г. се изработват нови критерии на международната група по класификация на APS – критерии от Сидни [35], в които са включени следните симптоми: съдова тромбоза – един или повече епизода на артериална, венозна или тромбоза на малките съдове на която и да е тъкан или орган; усложнена бременност – една или повече необяснима смърт на морфологично нормален фетус до или след 10-а гестационна седмица или едно или повече преждевременни раж-

дания на морфологично нормални новородени до 34-а гестационна седмица поради еклампсия, преeклампсия или недостатъчност на плацентата или три или повече необясними спонтанни аборта преди 10-а гестационна седмица при изключване на анатомични и хормонални нарушения на майката, и хромозомни нарушения при майката и бащата. Лабораторните критерии са: LA повишен и определян с общовалидни методи – при две или повече определяния в течение на 12 седмици, aCL в серум или плазма от клас IgG и/или IgM в среден или висок титър (> 40 GPL или MPL) или > 99 персентил при две или повече определяния в течение на 12 седмици със стандартизирани ELISA методи; aB2GPI в серум или плазма от клас IgG и/или IgM в титър > 99 персентил при две или повече изследвания в течение на 12 седмици, определени със стандартизирани ELISA методи.

European Forum on Antiphospholipid Antibodies

През октомври 1996 г. по време на VII международен симпозиум по антифосфолипидни антитела (aPL) в Ню Орлеанс, организиран от Азис Грави, Уендъл Уилсон, Мари-Клер Бофа предлага да се създаде European Forum по aPL. Последват няколко срещи на този Форум в Париж (1997 г.), Венеция (1999 г.), Утрехт (2001 г.), Лондон (2004 г.), Барселона (2005 г.), Любляна (2007 г.), Марсилия (2009 г.), Падуа (2011 г.) и др. Започва интензивна колаборация и създаване на проекти и регистри. Тези инициативи се обсъждат и приемат от делегатите на тези срещи, като резултатите се представят на следващите прояви. Първите резултати от тези срещи са образуването на Комитет по стандартизация на методите за изследване на класическите антитела [36] и новите изследвания върху други антитела като тези срещу фосфатидилетаноламин [37]. По време на съвместната среща между участници в European Forum on aPL и представители на фирмите, производителки на набори за определяне на антифосфолипидни антитела, се достига до консенсус в начините за определяне на антителата и използването на общи калибратори, което е от значение при ежедневната диагностика на голям брой пациенти [38].

Първото епидемиологично проучване върху 1000 болни с антифосфолипиден синдром, извършено от участниците в European Forum on aPL започва през 2000 г. и включва учени от 20 страни [39, 40]. Целите на European Forum on Antiphospholipid Antibodies 2000-2010 г. проекта са: 1. Клинична и имунологична характеристика на болестта при 1000 болни от 20 европейски университетски центъра от 13 европейски страни. 2. Прилагане на Sapporo criteria за диагноза на болестта. Резултатите от тези изследвания в продължение на 10 години са обобщени в няколко публикации [40, 41, 42].

В резултат на активната работа на участниците във Форума са направени множество регистри: CAPS [43], регистър на децата, родени от майки с АФС [44], Paediatric-APS Registry [45].

Основните положения в Устава на European Forum on Antiphospholipid Antibodies са [46]:

1. Организацията е неправителствена, няма търговски цели, продължителността на действието ѝ е неограничена.

2. Настоящо седалище и Генерален координатор: Hospital Clinic, Carrer Villarroel 170, 08036-Barcelona, Catalonia, Spain.

3. Главна цел на Форума е координацията на многоцентровите клинични и фундаментални проучвания между европейските страни с цел да се стимулира изучаването на всички аспекти на aPL, да се улесни взаимодействието между специалистите (интернисти, ревматолози, имунолози, хематолози, акушер-гинеколози, неонатолози, педиатри, кардиолози, невролози, дерматолози и др.), както и между институциите, работещи по проблемите на APS. Това включва и организирането на научни прояви и работни групи, както и промоцията на иновации.

4. Членство – отворено е за всеки учен, който се занимава с проблемите на aPL. Необходимо е писмо и апликационна форма до Генералния координатор. Почетни членове: учени с особени заслуги в организирането, определени от Steering Committee. Членството може да се прекъсне с писмо до Генералния координатор или до Форума. Steering Committee може да прекъсне членството по морални съображения поради уронване на престижа на

Форума, при загуба на адекватност по отношение на членството или сериозни нарушения на правилата на Форума.

5. Права и задължения на членовете: Активните членове могат да участват във всички научни и образователни прояви на Форума, да предлагат нови проекти. Хонорuваните членове също могат да участват във всички научни и образователни прояви на Форума и да съветват членовете на Steering Committee.

6. Права и задължения на ръководителите/координаторите на проекти: Те трябва да представят кратко предложение (2-4 страници със заглавие, основание за провеждане на изследването, цел, методология, начин на провеждане, работен план, литература) в писмо до Генералния координатор. Последният заедно с членовете на Steering Committee разглеждат предложението и при положителна оценка информират ръководителите/координаторите, за да направят окончателно предложение, което се влючва на уебсайта на Форума. Ръководителите/координаторите на проекти отговарят за активната работа на участниците в проекта. Препоръчва се тяхното писмено съгласие за участие.

7. Steering Committee: Взема участие в администрирането на Форума, взема решение за мястото на провеждане на следващия конгрес на всеки 2 години, анализира изпълнението на проектите и предлага нови проекти. Съставен е от най-много 10 души, избрани от предишни и настоящи организатори на конгреси на Форума, минали и настоящи генерални координатори и учени, ръководещи проекти на Форума. Те се сменят на всеки 2-4 години по време на конгреси на Форума. По възможност трябва да бъдат представени учени от различни области, свързани с aPL – интернисти, ревматолози, имунолози, хематолози, акушер-гинеколози, педиатри и др.

8. Генерален координатор: Steering Committee избира Генералния координатор измежду членовете на Форума. Той представя Форума, промотира неговите дейности, поддържа база данни за членовете на Форума и проектите и информира членовете на Форума за различни проекти и дейности чрез периодични писма. Той може да бъде избиран и свалян по време на срещи на Steering Committee и преизбиран само веднъж (максимум за 4 г.).

9. Срещи: Steering Committee се събира на всеки 2 години по време на конгреси на Форума. Допълнителни срещи се свикват при искане на 1/3 от членовете на Steering Committee. Решенията на Steering Committee се вземат с абсолютно мнозинство. Задълженията на Steering Committee са:

– Определяне на организаторите за следващия конгрес, който се провежда на всеки 2 г. Една година по-рано се приема предварителна програма. Финансовите въпроси по организацията на конгресите се уреждат от страната, в която се провежда конгресът. Никой от говорителите не получава заплащане. Няма такса правоучастие за членовете на Форума.

– Стимулиране и координация на многоцентрови проучвания в Европа, както и в други страни с условието, че ще бъдат предложени и координирани от Европейска група (Euro-extended project), проучвания между Форума и други институции. Steering Committee оценява научната стойност, изпълнимостта и липсата на интереси на новите проекти с предишни или започнали.

– Селекция на 2 членове, които представят Форума в APS Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION).

– Допълнителни задължения – стимулиране на участието на млади учени в програми за обмен и грантове, обновяване на интернет страницата, поддържане на контакти с други организации, институции, които се интересуват от aPL, участие в семинари, конференции и докладване на сайта на най-интересните новини и пр.

Литература

1. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine diagnostishe Reaktion bei Syphilis. Deutch Med Woch 1906; 32:745-6.
2. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. Proc Soc Exp Biol Med 1941; 41: 484-6.
3. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false positive serologic tests for syphilis: presentation of five cases. Ann Intern Med 1952; 37:559-65.
4. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Lab Clin Invest 1952;31:621-2.

5. Sánchez-Medal L, Lisker R. Circulating anticoagulants in disseminated lupus erythematosus. Br J Haematol 1959;5:284-93.
6. Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Lab Clin Med 1963;62:416-30.
7. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. Prog Hemostas Thromb 1972;1:75-95.
8. Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of lupus anticoagulant. J Clin Invest 1980;66:397-405.
9. Alarcón-Segovia D, Osmundson PJ. Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1965;62:907-19.
10. Alarcón-Segovia D. Infarction and circulating anticoagulant. Lancet 1967;ii:43-4.
11. Soulier JP, Boffa MC. Avortements á repetition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine. Nouv Presse Med 1980;9:859-64.
12. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. Lancet 1981;i:244-6.
13. Smolarsky MA. A simple radioimmunoassay to determine binding of antibodies to lipid antigens. J Immunol Methods 1980;38:85-93.
14. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983; ii: 1211-4.
15. Loizou S, McCrea J, Rudge AC et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an ELISA: standartization and quantitation of results. Clin Exp Immunol. 1985; 62: 738-745.
16. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. Clin Exp Rheumatol 1985; 3: 285-6.
17. Alarcon-Segovia D, Deleze M, OriaA et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in SLE: a prospective analysis of 500 consective patients. Medicine (Baltimore) 1989; 68: 353-65.
18. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1989; 16: 482-8.
19. Asherson RA. A "primary" antiphospholipid syndrome? J Rheumatol 1988; 15: 1742-6.
20. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine (Baltimore) 1989; 68:366-74.
21. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1992;21:275-85.

22. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthr Rheum 1999; 42: 1309-11.
23. Mackworth-Young CG, Loizou S, David J, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Ann Rheum Dis 1989;48:362-7.
24. Galli M, Comfurius P, Maassen C et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. Lancet 1990; 335: 1544-7.
25. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β2-glycoprotein I (apolipoprotein H). Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87:4120-4124.
26. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. Lancet 1990;336:177-8.
27. Gabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus patients associate more strongly with anti-beta 2-glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1995; 22: 1899-906
28. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. Induction of antiphospholipid syndrome by passive transfer of anti-cardiolipin antibodies. Proc Nat Acad Sci USA 1991;88:3069-73.
29. Blank M, Faden D, Tincani A, et al. Immunization with anticardiolipin cofactor (beta 2 GP-I) induces experimental antiphospholipid syndrome in naive mice. J Autoimmun1994;7:441-55.
30. Blank M, Shoenfeld Y, Cabilly S, et al. Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides. Proc Nat Acad Sci USA 1999;96:5164-8.
31. Love PE, Santoro SA. Anti-phospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE disorders: prevalence and clinical significance. Ann Intern Med 1990; 112: 682-98.
32. Erkan DE, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. J Rheumatol 2000; 27: 2817-21.
33. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the „antiphospholipid syndrome" (APS). Br J Rheumatol 1987; 26: 17.
34. Lockshin MP, Samantiano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. Arthr Rheum 2000; 43: 440-443.
35. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Thrombosis Haemost 2006; 4: 295-306

36. Tincani A, Filippini M, Scarsi M, et al. European attemps for the standartization of antiphospholipid antibodies. Lupus 2009; 18: 913-919.
37. Sanmarco M, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies and antiphospholipid syndrome. Lupus 2009; 18: 920-923.
38. Tincani A, Allegri F, Balestrieri G et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies. Thromb Res 2004; 114: 553-558.
39. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughs GRV. The Euro Phospholipid project: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. Lupus 2009; 18: 889-893.
40. Cervera R, Piette J-M, Font J, ... Baleva M, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunological manifestations and pattherns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. Arthr Rheum 2002; 46; 1019-1027.
41. Cervera R, Khamashta M, Schonfeld Y, ... Baleva M, et al. Morbidity and mortality in the antiophospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospectivity study of 1000 patients Ann Rheumatol, 2009; 68: 1428-1432.
42. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, ... Baleva M, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients published on January 24, 2014 as 10.1136/annrheumdis-2013-204838
43. Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Update from the "CAPS Registry". Lupus 2010; 19: 412-418.
44. Boffa MC, Lashassine E, Boinot C, et al. European Registry on babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: A result update. Lupus 2009; 18: 900-904.
45. Avcin T, Cimaz R, Rozman B. The Ped-APS Registry: The antiphospholipid syndrome in childhood. Lupus 2009; 18: 894-899.
46. Cervera R. European Forum on Antiphospholipid Antibodies: Brief history report and governance document. Lupus 2012; 21: 699-703.

ПЪРВИЧЕН И ВТОРИЧЕН АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Марта Балева и Красимир Николов

Първичен APS (PAPS)

При пациентите с PAPS не се доказват клинични и лабораторни данни за определена автоимунна болест. За пръв път критерии за включване в PAPS са предложени през 1988 г. от две групи учени – на R. A. Asherson [1] и J. Font и R. Cervera [2]. През 1988-1989 г. се оформя становището, че пациентите с положителни aCL и тромбози имат неизвестно заболяване, което D. Alarcon-Segovia и сътр. [3] и C.G. Mackworth-Young и сътр. [5] наричат **първичен антифосфолипиден синдром** докато R. A. Asherson и сътр. [1, 4] приемат това наименование условно. Първите критерии, определящи синдрома през 1988 г., са [1, 2]:

- Клинични: венозни и артериални тромбози, спонтанни аборти, тромбоцитопения
- Лабораторни: IgG/IgM aCL (средно високи/високи стойности); позитивен тест за LA
- Условия:

1. Пациентите с PAPS имат поне един клиничен и един лабораторен критерий по време на болестта си.

2. aPL тестът трябва да е положителен поне два пъти в рамките на 3 месеца.

3. През следващите 5 и повече години трябва да се следи за поява на лупус или друга автоимунна болест.

На следващата година D. Alarcon-Segovia и J. Sanchez-Guerrero [3] разделят PAPS на дефинитивен и вероятен:

- Дефинитивен: при него са налице два или повече от следните клинични симптоми: спонтанни аборти, венозна тромбоза, запушване на артерия, язви по долните крайници, ливедо ретикуларис, хемолитична анемия, тромбоцитопения; от лабораторията: високи aPL (IgG или IgM > 5 SD).

• Вероятен: един клиничен симптом и високи aPL или два или повече клинични симптома и ниски нива на aPL (IgG или IgM: 2-5 SD).

Антитела срещу dsDNA с ниски авидитет и афинитет могат да се срещнат при PAPS, а антителата срещу ssDNA са от клас IgM.

Вторичен APS (SAPS)

В тези случаи има клинични белези за тромбоза и лабораторна находка за aPL при пациенти с автоимунна болест, най-често лупус. В този смисъл се счита, че класическите 11 критерия на Американската ревматологична асоциация за поставяне на диагноза системен лупус еритематозус (SLE) не винаги могат да разграничат PAPS от APS при SLE [6]. J.C. Piette и сътр. [7] публикуват критерии за разграничаване между PAPS и APS при SLE.

Съществуват множество публикации за наличието на APS при редица други автоимунни болести. Тези данни ще разгледаме в съответните глави.

По данни на едно от най-големите проучвания, извършено върху 1000 европейци от 13 страни с данни за APS [8], PAPS се установява в 53,1% случаите, при 36,2% APS е при болни от SLE, 5,0% имат lupus-like syndrome, с други болести са 5,9% от пациентите. Болните с APS и SLE имат повече епизоди от артрит и livedo reticularis, и почесто – тромбоцитопения и левкопения. Жените по-често имат артрит, livedo reticularis и мигрена, а мъжете – миокарден инфаркт, епилепсия и артериална тромбози на долните крайнци и стъпалото. При 2,8% болестта започва преди 15-годишна възраст, като тези пациенти често имат хорея и тромбоза на югуларната вена. При 12,7% от болните болестта започва след 50-годишна възраст, повечето от тях са мъже, като по-често се установява инфаркт и ангина пекторис, а по-рядко – livedo reticularis.

Литература

1. Asherson RA. A “primary” antiphospholipid syndrome? J Rheumatol 1988; 15: 1742-6.
2. Font J, Cervera RA. Sindrome antifosfolipido primario: Una nueva entidat?
3. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1989; 16: 482-8.

4. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine (Baltimore) 1989; 68:366-74.
5. Mackworth-Young CG, Loizou S, David J, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Ann Rheum Dis 1989;48:362-7.
6. Piette JC, Wechsler B, Frances C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria. J Rheumatol 1992; 19: 1835-7.
7. Piette JC, Wechsler B, Frances C, et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1993; 20: 1802-4.
8. Cervera R, Piette J-M, Font J, ... Baleva M, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunological manifestations and pattherns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. Arthr Rheum 2002; 46; 1019-1027.

МЕТОДИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА АНТИФОСФОЛИПИДНИТЕ АНТИТЕЛА

Красимир Николов и Марта Балева

Първите публикации върху методите за определяне на антикардиолипиновите антитела (aCL) са през 1983-1984 г. [1, 2]. През 1983 г. E. N. Harris и сътр. [1] публикуват радиоимунологичен метод за определяне на aCL. Огромното многообразие от варианти на ELISA методи, които се използват, наложи тяхната стандартизация през следващите години и в периода 1986-1998 г. се провеждат няколко научни конференции, посветени на този проблем [3, 4, 5, 6].

Антикардиолипинови антитела

През 1986 г. тридесет лаборатории от Англия, Франция, Холандия, Нова Зенландия, Швеция, САЩ на първата работна среща по този проблем [3] използват следните характеристики на метода: плаката се инкубира за 18 ч на 4^{o} C; блокиращи реагенти: fetal calf serum (FCS), adult bovine serum (ABS), bovine serum albumin (BSA), PBS, желатин; разреждане на серума 1:50; някои лаборатории инкубират ензимно белязаното антитяло 1 нощ.

23/30 лаборатории получават добри криви за IgG aCL, като 81,1% до 98,7% от лабораториите определят IgG aCL, а 24/28 лаборатории получават добри криви за IgM aCL, като 48% до 96,7% от лабораториите определят IgM aCL. Валидни са изследванията, получени с 10% FCS или 10% ABS в PBS. Налице е консенсус за високо и средно положителните резултати, но не и ниско положителните. За високо положителни IgG aCL се считат резултатите над 80 GPL, а за IgM – над 50 MPL. Средно положителни за IgG са нивата от 15 до 80 GPL, за IgM от 6 до 50 MPL. Ниско положителни за IgG са стойностите под 15 GPL, за IgM – под 6 MPL.

На Втората работна среща през 1989 г. [4] участват 43 лаборатории от 13 страни от Европа, Северна Америка, Нова Зеландия, Япония, като изследванията се извършват с ELISA и RIA. Използ-

зва се същият протокол като при първата работна група и следните стандарти:

Стандарти – IgG:	OD	Резултати:
1. G1 – 107 GPL	0,89	високи – над G1
2. G2 – 20 GPL	0,27	средни – между G1 и G2
3. G3 – 6 GPL	0,157	ниски – между G2 и G3
		отрицателни – под G3
Стандарти – IgM:		
1. M1 – 106 MPL	0,87	високи – над M1
2. M2 – 21 MPL	0,407	средни – между M1 и M2
3. M3 – 5 MPL	0,188	ниски – между M2 и M3
		отрицателни – под M3

Главните изводи от дейността на тази работна група са:

- Основен недостатък на този начин на определянето на aCL са ниско положителните резултати, някои от които могат да бъдат преценени като фалшиво положителни.
- При здравите обичайно се намират стойности под 5-10 GPL и под 3-10 MPL.
- Да не се използват само 1 или два стандартни серума.
- Използването на 4 стандартни серума – висока, средна, ниска и отрицателна концентрация на антителата довежда до 90% консенсус между лабораториите, особено при най-високите и ниските стойности.
- Не се препоръчва използването на полуколичествените методи за оценка на резултата.

През 1992 г. [5] се провежда нова работна среща (Wet workshop). В нея участват 27 лаборатории от Северна, Централна и Южна Америка, Европа, Средния изток и Азия. Срещата има следните задачи: 1. Да се установи вариабилността на методите за определяне на aCL; 2. Да се съпоставят данните от 3 търговски кита за определяне на aCL (INOVA, Bio-Hy-TECH, QUCA-CESHIRE) с тези от Antiphospholipid Standartization Laboratory; 3. Да се изследват протоколите на свързване на aCL с фосфолипидните антигени и beta-2-glycoprotein I (B2GPI); 4. Да се изследва ефектът на B2GPI върху активността на свързване на кардиолипина.

Работната група достига до следните изводи:

- Установява се добра корелация между отделните участници и Antiphospholipid Standartization Laboratory, както и с търговските препарати.
- Установява се сравнимо свързване между кардиолипин и фосфатидилсерин, но не и по отношение на фосфатидилхолин и B2GPI.
- B2GPI повишава свързването на кардиолипина.

Следващият Wet workshop [6] е през 1996 г. и има основна задача да изследва чувствителността и специфичността на ELISA китове, съдържащи смес от фосфолипиди, само B2GPI, само кардиолипин, както и флоуцитометричен метод за определяне на тези антитела. Установена е добра корелация между отделните методи, висока чувствителност и специфичност. Препоръчва се при подозрение за APS първо да се изследват aCL, при позитивен резултат – потвърждаване с тест за фосфолипидни антитела, за B2GPI или флоуцитометричен метод за определяне на антитела срещу фосфатидилсерин.

В края на 90-те години на миналия век в резултат на всички тези съвместни проучвания се налага мнението, че е важно практическото използване на определянето на aCL с ELISA методи при диагнозата на APS и този тест е включен в лабораторните класификационни критерии на синдрома [7]. До края на столетието [8] обаче няма официална стандартизация на тези методи от общопризната организация (WHO, IUIS, CDC). Редица автори подчертават факта, че в много случаи при изследването на едни и същи серуми в отделните лаборатории не се получават сравними резултати [9, 10, 11].

През 1998-1999 г. работна група под ръководството на A. Tincani [12] изследва серумите на 8 болни с APS и 2 здрави в 24 лаборатории. Изработва се “consensus value” и “consensus protocol” въз основа на болшинството от получените резултати. На всички лаборатории са предоставени еднакви реактиви: имуноплаки, кардиолипин, белязани с алкална фосфатаза антитела, топлинно инактивиран FCS, както и 1 серум, положителен за IgG aCL и 1 положителен за – IgM aCL. Освен това са предоставени като стандарт и 2 моноклонални антитела: HCAL (химерично моноклонално мишо антитяло, подобно на антикардиолипиновото човешко IgG антитя-

ло) и човешко моноклонално IgM антикардиолипин/анти-бета-2 гликопротеин I антитяло (EY2C9). Тези материали представляват т.нар. „consensus kit", като получените от отделните лаборатории данни се обединяват в т.нар. „consensus protocol".

Прави впечатление фактът, че освен по стандартния протокол, отделните лаборатории работят и по избраните от тях модификации на теста: блокиращи буфери (PBS с FCS, или с ABS; TBS с ABS); различно време за блокиране (1 ч, 2 ч, 1 ч и 30 мин); различна температура за блокиране (4° C, 20° C, 37° C), различни буфери за промиване или разреждане на пробата (PBS/TBS, PBS с FCS, или с ABS, физиологичен разтвор с Tween 20); използване на серум или плазма; брой на използваните кладенчета за една проба, както и разреждане на пробата (1:20, 1:50, 1:100, 1:200); време за инкубация (от 30 мин до 3 ч); cut-off (mean ± 3SD, 2SD, 5SD; или от 95 до 99 персентил; или средна стойност на OD на серумите при здрав х 2; или според инструкциите на кита). Обръща се внимание на дъното на плаките и материала, от който са направени, на използвания разтворител на кардиолипина, както и на това дали се използват home-made ELISA, или търговски китове, на използваните стандарти. Поради факта, че получените резултати са с ниски, средни и високи стойности, се изработват т. нар. „consensus value". Отчитат се съществени различия между отделните данни, като само 25% от лабораториите достигат тази стойност за IgG aCL и никой за IgM aCL. Подобни резултати се получават и с използването на двете моноклонални антитела.

Авторите на консенсусния протокол предлагат използването на следните параметри на теста: кардиолипин SIGMA C 1649, разреждане с етанол, преинкубация една нощ, използване на кладенчета, които не са натоварени, блокиращ буфер PBS с 10% FCS, избрани фирми за стриповете (NUNC 475094, Flow 717205, Greiner 655001, Costar 2595, Corning 25801), буфер за промиване, 3-кратно промиване, разреждане на пробата – 1:50, инкубация на пробата – от 1 до 3 ч, антисеруми, белязани с фосфатаза, инкубация на антисерума – от 45 мин до 3 ч.

По време на IV европейски конгрес на Форума се правят следните препоръки към методите за определяне на антифосфолипидните антитела [13]: 1. Двукратно тестуване на всеки серум; 2. Вся-

ка лаборатория трябва да има своя собствена cut-off стойност дори и в случаите на използване на комерсиални китове. Референтните стойности зависят от параметрите в съответната популация; 3. За определяне на cut-off да се използват персентили; 4. Да се извършва външен контрол на качеството. На следващия V европейски конгрес на Форума се препоръчва отново стриктният качествен контрол и използването на моноклоналните антитела (HCAL, EY2C9), за да се верифицират повторяемостта на теста и междулабораторният контрол [14]. Като положителни се смятат стойностите над 40 ед., а тези под 40 ед. – като ниски [15].

Нашите първоначални данни, получени още в края на 80-те и началото на 90-те години на миналия век, посочват значението на ELISA метода за определянето на антифосфолипидните антитела. В тази насока ние разработихме и първия използван у нас тест за определяне на aCL върху плаки от поливинилхлорид (Dynatech), кардиолипин (НЦЗПБ), разтворен в етанол, желатин, белязан с пероксидаза античовешки глобулинов серум, впоследствие – анти-IgG, IgA и IgM, и субстрат/хромоген – 5-аминосалицилова киселина/водороден прекис. Първоначално резултатите бяха изразявани в оптични единици (OD), а след това – като единици – GPL за IgG и MPL за IgM антителата [16]. Със същиия метод определихме и антителата срещу кефалин, лецитин, лизолецитин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и сфингомиелин при болни и здрави [17].

Антитела срещу бета-2-гликопротеин I (aB2GPI)

През 1990 г. M. Galli и сътр. [18,19], H. P. McNeil и сътр. [20] и E. Matsuura и сътр. [21] едновременно и независимо един от друг установяват, че свързването на кардиолипина с aCL изисква кофактор, идентифициран като бета-2-гликопротеин I. Впоследствие A. R. Cabral и сътр. [22] доказват, че това е вярно за болните с първичен APS, но не и при болните от луес. След няколко години се доказва, че aB2GPI антителата се установяват и при липса на други фосфолипиди и са свързани с тромботични състояния. Определянето на тези антитела има някои предимства пред това на aCL: те не се влияят от антителата, образувани след инфекциозни заболявания, които

са насочени към кардиолипин, не се нуждаят от кофактор, антигенът, към който са насочени е протеин, а не водно неразтворим фосфолипид, което може да е източник на вариабилност [23]. В рамките на European Forum on Antiphospholipid Antibodies Standartization Group се анализира интерлабораторната вариабилност в резултатите за тези антитела с участието на 21 центъра [24]. Шест от лабораториите използват търговски китове, останалите – home-made ELISA. Използва се един и същи калибратор и резултатът се изразява във Forum Units (FU). Отчита се, че съпоставимостта на получените резултати е много ниска: за позитивните резултати варира от 50 до 93% за IgG антителата и от 13 до 70% за IgM антителата. Подобни са и резултатите от проучване, проведено само с търговски китове [25], където се сравняват данните от 10 фирми и съпоставимостта на резултатите е 55% за IgG и 23% за IgM антителата, което позволява на European Forum да предложи както комерсиалните, така и home-made ELISA методи за определяне на тези антитела [26]. Други препоръки на Форума са: двойното изследване на серуми, контроли и калибратори, изследване на голям брой здрави за определяне на горна референтна граница и cut off, както и калкулиране на cut off кореспондираща на 95%, 97,5% или 99% от контролите, използването на хуманизирани моноклонални антитела за определяне на позитивните контроли и cut off. Много от търговските китове за изразяване на резултати използват арбитражни единици, базирани на De Bari Standart (Pharmacia, Freiburg) или стандарта на Harris (OrGenTec, Maintz). Подчертава се, че резултатът се влияе от плътността на покриващия антиген, начина на получаването му, замърсяването с фосфолипиди или протеини, йонната сила на буфера за разреждане [27].

XIII International Congress on Antiphospholipid Antibodies

Конгресът се провежда в Галверстон, САЩ, през 2010 г., където се обсъждат направените до този момент стандартизации на методите за определяне на aCL и aB2GPI антителата и необходимостта от международен консенсусен протокол, употребата на моноклонални и/или поликлонални стандарти при калибрацията и необходимостта от използването на международни единици за тестовете, определящи aB2GPI [28].

XIV International Congress on Antiphospholipid Antibodies

Той се провежда през 2013 г. в Рио де Женейро [29]. Работи се в следните няколко секции: хармонизация на тестовете за определяне на aCL и aB2GPI антителата, лупусен антикоагулант, IgA aCL тестове, антитела срещу отрицателно заредени фосфолипиди и срещу фосфатидилетаноламин, антитела срещу протромбин и протромбин/фосфатидилсерин, тестове за антитела срещу домен I, антифосфолипидните антитела като рисков фактор.

Изработени са поликлонални и моноклонални стандарти за определяне на антителата срещу B2GPI. Поликлоналният стандарт е създаден на базата на серумен пул от болни с доказан APS и високи антитела. Отделя се фракция, пречистена чрез афинитетна хроматография, от която 1 UI е еквивалентна на свързването на 1 μg/ml aB2GPI. IgG референтният материал съдържа 279 IgG UI aB2GPI, а IgM материалът – 220,3 IgM UI aB2GPI. Материалът е тестван от няколко компании, произвеждащи китове за определяне на тези антитела. Резултатите са насърчаващи. По подобен начин е направена и оценката на моноклоналния IgG стандарт (клон HCAL-INOVA Diagnostics), който има работна концентрация 133 μg/ml и показва добра корелация с поликлоналния стандарт. Сравнителните изследвания между отделните лаборатории показват съпоставимост за IgG и IgM aCL и aB2GPI, но по-лоши резултати за IgA антителата. Препоръчва се cut-off да се изчислява като 99 персентил на референтната група.

Внимание се обръща на следните положения:

- Наличие на група пациенти, които имат положителни антитела, но нямат клинични симптоми (analytically true positive, clinically false positive). Вероятни обяснения на този факт са: наличие на естествени автоантитела, индуцирани от инфекция антитела, наистина патологични антитела. В този смисъл терминът „фалшиво положителни антитела" трябва да се избягва.
- Наличие на нискоположителни антитела – има състояния, при които антителата може да са с ниски титри. Това налага внимателна интерпретация на получения резултат.

Определяне на IgA антителата

Анализът на статиите, посветени на този проблем, позволява на участниците във Форума да формулират следните заключения [29]:

• Позитивните IgA aCL и aB2GPI обикновено са асоциирани с други антифосфолипипидни антитела, което прави трудно разбирането за тяхната роля.

• Рядко се срещат само IgA aCL, поради което се препоръчва да се изследват само в случаите когато другите антитела са отрицателни, но има клинична симптоматика.

• Определянето на aB2GPI да се прави при оценка на риска от тромбоза и/или акушерски усложнения, особено при пациенти със SLE.

• Необходимо е изследването на aB2GPI срещу домен IV-V.

Антитела срещу негативно заредени фосфолипиди и етаноламин

По този проблем се достига до следните заключения [29]:

• Антителата срещу фосфатидил-инозитол (aPI) и фосфатидил-серин (aPS) идентифицират група пациентки с повтарящи се аборти.

• Антифосфолипидните антитела (aPhL) са по-специфични от стандартните aCL, тъй като дискриминират по-добре APS от не-APS. aPhL трябва да се използват като потвърдителен тест.

• Използването на aPhL като алтернатива на aCL се нуждае от повече доказателства.

• Повечето от проучванията не потвърждават връзката между антителата срещу етаноламин (aPE), тромбозата и акушерските проблеми. Все пак са необходими повече изследвания за затвърждаване на такова становище.

Антитела срещу протромбин (aPT) и фосфатидил-серин/протромбин (aPS/aPT)

Групата достига до следните заключения по проблема aPT [29]:

• Има съществени различия между лабораториите, методите и техниките за изследване на тези антитела.

• Повечето резултати са от ретроспективни изследвания.

• Не е ясна ролята на тези антитела.

• Резултатите се тълкуват различно от отделните автори.

По проблема aPS/aPT се достига до следните изводи [29]:

• Изследването на aPS/aPT може да потвърди наличието на тромбоза.

• Изследването на aPS/aPT може да доведе до по-добра идентификация на болните с APS.

• aPS/aPT са независим рисков фактор за тромбоза.

• Асоциацията между aPS/aPT и LA се нуждае от повече проучвания.

Лупусен антикоагулант (LA)

Въпреки че съществува известно съответствие между LA, от една страна, и aCL и aB2GPI, от друга, тези антитела не са идентични. Някои LA антитела реагират с фосфолипиди, различни от кардиолипина и beta-2-glycoprotein I [31, 32], докато някои aCL и aB2GPI нямат лупусна антикоагулантна активност [33]. Повечето β_2-glycoprotein I-зависещи антикардиолипинови антитела разпознават B_2-glycoprotein I еднакво добре, когато се свързват към кардиолипин или други анионни фосфолипиди и слабо с неутрални фосфолипиди [34]. Най-общо казано, LA антителата са по-специфични за APS, докато aCL са по-чувствителни [35].

LA се изследва с методи, които показват удължено протромбиново време. Най-напред се прилага метод, при който се използва бедна на тромбоцити плазма [30]. В зависимост от мястото в коагулационната каскада, което се определя, тези методи се разделят на:

а) Външен коагулационен път (dilute prothrombin index)

б) Вътрешен коагулационен път (активирано парциално тромбопластиново време – aPTT, dilute activated partial thromboplastin time, colloidal-silica clothing time, kaolin clotting time)

в) Краен коагулационен път – (dilute Russel viper venom time, Taipan venom time, Ecarin time – последният е фосфолипид независим).

Втората стъпка е невъзможността да се корегира удълженото коагулационно време чрез смесване на плазмата на болния с нормална плазма [30]. Добре е да се използват поне два метода, за да се изключи наличието на лупусен антикоагулант – един, основан на ниската фосфолипидна концентрация (dilute prothrombin index, dilute activated partial thromboplastin time, colloidal-silica clothing time, kaolin clotting time) или dilute Russel viper venom time. Двата метода оценяват различни страни на коагулационната каскада –

напр. activated partial thromboplastin time и dilute Russel viper venom time.

Третата стъпка е потвърждаване на наличието на LA чрез съкращаване или корекция на удълженото коагулационно време след добавяне на излишък от фосфолипид или тромбоцити, които са били замразени и размразени [30].

Чрез четвъртата стъпка се изследват други коагулопатии с използване на специфични методики, при положение че тестовете за потвърждаване са отрицателни или се очаква наличието на специфични инхибиторни фактори [30].

Изследването на LA е един от сигурните методи за определяне на антифосфолипидни антитела, като от значение тук са и ниско положителните стойности [29]. LA е включен във всички класификационни критерии за APS [7, 15].

Литература

1. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983; 2: 1211-4.
2. Koike T, Sueishi M, Funaki H, et al. Antiphospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 1984; 56: 193-199.
3. Harris EN, Ghavari AS, Patel S. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 april 1986. Clin Exp Immunol. 1987; 68: 215-222.
4. Harris EN. The second international anti-cardiolipin antibody standartization workshop. The Kingstone anti-phospholipid antibody study (KAPS) group. Am J Clin Pathol 1990; 94: 476-484.
5. Harris EN, Pierangeli SS, Birch D. Anticardiolipin wet workshop: VI international symposium on antiphospholipid antibodies. Am J Clin Pathol 1994; 101: 616-624.
6. Pierangeli SS, Stewart M, Silva LK, Harris EN. Report of an Anticardiolipin wet workshop during VIIth international symposium on antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1998; 25: 156-162.
7. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthr Rheum 1999; 42: 1309-11.

8. Tincani A, Balestrieri G, Allegri F, et al. Overview on anticardiolipin ELISA standartization. J Autoimmunity 2000; 15: 195-7.
9. Coulam CB, McIntyre JA, Wagenknecht D, Rote N. Interlaboratories inconsistencies in detection of anticardiolipin antibodies. Lancet 1990; 335:865.
10. Peaceman AM, Silver RK, Mac Gregor SN, Socol ML. Interlaboratory variation in antiphospholipid antibody testing. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1780-1787.
11. Reber G, Arvieux J Comby E. Multicenter evaluation of nine kits for quantification of anticardiolipin antibodies. Thromb Haemost 1995; 52: 444-452.
12. Tincani A, Allegri F, Sanmarco M, et al. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for better consensus in routine determinations. A cooperative project of the European antiphospholipid forum. Thromb Haemost 2001; 86: 575-583.
13. Tincani A, Allegri F, Balestrieri G, et al. Minimal requirement for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. Thromb Res 2004; 114: 553-558.
14. Cervera R, Font J, Tincani A, Boffa MC. V Meeting of the European Forum on antiphospholipid antibodies. Autoimmunity Res 2006; 5: 499-507.
15. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Thrombosis Haemost 2006; 4: 295-306.
16. Балева М. Поаказатели на хуморалния имунитет при системния лупус еритематодес – съвременни методи за изследване и анализ на диагностичната им стойност. Дисертация, София, 1993 г.
17. Бояновски Б, Русева М, Добрева Г, и сътр. Антифосфолипиден синдром, фактор V Leiden и активност на протеин С като причина за тромбози при пациенти със системен lupus erythematosus. Ревматология 2000; 8 (4): 30-34.
18. Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. Lancet 1990; 335: 1544-7.
19. Bevers EM, Galli M. Beta2-glycoprotein I for binding of antibodies to cardiolipin. Lancet 1990; 336: 952-953.
20. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β2-glycoprotein I (apolipoprotein H). Proc Natl Acad Sci 1990; 87:4120-4124.
21. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor (s) and differential diagnosis of autoimmune disease. Lancet 1990; 336: 177-178. Letter.
22. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerro J. Phospholipid specificity and requirement of B2-glycoprotein I for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome. J Autoimmunity 1992; 5: 787-801.

23. Arvieux J, Roussel B, Jacob MC, Colomb MG. Measurement of anti-phospholipid antibodies by ELISA using B2 glycoprotein I as an antigen.J Immunol Meth 1991; 143: 223-9.
24. Reber G, Schousboe I, Tincani A, et al. Inter-laboratory variability of anti-B2 glycoprotein I measurement.Thromb Haemost 2002; 88:66-73.
25. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, et al. Variability of anti-B2 glycoprotein I antibodies measurement by commercial kits. Thromb Haemost 2005; 94: 665-672.
26. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, et al. Proposal for the measurement of anti-B2 glycoprotein I antibodies. Standartization group of the European Forum on Antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemost 2004;2: 1860-1862.
27. Tincani A, Filippini M, Scarsi M, et al. European attemps for the standartization of the antiphospholipid antibodies. Lupus 2009; 18: 913-919.
28. Pierangeli SS, de Groot PG, Dlott J, et al. 'Criteria' aPL tests: Report of a Task Force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, Texas, April 2010. Lupus 2011; 20: 182-190.
29. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14th congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. Autoimmunity Rev 2014; http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev. 2014.05.001.
30. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemost 1995; 74: 1185-90.
31. Bevers EM, Galli M, Barbui T, et al. Lupus anticoagulant IgG (LA) are not directed to phospholipid only, but to complex of lipid bound human prothrombin. Thromb Haemost 1991; 66: 629-32.
32. Oosting JD, Derksen RHWM, Bobbirk IWG, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C and protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? Blood 1993; 81: 2618-25.
33. Viard J-P, Amoura Z, Bach J-F. Association of anti B2 glycoprotein I antibodies with lupus type circulating anticoagulant and thrombosis in SLE. Am J Med 1992; 93:181-6.
34. Wurm H. B2 glycoprotein I (apolipoprotein H) interactions with phospholipid vesicles. Int J Biochem 1984; 16: 511-5.
35. De Groot PG, Derksen RHWM. Specificity and clinical relevance of LA. Vessels 1995; 1: 22-6.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ИЗЯВИ НА АНТИФОСФОЛИПИДНИЯ СИНДРОМ

Людмил Терзиев и Ваня Цветкова-Вичева

Клиничните прояви на антифосфолипидния синдром (АФС) могат да се срещнат като част от автоимунно заболяване например системен лупус еритематозус (СЛЕ), ревматоиден артрит, злокачествени, някои хронични заболявания или самостоятелно. Наличието на антифосфолипидни антитела (АФА) в серума не е достатъчно основание за приемане на диагнозата АФС. Около 5% от населението е положително за антифосфолипидни антитела, без наличие на клинични прояви и без да развият синдрома в бъдеще [4, 45]. Сърдечно-съдовата система често е мишена за развитие на АФС [16, 17, 34]. Сърдечните прояви са налице при над 40% от пациентите с АФС, но значимо заболяване се проявява при малко под 10% от тях. По-голяма част от тези прояви са обясними на базата на тромботичните лезии както върху клапния апарат, така и в циркулацията. Поради тази причина те могат да наподобяват заболявания като ревматична треска или инфекциозен ендокардит. Всичко това дава основание да се приеме, че определянето на антифосфолипидните антитела при кардиологичните заболявания е от изключителна важност. Тъй като изучаването на механизмите за развитие и принципите на лечение на тромботичните нарушения се отнасят към най-актуалните проблеми на кардиологията, антифосфолипидният синдром привлича интереса на изследователи и от тази област. Установява се висока честота на поражения на сърцето както при болни със СЛЕ [6, 14, 44, 67, 70, 81, 86, 94], така и при такива, без автоимунни заболявания, т.е. при първичен АФС [11, 23, 28, 34, 35, 46, 47, 49, 53, 54, 60, 67, 74]. Той може да се прояви със засягане на коронарните артерии, сърдечните клапи, образуване на тромби в сърдечните кухини и да се свързва с развитието на дилатираща кардиомиопатия, белодробен тромбоемболизъм и белодробна хипертония [46, 91]. Важно е да се отбележи влиянието на АФА върху развитието на ранна атеросклероза на коронарните

артерии и миокарден инфаркт, както и усложненията след поставяне на стент или байпас на коронарната артерия. Ранната и изразена атеросклероза е силно свързана с АФС [67, 75], както и с традиционния сърдечно-съдов риск и е в пряка зависимост от възпалителни и имунопатологични фактори. Кардиологичните прояви на АФС са представени на табл 1.

Таблица 1. Кардиологични прояви на АФС

По S. D. Kaplan и сътр., 1992 г. [52]	По R.Asherson и R. Cervera, 2000 г. [9]
Клапни увреждания – абактериални вегетации – клапни стенози – аортна и митрална инсуфициенция – фиброкалцификатни промени	***Миокарден инфаркт*** ***Нестабилна стенокардия*** ***Запушване след коронарен байпас и ангиопластика*** ***Кардиомиопатия*** – остра – хронична
Перикарден излив ***Миокардна дисфункция*** ***Увреждане на коронарните артерии*** – миокарден инфаркт при млади пациенти ***Рестеноза след коронарен байпас*** ***Интракардиална тромбоза***	***Клапни увреждания*** – клапни задебелявания и деформации – псевдоинфекциозен ендокардит ***Интракардиална тромбоза*** ***Цианотични вродени сърдечни заболявания*** ***Усложнения от сърдечно-съдовата хирургия***

Засягане на клапния апарат

Засягането на сърдечните клапи се приема като една от най-честите форми на сърдечната патология при АФС [3]. G. Nesher и сътр. доказват валвулопатия при 35% от пациентите със СЛЕ и при 36% от пациентите с първичен АФС [68]. При изследване на 34 болни с АФС на средна възраст 34,8 години (16 пациенти са с първичен АФС и 18 – с вторичен АФС, свързан със СЛЕ) при 30 от пациентите (88%) се доказват различни клапни увреждания [3].

Още в средата на 80-те години е обърнато внимание на връзката между хиперпродукцията на АФА и различните увреждания на сърдечните клапи [35]. Първата докладвана сърдечна изява на АФС е клапно заболяване. Най-често се засяга митралната клапа, следвана от аортната и трикуспидалната клапа. Причината е, че

левостранните клапи са по-уязвими по отношение на микроувреждания поради напрежението, струйния ефект и турбуленцията [38, 91]. Регургитацията се среща по-често, докато стенозата е порядка. Митрална регургитация се установява при 22% от изследваните пациенти с първичен АФС и при 26% от пациентите с вторичен АФС, докато аортната инсуфициенция е значително порядка – съответно 6% и 10% [8].

При пациентите с АФС трикуспидалната и пулмоналната клапа са по-слабо засегнати [88] и това е свързано обикновено с вторична белодробна хипертензия, резултат от митрална или аортна инсуфициенции [8, 21].

Тъй като при СЛЕ пораженията на клапния апарат могат да бъдат обусловени не само от хиперпродукция на АФА, но и от възпалителни и коагулационни нарушения, особен интерес представлява изучаването на тези увреждания при първичен АФС [35, 36]. Клапните нарушения при първичен АФС наподобяват нарушенията при ревматично възпаление [21]. Отчитат се обаче ехокардиографски разлики. При АФС клапните уплътнения са дифузни или локализирани в основата или междинната част на клапните платна. Задебеляване на хордите, сращване и калцификация на платната се срещат рядко. Обратно, при ревматично възпаление клапните уплътнения са в краищата на платната, а задебеляването на хордите, сращването и калцификацията на клапите преобладават [68]. Патогенезата на тези промени е свързана с разкритията, че човешките имуноглобулини и съставки на комплемента са натрупани в субендотелния лентовиден слой по повърхността на клапните платна [6, 95].

Предлага се хипотезата, че взаимодействието на АФА с локални фактори в клапите може да предизвика ендокардни промени, които да доведат до повърхностни тромбози и субендокардна мононуклеарно-клетъчна инфилтрация, завършваща с фиброзиране и калцификация [8, 27, 36]. Приема се, че АФА се свързват първоначално с ендотелните клетки на клапите, като предизвикват възпалителна реакция, която има за резултат клапни деформации [44]. В подкрепа на тази теза е хемодинамичното и ехокардиографско подобрение на състоянието, настъпващо след лечение с противовъзпалителни средства [68].

При болни с положителен лупусен антикоагулант се описват „верукозен ендокардит” или абактериални вегетации на митралната клапа [72]. Небактериалните тромботични ендокардити се срещат при 32% от пациентите с първичен АФС [72]. Тези лезии, известни под името „ендокардит на Либман-Сакс”, често зарастват с влакнести образувания, огнищна калцификация и забележими цикатрикси, уплътнения и деформации, предизвикващи клапна дисфункция [95]. На фиг. 1 са демонстрирани промените при Либман-Сакс ендокардита. Клиничното протичане в някои случаи е безсимптомно и ендокардитите могат да бъдат открити само чрез диагностични методи или при аутопсия.

При болни с вторичен АФС, свързан със СЛЕ, може да е налице комбинация между изявени клинични прояви и позитивни серологични тестове като: възпаление, сърдечен шум с ехографски данни за клапни вегетации, кръвоизливи, серология, характерна за СЛЕ, умерени до високи нива на АФА, двукратно отрицателни хемокултури [21]. Подобни признаци могат да се срещнат и при първичен АФС.



Фиг. 1. Върху повърхността на митралната клапа се виждат плоски, бледосветлокафяви вегетации, разпространени дори и на хорда тендинее. Вегетациите могат да бъдат на всяка клапа или дори върху повърхността на ендокарда и отговарят на Либман-Сакс ендокардит. Налице са в около 4% от пациентите със СЛЕ

Тромбозиране на коронарните артерии

Това е другата важна сърдечно-съдова проява на АФС. Съдовите оклузии в този случай се дължат по-често на тромбоемболизъм, отколкото на васкулити [40]. Пациентите с АФС показват продължително активиране на коагулацията. Тромботични инциденти са докладвани приблизително в 30% от пациентите с АФА. Според Y. Adler и сътр. АФА предхождат инфаркта, а не се явяват след него [5]. Приема се, че АФА могат да бъдат рисков фактор за повтарящи се тромбоемболични явления и сърдечна смърт [33, 59, 96]. В кохорта от 4081 здрави лица на средна възраст с дислипидемия, *Helsinki Heart Study* установява, че наличието на антикардиолипинови антитела (АСА) е независим рисков фактор за миокарден инфаркт и сърдечна смърт [89]. Честотата на острия миокарден инфаркт (ОМИ) при АФС по литературни данни е различна. Според някои автори процентът на болните с ОМИ сред пациентите с АФС не е висок и варира от 0 до 7% [8, 18, 61]. E. J. Minoz-Rodriques и сътр. намират, че той е около 15% [63]. Подобна е честотата и според E. Badui и сътр., които установяват абнормално ЕКГ обаче при 60% от болните [11]. E. Seijas и сътр. доказват АФС при 14-21% млади пациенти с ОМИ [11], докато B. Ferazzo и сътр., изследвайки 40 пациенти с позитивни АСА, установяват преживян миокарден инфаркт при 30%, а стенокардия – при 35% от тях [32]. В едно от първите проучвания у нас за наличието на АФС при пациенти с остър миокарден инфаркт Л. Терзиев установява 37.8% честота на АФС в групата пациенти с ОМИ [4]. Този малко повисок процент следва да намери обяснение в добрия предварителен подбор на пациентите в изследваната група – сравнително млади, с предходни тромботични инциденти, артериални и/или венозни тромбози, а жените – и с рецидивиращи спонтанни аборти. При изследване на пациенти с ОМИ без предходни тромботични инциденти и данни за автоимунни заболявания, положителните за АФА са 14.6% [4]. При пациенти с ОМИ без автоимунно заболяване, в първите 24 часа след острия епизод понякога не се установяват АФА [80]. В следващите няколко месеца обаче същите се повишават. Това може да обясни случаите, при които първата стойност на изследваните антитела при пациенти с инфаркт е по-ниска от вто-

рата, изследвана по-късно. A. Hamstein и сътр. регистрират повторни тромботични инциденти само при тези, които са АФА положителни [42].

Честотата на засягане на коронарните артерии по аутопсионни данни е още по-голяма и е в границите на 22-45% [9]. R. Asherson и R. Cervera обсъждат категориите пациенти, при които могат да бъдат очаквани заболявания на коронарните артерии, свързани с АФА [9].

Запушването на коронарните артерии при СЛЕ е причина за смъртта на около 10% от болните. Причините за коронарните увреди при СЛЕ са различни: коронарит, атеросклеротични промени на артериите след продължителна терапия с кортикостероиди и др. Установено е, че появата на тромбоемболични усложнения на коронариите при СЛЕ може да бъде резултат от автоимунни антифосфолипидни реакции.

Има съобщения за исхемично поражение на миокарда на лявата камера без атеросклеротични промени при болни без или със СЛЕ и високи стойности на АФА [7, 25, 30, 51, 54]. В специализираната литературата многократно се коментира зависимостта между наличието на АФА и развитието на ОМИ и реинфаркт [30, 32, 50, 69, 73, 77, 78, 82]. По обобщени данни на R. Asherson и сътр. сред пациентите с ОМИ носителството на АФА варира в доста широки граници, от 3 до 80% [83].

При петгодишно проследяване са установени високи нива на антикардиолипинови антитела при млади пациенти след миокарден инфаркт, често съчетани и с други кардиоваскуларни прояви [42]. За подобна връзка съобщават и други автори [1, 32]. Финландски изследователи доказват, че високото ниво на АСА е независим рисков фактор за ОМИ [12]. Антикардиолипиновите антитела могат да предсказват ОМИ при мъже и да бъдат свързани с исхемична болест на сърцето и повторен ОМИ [89, 96]. Според A. Bili и сътр. АСА не се образуват вследствие на тъканната некроза при ОМИ [15]. Некрозата и апоптозата са различни механизми на клетъчна смърт [90]. Исхемичната некроза се характеризира с АТФ изчерпване, раздуване на клетките и загуба на мембранно-клетъчен интегритет, водещи до загуба на клетъчно съдържимо в околните клетки и възпалителен процес. Апоптозата, от друга

страна, изисква енергия и е свързана със свиване на клетките и фагоцитоза, без загуба на мембранен интегритет, предпазвайки околните тъкани от възпаление. Апоптозата е признак на инфарктиралия миокард, в който фрагментирана ДНК се открива често в рисковото поле на граничната инфарктна зона. Тя може да се появи към края на процеса на тъканно възстановяване [92]. Антигените на апоптозните клетки са познати като мишени за автоантитела [58]. Други автори приемат твърденията за високи стойности на антикардиолипиновите антитела при ОМИ за спекулативни [87]. Около 67% от младите пациенти със заболявания на коронарните артерии имат първични коагулационни нарушения [13].

Съобщава се за понижена концентрация на антикардиолипинови антитела в острия стадий на миокардния инфаркт, с последващо повишение на титрите до нивата преди инфаркта [80].

Мнението на изследователите относно връзката между АФА и риска от повторен тромботичен инцидент не е еднозначно. Изследвайки 1150 болни с ОМИ, A. Bili и сътр. доказват, че за пациентите с повишени нива на антикардиолипинови антитела клас IgG и понижени антикардиолипинови антитела клас IgM рискът от повторен сърдечен инцидент е 3 пъти по-висок, отколкото при тези пациенти, които са с понижени нива на антитела клас IgG и повишени антитела клас IgM [15]. Твърденията, че високите нива на антикардиолипиновите антитела са маркер за предразположение към повторен кардиоваскуларен инцидент, особено при млади хора [42], не се потвърждават от резултатите на други изследователи [80, 93]. При анализ на 177 болни с автоимунни заболявания (АФС и СЛЕ) в последно време е доказано, че при всички болни тромботичните явления са по-чести при наличие на антипротромбинови антитела [63].

Има съобщения за ОМИ при болни със СЛЕ, съчетан с високи стойности на антифосфатидилсеринови антитела [26]. Съобщава се и за връзка между ОМИ у мъже и наличие на антитела срещу окислените липопротеини с ниска плътност [29]. Приема се, че тези антитела предсказват ОМИ и прогресирането на каротидната атеросклероза. При млади пациенти е обсъждана и връзката между инфаркт на миокарда и различните типове АФА, а именно: антитела срещу кардиолипин, фосфатидилхолин, фосфатидилсе-

рин, фосфатидилетаноламин [5]. Клиничното значение на тези факти обаче подлежи на по-нататъшно уточнение.

Съобщава се за развитие на ОМИ при деца с първичен и вторичен АФС [30, 79], както и в хода на бременност или в послеродовия период [84].

Изучена е и връзката между наличие на АФА и нестабилна стенокардия [1, 31]. Установено е, че 45% от болните с нестабилна стенокардия са положителни за антитела срещу бета-2 гликопротеин 1, за разлика от положителните за тези антитела при стенокардия, след физическо натоварване, които са 11,8% [31].

Кардиомиопатия

При пациенти с първичен и вторичен АФС могат да се наблюдават не само коронарни тромбози, но и множествени такива на малките коронарни съдове, причиняващи остра или хронична кардиомиопатия [52, 57, 66]. Клиничната картина зависи от скоростта на развитие на процеса. При болни с катастрофален АФС може да се наблюдава остър сърдечен колапс, обикновено последван от дихателна декомпенсация [9]. Често докладвано събитие е циркулаторна недостатъчност, подобна на тази при бъбречна тромботична микроангиопатия. Хроничната кардиомиопатия може да бъде обща или локална, последвана от миокардна дисфункция. Наблюдавано е развитие на кардиомиопатия, в резултат от запушване на интракардиалните артерии, без данни за атеросклеротични промени в тях [43], както и ранна проява на миокардна исхемия, която може да доведе до миокардна фиброза и понижен комплайънс на лява камера [9].

Интракардиална тромбоза

Друга кардиологична изява на АФС е развитието на интракардиална тромбоза, понякога имитираща сърдечен миксом [19, 20, 37, 39, 48, 52, 55, 56, 65, 85]. Тази сравнително новооткрита клинична проява на АФС привлича внимание поради няколко причини. При болните със сърдечен миксом на фона на тежки нарушения в хемодинамиката се срещат редица оплаквания като: атралгия, миалгия, отслабване, синдром на Рейно, адинамия, ане-

мия, хиперглобулинемия, повишен С-реактивен протеин и анти-ДНК антитела. Приема се, че миксоматозните клетки произвеждат интерлевкин-6, който играе важна роля в регулирането на островъзпалителните реакции, поликлоналната активация, диференцияцията на В-лимфоцитите и в патогенезата на автоимунните заболявания [2]. Диференциалнодиагностичните затруднения по отношение на интракардиалната тромбоза и сърдечния миксом са значителни. Пациентите с вътресърдечна тромбоза имат системни оплаквания или симптоми, характерни за белодробна емболия, в т. ч. инсулт, белодробен инфаркт, в зависимост от разположението на тромба в дясна или лява камера [9]. Освен това при болните с АФС не се доказва повишение на интерлевкин-6.

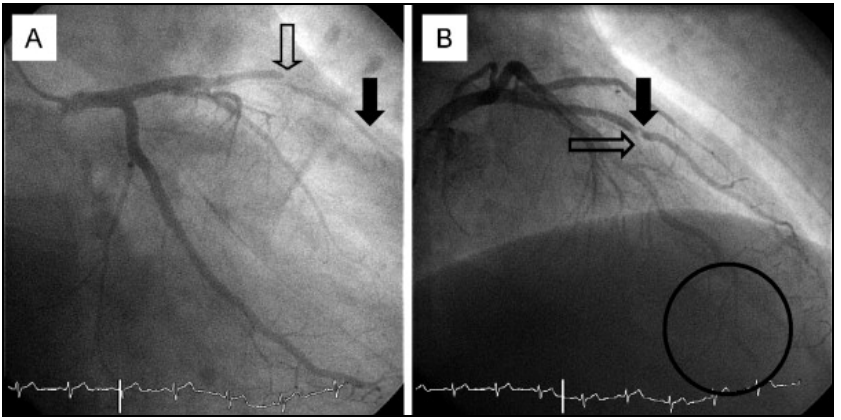
Наскоро бе посочено, че пациентите с позитивни антикардиолипинови антитела и ОМИ са с повишен риск от тромбообразуване, включително и от интракардиална тромбоза [41]. През последните години в литературата се описват случаи на калцифицирани тромби в сърдечните кухини на млади пациенти (30-годишни) с доказан антифосфолипиден синдром [19, 24, 48]. Casanovas и сътр. описват фамилен случай на интракардиална тромбоза, съчетана с антифосфолипиден синдром [19].

През 1995 г. се съобщава за наличие на АФС при болни с вродени цианотични сърдечни пороци, тромбоцитопения, а някои от тях и с тромботични епизоди [62].

Усложнения след сърдечно-съдови хирургични интервенции

Друга кардиологична проява на АФС включва усложнения след сърдечно-съдови операции [64]. При 158 болни, преживели хирургична сърдечна намеса, 10% показват завишен брой тромбози на графта [76]. В резултат на петгодишно наблюдение се установява, че 19 от 71 лица, положителни за АФА, са претърпели различни кардиохирургични интервенции [22].

На фиг. 2 е показана ангиография на коронарната артерия при 55-годишен мъж с антифосфолипиден синдром с повторна тромбоза на стента [64].



Фиг. 2. (A) Коронарната ангиография показва общата оклузия на стента в средата на лявата предна десцендираща артерия (LAD) (прозрачната стрелка) и възстановяването на коронарния кръвоток във 2-ри диагонален клон (черна стрелка). (B) Коронарната ангиография показва общата оклузия в стента в средата на LAD (прозрачната стрелка), възстановяването на коронарния кръвоток и 90% стеноза на 2-ри диагонал клон (черната стрелка), както и развитието на колатерално кръвообращение (Rentrop класификация 2) от втория диагонален клон към дисталната LAD (кръгчето) [64]

Значителни следоперативни усложнения (тромбоза на графта, ОМИ, белодробна емболия и др.) развиват 84,2%, които са оценени като пациенти с повишен риск от тромботични усложнения на сърдечната хирургия. Счита се, повишеното ниво на IgM aCL при болни с коронарна ангиопластика е рисков фактор за развитие на рестеноза.

Литература

1. Логачева ИВ, Лешчинский ЛА, Зворигин ИА. Иммунологические особенности больных с острим коронарным синдромом (Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда). Клин мед (Москва) 1999; 77:23-25.
2. Насонов ЕЛ, Карпов ЮА, Алекберова ЗС и сотр. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты. Тер архив (Москва) 1993; 11:80-86.
3. Сергакова ЛМ, Фомичева ОА, Вильчинская МЮ и сотр. Особености поражения клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме. Клин мед (Москва), 1996; 9:39-42.

4. Терзиев ЛГ. Антифосфолипиден синдром и остър миокарден инфаркт. Докторска дисертация, Плевен, 2005 г.
5. Adler Y, Finkelstein Y, Zandeman-Goddard G, et al. The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. Lupus 1995; 4:309-313.
6. Amital H, Langevitz P, Levy Y, et al. Valvular deposition of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome: a clue to the origin of the disease. Clin Ex Rheumatol 1999; 17:99-102.
7. Asakura Y, Nakamoto S, Nishikawa Y, et al. A case of myocardial infarction in a young man with systemic lupus erythematosus. Kokyu To Junkan 1992; 40:495-498.
8. Asherson RA, Khamashta MA, Baguley E, et al. Myocardial infarction and antiphospholipid antibodies in SLE and related disorders. Quart J Med 1989; 73:1103-1115.
9. Asherson RA, Cervera R. The Antiphospholipid Syndrome. In: Textbook of the autoimmune diseases (eds. RG Lahita, N Chirozzi and WH Reeves), Lippinkot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 641-668.
10. Badak O, Gneri S, Aslan KRMI, Zsan H. Primary stenting in a patient with acute myocardial infarction and primary antiphospholipid syndrome. J Invasive Cardiol 2002; 14:194-197.
11. Badui E, Solorio S, Martinez E, et al. The heart in the primary antiphospholipid syndrome. Arch Med Res 1995; 26:115-120.
12. Baker W, Bick RL. Antiphospholipid antibodies in coronary artery disease: a review. Semin Thromb Hemost 1994; 20:27-45.
13. Bick RL, Ismmail Y, Baker WF. Coagulation abnormalities in precocious coronary artery thrombosis and in patients failing coronary artery bypass grafting and percutaneous transcoronary angioplasty. Semin Thromb Hemost 1993; 10:412-417.
14. Bijl M, Brouwer J, Kallenberg GG. Cardiac abnormalities in SLE pancarditis (clinical conference). Lupus 2000; 9:236-240.
15. Bili A, Moss AJ, Francis CW, et al. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events – A prospective study of 1150 patients. Circulation 2000; 102:1258-1263.
16. Bosnjak I, Selthofer-Relatic K, Glasnovic M. Antiphospholipid Antibodies – a Predictor of Coronary Heart Disease. Exp Clin Cardiol 2014; 20:931-944.
17. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. J Tromb Thrombolysis 2005; 20:105-112.
18. Camps MT, Guil M, Grana MI, De Ramón E. Manifestationes clinical y analiticas del syndrome antifosfolipido. Med Clin (Barc) 1995; 104:37-38.
19. Cattaneo P, Mariscalo G, Blanzola C, et el. Left ventricular thrombi in a patient with the antiphospholipid syndrome and hyperhomocysteinemia. Ital Heart J 2003; 4:54-57.

20. Casanovas N, Paré C, Azqueta M, et al. Intracardial thrombosis and primary antiphospholipid syndrome. A familial case report. Rev Esp Cardiol 2001; 54:1005-1009.
21. Cervera R. Recent advances in Antiphospholipid Antibody related valvulopathies. J Autoimmun 2000; 15:1232-1235.
22. Ciocca RG, Choi J, Graham AM. Antiphospholipid antibodies lead to increased risk in cardiovascular surgery. Ann J Surg 1995; 170: 198-200.
23. Davies JOJ, Hunt BJ. Myoicardial Infarction In Young Patients Without Coronary Atherosclerosis: Assume Primary Antiphospholipid Syndrome Until Proved Otherwise. Int J Clin Pract. 2007; 6:379-384.
24. De Agustin JA, Nuñez-Gil IJ, Ruiz-Mateos B, et al. Calcified right ventricular thrombus and antiphospholipid syndrome. Eur J Echocardiogr 2009; 10:471-472. doi: 10. 1093/ejechocard/jep003.
25. De Vries PA, Van der Sluis A, Van der Horst JC, Van Veldhnisen DJ. Myocardial ischemia with a normal coronary angiogram due to the primary antiphospholipid syndrome. Int J Cardiol 2002; 82:183-184.
26. Desauw C, Hachulla E, Boumbar Y, et al. Syndrome des antiphospholipides avec anticorps antiphosphatidyléthanolamine isolés:a propos de 20 cas. Rev Med Interne 2002; 23:357-363.
27. Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology on nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients 1985-2000. Mayo Clin Proc 2001; 76:1204-1212.
28. Erkan D, Lockshin MD. Antiphospholipid Syndrome. Bull Rheumatic Dis (Atlanta) 2003; 52:1-7.
29. Erkkila AT, Narvanen O, Lehto S, et al. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2000; 29:204-209.
30. Falcini F, Trapani S, Taccetti G. Myocardial infarction in a girl with primary antiphospholipid syndrome. J Pediatr 1991;119:332.
31. Farsi A, Domenghetti MP, Fedi S, et al. High prevalence of anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in patients with ischemic heart disease. Autoimmunity 1999; 30:93-98.
32. Ferlazzo B, Bonanno D, Quattrochi P, et al. Sui rapport tra cardiopatia aschemica e positive per anticorpi anticardiolipina. Minerva Cardioangiol 1993; 41:113-117.
33. Finazzi G, Brancaccio VJ, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a jour-year prospective study from the Italian registry. Am J Med 1996; 100:530-536.
34. Font J, Cervera R. Cardiac manifestations in Antiphospholipid Syndrome. In: Hughes Syndrome (Ed by MA Kamashta), Springer, London, 2006; p. 41-52. DOI: 10.1007/1-84628-009-5_5.

35. Gabrielli F, Alcini E, Prima MA, et al. Cardiac involvement in connective tissue diseases and primary antiphospholipid syndrome: echocardiographic assessment and correlation with antiphospholipid antibodies. Acta Cardiol 1995; 51:425-439.
36. Garcia-Torres R, Amigo M-C, De la Rosa A, et al. Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings. Lupus;1995,5:56-61.
37. Ghirarduzzi A, Galimberti D, Silingardi M, et al. Left atrial thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome and mesenchymal abnormal septum. Ital Heart Suppl 2001; 2:1111-1116.
38. Gorki H, Malinovski V, Stranbridge RDL. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33:168-181.
39. Granel B, Garcia E, Serratrice J, et al. Asymptomatic intracardiac thrombi and primary antiphospholipid syndrome. Cardiology 1999; 92:65-67.
40. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Lancet 1999; 92:415-419.
41. Güler N, Bilge M, Eryonucu B, et al. Relation between left ventricular and/or left atrial thrombus and anticardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2000; 85:1391-1393.
42. Hamstein A, Bjorkholm M, Norberg R, et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction. Lancet 1986; 1:113-115.
43. Hasnie AMA, Stodard MF, Gleason CB, et al. Diastolic dysfunction is a feature of the antiphospholipid syndrome. Am Heart J 1995; 129:1009-1113.
44. Hassegawa R, Kitahara H, Watanabe K, et al. Mitral stenosis and regurgitation with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. Jpn J Thorac cardiovasc surg 2001; 49:711-713.
45. Hedge VAP, Vivas Y, Shah H, et al. Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome – a case series. Heart Lung Circ 2007; 16:423-427.
46. Herrmann M, Keysser G, Seige M, et al. Severe, non infectious valve endocarditis after mitral valve reconstruction in a 32-year old female with primary antiphospholipid syndrome. Z Kardiol 2004; 93:546-554.
47. Hughes Syndrome: Antiphospholipid Syndrome, 1st edition (ed. MA Khamasta), Springer Verlag, London, 2000, p. 474.
48. Iñiquez GAJ, Cabeza Martinez B, Bustos G de Castro A, et al. Calcified cardiac thrombus in a patient with antiphospholipid syndrome. Radiologia 2009; 5:318-322.
49. Izhevsky D, Maple JT, Ommen SR. Acute myocardial infarction: an unusual culmination of rheumatic pancarditis and antiphospholipid antibody syndrome. J Intern Med 2004; 255:296-298.
50. Jankowski M, Dudek D, Dubiel JS, et al. Successful coronary stent implantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome. Blood Coagul Fibrinol 1998; 9:753-756.

51. Jinno T, Yamane M, Tago M, et al. Two cases of coronary bypass grafting associated with antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. Kyobu Geka 1999; 52:774-779.
52. Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, et al. Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome. Am Heart J 1992; 124:1331-1338.
53. Kato Y, Fumitaka I, Yasuyuki S, et al. Mitral Insufficiency associated with Primary Antiphospholipid Syndrome and Chronic Renal Failure. Jpn J Thorac Cardiovasc surg 2001; 49:171-174.
54. Lagana B, Baratta L, Tubiani L, et al. Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries in a Patient with Primary Antiphospholipid Syndrome: Case Report and Literature Review. Angiology 2001; 52:785-789.
55. Latagliata R, Celesti F, Bongarzoni V, et al. Intracardiac thrombus in a patients with autoimmune hemolytic anemia leading to a diagnosis of antiphospholipid syndrome. Acta Haematol 2002; 107:170-172.
56. Lim E, Wicks I, Roberts LJ. Intracardiac thrombosis complicating antiphospholipid antibody syndrome. Intern Med J 2004; 34:135-137.
57. Lauwerys BR, Lambert M, Vanoverchelde J-L, et al. Myocardial microangiopathy associated with antiphospholipid antibodies. Lupus 2001; 10:123-126.
58. Levine JS, Koh JS, Subang R, et al. Apoptotic cells as immunogen in the antiphospholipid syndrome. Exp Mol Pathol 1999; 66:88-98.
59. Lockshin MD. Why do patients with antiphospholipid antibody clot? Lupus 1997; 6:351-352.
60. Lonnebakken MT, Gerdts E. Libman-Saks endocarditis and cerebral embolizatrion in antiphospholipid syndrome. Eur J Echocardiogr 2008; 9: 192-193.
61. Martinez-Vázquez C, Albo C, Ribera A, et al. Sindrome antifosfolipido primario. Aspectos clinico-evolutivos de 24 casos. Rev Clin Esp 1994; 194:164-169.
62. Martinez-Levin M, Fonseca C, Aguro MC, et al. Antiphospholipid syndrome in patients with cyanotic congenital heart disease. Clin Exp Rheumatol 1995; 13:489-491.
63. Minoz-Rodriguez EJ, Reverter JC, Font J, et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. Haematologia 2000; 85:632-637.
64. Mito T, Muira S-I, Takado K, et al. A case of coronary artery disease with antiphospholipid syndrome that showed repeated stent thrombosis. J Cardiol Cases 2011; 4:e80-e86.
65. Mottram PM, Gelman JS. Mitral valve thrombus mimicking a primary tumor in the antiphospholipid syndrome. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:746-748.
66. Nanke Y, Kotake S, Shimamoto K, et al. Systemic lupus erythematosus with myocardial dysfunction due to microvasculopathy. Lupus 2000; 9:464-465.

67. Nayak AK, Komatireddy G. Cardiac manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: a review. Mo Med, 2002, 99(4):171-178.
68. Nesher G, Ilany J, Rosenmann D, et al. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features and treatment. Semin Arthritis Rheum 1997; 27:27-35.
69. Osula S, Bell GM, Hornug RS. Acute myocardial infarction in young adults:causes and management. Postgrad Med J 2002; 78:27-30.
70. Penmetcha M, Rosenbush SW, Harris CA. Cardiac vacular disease in scleroderma and systemic lupus erythematosus (scleroderma overlap associated with antiphospholipid antibodies). J Rheumatol 1996, 23:2171-2174.
71. Rebic R, Nastic-Miric D, Pavlovic S, et al. Measuring of cardiolipin antibodies and plasma lipids in different stages of coronary disease. Med Pregl 1993; 46:20-22.
72. Reisner SA, Brenner B, Haim N, et al. Echocardiography in Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: From Autopsy to Clinical Entity. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13:876-881.
73. Romero-Ferrer B, Galve-Basili E, Ordi-Ros J, et al. Thrombosis coronaria como manifestacion del syndrome antifosfolipido. Rev Esp Cardiol 1994; 47:327-329.
74. Rozmus G, Shrivastava R, Sheagren JN. Primary antiphospholipid antibody syndrome presenting as myocardial infarction. Am J Med 2001; 111:505-509.
75. Sherer Y, Shoenfeld Y. The Antiphospholipd Syndrome, Bio-Rad Laboratories, 2004.
76. Schwarzenbacher R, Zeth K, Diederiches K, et al. Crystal structure of human β2-glycoprotein I: implication for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome. EMBOJ 1999; 18:6228-6239.
77. Seijas M, Martinez-Vazquez C, Rivera A, et al. Prevalence of antiphospholipid syndrome in patients under 65 years of age with acute myocardial infarction. Rev Clin Med 2001; 201:118-121.
78. Sevilla B, Roldan I, Baelo P, et al. Sindrome antifosfolipido con infarto miocardio y affectation valvular aortica. Rev Esp Cardiol 2000; 53:1531-1536.
79. Singh K, Gaiha M, Shome DK, et al. The association of antiphospholipid antibodies with ischemic stroke and myocardial infarction in young and their correlation: a preliminary study. J Assoc Physicians India 2001; 49:527-529.
80. Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M, et al. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-hemorrhagic stroke. Lancet 1992;339:451-543.
81. Takahashi M, Okada J, Irisawa A, et al. A case of SLE associated with antiphospholipid syndrome and mitral stenosis. Nihon Rinsho meneki Gakkai Kaishi 1995; 18:90-97.
82. Takeuchi S, Obayashi T, Toyama J. Primary antiphospholipid syndrome with acute myocardial infarction recanalised by PTCA. Heart 1998; 79:96-98.

83. The Antiphospholipid Syndrome (R Asherson, R Cervera, J-C Piette, Y Shoenfeld, eds) CRC Press Inc, Boca Raton, 1996; p.339.
84. Thorp JM, Chescheir NC, Fann B. Postpartum Myocardial infarction in a patient with antiphospholipid syndrome. Am J Perinatol 1994; 11:1-3.
85. Tektonidou MG, Ioannidis JPA, Moyssakis I, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2001; 60:43-48.
86. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. Lupus 2005; 14:691-696.
87. Tsai RT, Wang CR, Lee GL, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction. Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi 1991; 24:213-220.
88. Turjanski AA, Finkelman JD, Vazquez-Blanco M. Isolated Tricuspid Valve disease in antiphospholipid syndrome. Lupus 1999; 8:474-476.
89. Vaarala O, Mänttäri M, Manninen V, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle aged men. Circulation 1995; 91:23-27.
90. Valen G. The basic biology of apoptosis and implications for cardiac function and viability. Ann Thorac Surg 2003; 75:S656-S660.
91. Weiss S, Nyzio JB, Cines D, et al. Antiphospholipid syndrome: Intraoperative and postoperative anticoagulation in cardiac surgery. J Cardiothoracic Vasc Anesth, 2008; 22:735-739.
92. Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, Maruyama Y. Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction. Cardiovasc Res 2000; 45:630.
93. Yilmaz E, Adalet K, Yilmaz G, et al. Importance of serum anticardiolipin antibody levels in coronary artery disease. Clin Cardiol 1994; 17:117-121.
94. Yoshida M, Sasako Y, Kobayashi J, et al. Mitral valve plasty in systemic lupus erythematosus in the setting of antiphospholipid syndrome. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 48:391-393.
95. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic finding in deformed heart valves. Lupus 1995; 5:196-205.
96. Zuckerman E, Toubi E, Shiran A, et al. Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in nonsystemic lupus arythematosus patients: a controlled prospective study. Am J Med 1996; 171: 381-386.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ И ПРОБЛЕМНА БРЕМЕННОСТ

Живка Карагьозова и Марта Балева

Антифосфолипидните антитела в хода на нормална бременност

Антифосфолипидни антитела (aPL) могат да се установят в серума на всеки човек в определен период на живота му. Те принадлежат към т.нар. „естествени антитела". Според някои автори бременността per se не предизвиква повишаването им в организма [1]. От друга страна, известно е, че концентрацията на антителата към различни антигени се увеличава с възрастта, а по време на бременност се наблюдава повишен имуноглобулинов синтез, но в плазмата се установяват нормални стойности на отделните имуноглобулини, тъй като през бременността се повишава плазменият обем и по този начин се разрежда абсолютното количество на антителата. Повишени IgM антитела могат да се установят непосредствено преди раждането. В литературата има много данни за връзката между aPL и проблемната бременност. По-малко са проучванията върху промените в антителата при нормално протекла бременност. Така напр. A. El-Roeiy и сътр. [2] сравняват нивата на антителата срещу 6 фосфолипида при две групи здрави жени: 1. без данни за акушерски усложнения и без бременност в момента на изследването и 2. бременни жени от 16 до 40 гестационна седмица. Концентрацията на повечето от антителата не се различава статистически в двете групи. Изключение правят антителата срещу фосфатидил-инозитол, които се покачват при някои бременни в ранните етапи на бременността. Въпреки това авторите отбелязват, че нивото на aPL се покачва в хода на бременността, но остава в рамките на нормалните стойности.

A. Lynch и сътр. [3] установяват, че при здрави жени с първа бременност стойностите на антикардиолипиновите антитела от клас IgG (IgG aCL) могат да бъдат различни при първото изследване до 25 г.с. В хода на бременността антителата могат да не се

променят значително, могат от ниски да станат високи и от високи – да се понижат, което показва, че този показател варира твърде много по време на бременността. Все пак авторите отбелязват, че при 15,8% от пациентките с високи IgG aCL се наблюдава загуба на плода, докато при жените с нормални стойности този процент е 6,5%. В същото време не се отбелязва връзка между повишението на антителата и усложненията от страна на майката. В следващо свое проучване [4] авторите проследяват неколкократно антителата при жени с нормална бременност: 5-15 седмица, 16-25 седмица, 26-35 седмица и преди раждането. Пациентките се разделят на две групи: 1. Пациентки с винаги нормални антитела и 2. Пациентки, при които има поне веднъж повишаване на антителата. В първата група вариабилността на резултатите е 28-34%, във втората – 88-91%. Според тях aPL варират значително в хода на бременността и е много трудно да се направят определени изводи за изхода ѝ само въз основа на определянето на антителата.

L. Opatrny и сътр. [5] извършват метаанализ на 25 проучвания за връзката между aPL и загуба на плода, както и за различни акушерски усложнения. Според тях наличието на IgG/IgM aCL е свързано със спонтанните аборти. Ролята на антителата срещу бета-2-гликопротеин I (aB2GPI) остава неясна на този етап според тях.

От друга страна, има наблюдения, които показват, че високите нива на антителата невинаги са свързани с проблемна бременност в момента на изследването и съществуват много жени, при които антителата са повишени, но липсват клинични данни за нарушение [1]. Високите антитела в много случаи означават повишен риск от заболяване, а не непременно болестно състояние [1]. В този смисъл сравнението на данните от изследването на aPL при жени с проблемна бременност трябва да става не само с група здрави жени или с данните от изследването на здрави контроли, а с резултатите, получени при изследването на жени в различните фази на нормално протекла бременност.

Ние изследвахме нивата на aCL, aB2GPI, както и антителата срещу протромбин (aPT), фосфатидилсерин (aPS), анексин V (aAnV) и фосфатидилетаноламин (aPE) в хода на нормално протекла бременност [6]. Установихме следните промени в концентрацията на антителата: 1. Покачване на IgG и IgM aCL, IgG aPS,

IgM aPT във II триместър и намаляване в III. 2. Намаляване на средната стойност на IgG и IgM aB2GPI, IgG и IgM aAnV, IgG aPT IgG и IgM aPE във II триместър и задържане на стойностите или още по-голямо намаление в III. 3. Покачване на IgM aPS във II триместър и още по-голямо покачване в III. Екстремно високи стойности на различни антитела в различни срокове на бременността установихме при 10/16 бременни, но при всички пациентки бременността завърши с нормално раждане.

Диагностична стойност на определянето на антителата срещу фосфолипиди при жени със спонтанни аборти

Клиничната картина на акушеро-гинекологичните прояви на APS включва:

– 3 или повече спонтанни загуби на плода преди 10 г.с.

– поне един случай на мъртъв плод след 10 г.с. на морфологично нормален фетус

– преждевременно раждане преди 34 г.с. на нормален плод поради еклампсия, тежка преeклампсия или инсуфициенция на плацентата [7].

Не е ясно по какъв начин aPL водят до тези усложнения. В съображение тук идват [8]: интраплацентарна тромбоза, директен негативен ефект на антифосфолипидните антитела върху плацентацията, възпаление, но до този момент няма единно становище по тези въпроси.

aCL, aB2GPI и лупусен антикоагулант (LA)

Според отделни публикации 15% от случаите на загуба на плода в първия триместър, 21% – във втория, както и по-късните усложненения като HEELP синдром, интраутеринна ретардация, преeклампсия и др. са свързани с наличието на антитела срещу фосфолипиди [9]. C.B. Coulam [10] обръща внимание на факта, че имунологичните причини за спонтанните аборти, вкл. антителата срещу фосфолипиди, представляват 65% от всички рискови фактори. В същото време тези антитела се установят само при 2% от жените с нормално протекла бременност. По-голяма част от клиничните проучвания по този въпрос са направени през 90-те го-

дини на миналия век, когато са се изследвали предимно LA и aCL, а aB2GPI не са се смятали за сигурен критерий за диагнозата на APS. Сегашното становище е, че всяко едно от тези 3 антитела самостоятелно или поединично може да е критерий за диагнозата и при жени с проблемна бременност [11, 12]. От голямо значение е стойността на cutt-off, над която резултатите са положителни. Една от последните препоръки е тази стойност за IgG/IgM aCL да е по-висока от 40 ед. при 2 или повече изследвания, направени в рамките на 12 седмици, като се използват стандартните ELISA методи [11]. IgG/IgM aB2GPI също трябва да са в титър по-висок от 99-и персентил при 2 или повече изследвания, направени в рамките на 12 седмици, като се използват стандартните ELISA методи [11].

Антитела срещу други фосфолипиди и спонтанни аборти

Има малко данни за aPS, aPE, aPT, aAnV и други антитела. Според препоръките на комитета по APS [10] предстои уточняването на критериите за тези антитела. Y. Schoenfeld и M. Blank [13] считат, че голям брой антитела, вкл. aCL, aB2GPI, aPS, aPE, aPT, aAnV и пр., имат връзка с репродуктивните неуспехи. T. Makino [14] подчертава участието на две от антителата – aPE и aAnV, при спонтанните аборти. N. Bizzaro и сътр. [15], изследвайки 1038 бременни жени, обръщат внимание на aAnV като предиктивен фактор за загуба на плода. A. M. Bahar и сътр. [16] установяват висока честота на aCL, aPE, aPI (антифосфатидил-инозитол) при жени със спонтанни аборти от арабски произход.

Антитела срещу протромбин

Протромбинът е витамин К зависим гликопротеин, включен в коагулационните процеси. Антителата срещу протромбин са ниско афинитетни и по-добре се доказват, когато протромбинът е свързан фосфатидилсерин, като се счита, че с ELISA с използването на PT/PS като антиген се идентифицира популация от антитела, частично различаваща се от тази с използването само на PT като антиген [8].

Резултатите на различните авторски колективи по отношение на тези антитела при спонтанните аборти са противоречиви. Така напр. P. von Landerberg и сътр. [17] показват значително по-висок процент на положителните IgG aPT антитела (61%) при пациентки с APS и ранна загуба на плода, но не намират връзка между клиничната симптоматика и IgM aPT. Подобни са данните и на S. Donohoe и сътр. [18]. K. Ailus и сътр. [19] подчертават, че високите стойности на aPT се доказват и в серума на пациентки, които са имали поне едно живо раждане преди това. Според данните на други автори [20] няма асоциация между aPT и загубата на плода.

Според T. Atsumi и T. Koike [21] клиничните симптоми на APS, вкл. и тези със спонтанни аборти, са еднакви при болни с aCL и при болните с IgG aPS/PT. L. R. Lopez и сътр. при малка група от тези пациентки [22] установяват високи IgG aPT и aPS само при 6% от случаите. Обратно – A. Vlagea и сътр. [23] намират антитела срещу комплекса PT/PS при голяма част от болните, а A. Noxha и сътр. [24] подчертават, че IgG и IgM антителата срещу PT/PS в значителна степен се асоциират с акушерски усложнения.

Антитела срещу фосфатидилсерин

Съществува дискусия за ползата от изследването на aPS при пациентки със спонтанни аборти. Така напр. N. S. Rote и сътр. [25] през 1990 г. доказват че при 67% от пациентките с повтарящи се аборти се установяват високи IgG aPS, а при 40% – високи IgM aPS и подчертават, че тези антитела корелират добре с LA и са почувствителен тест от aCL. A. J. Al-husenee [26] и S. Velayuthaprabhu и G. Archunan [27] доказват съответно при 13,7% и 40% от жените със спонатанни аборти високи IgG aPS. Нещо повече, последните намират тези антитела при 18/93 пациентки с негативни aCL. WASP study [28] установява, че няма сигнификантна асоциация между IgM и IgG aPS антителата и акушерските усложнения. J. Alijotas-Reig и сътр. [29] също не намират връзка между aPS и спонтанните аборти.

Антитела срещу фосфатидилетаноламин

Фосфатидилетаноламинът е разположен по вътрешната повърхност на клетъчната мембрана, което предполага, че са необ-

ходими външни причини, които да доведат до излизането му на повърхността и последващото взаимодействие aPL. Значението на aPE като причина за спонтанни аборти започва с изследванията на D.L.Yetman и W. H. Kutteh през 1996 г., които ги установяват при 10% от пациентките с този проблем [30].

Проучванията на M. Sanmarco и сътр. [31] показват, че aPE се срещат много рядко при здрави хора и са честа находка при пациенти с неизяснени тромбози. Някои автори дори считат, че тези антитела са независим рисков фактор за ранните и необясними загуби на плода и са дори по-важен фактор от aCL и aB2GPI [32, 33]. Многоцентровото проучване в рамките на European Forum on antiphospholipid antibodies [34] показва, че част от пациентите с негативни LA, aCL и aB2GP I са позитивни за aPE.

J-C Gris и сътр. [32] подчертават важността на определянето на следните 4 антитела: IgM aPE, IgG aAnV, IgG aB2GPI и LA като ретроспективни маркери за необяснимата ранна загуба на плода.

Антитела срещу анексин V

Тези антитела са насочени срещу анексин V – антикоагулантен протеин на плацентата, който се експресира във висока степен на апикалната повърхност на синцитиотрофобласта, където има тромбомодулираща роля и улеснява флуидността на майчината циркулация през интервилозното пространство.

Първи през 1994 г. J. Matsuda и сътр. [35] намират положителни aAnV при болни с хабитуални аборти и преeклампсия, но без данни за APS. N. Bizzaro и сътр. [36] съобщават за висока честота на aAnV и при пациентки със спонтанни аборти без лабораторни данни за APS. През 2006 г. W. Zammiti и сътр. [37] подчертават, че високите aAnV и aB2GPI са независим рисков фактор при спонтанните аборти. Мащабното проучване WASP study [28] показва, че наличието на IgG aAnV се асоциира с 9-кратно увеличен риск от аборти. От друга страна, C. Siaka и сътр. [38] и T. Arai и сътр. [39] предполагат, че при пациентки с APS и спонтанни аборти aAnV се намират рядко и не са чувствителен маркер. J.Arnold и сътр. [40] намират положителни aAnV при 35% от aCL-позитивните и при 29% от aCL-негативните жени със спонтанни аборти и не считат, че тези антитела са рисков фактор в

тези случаи. T. Makino [14] подчертава участието на aPE и aAnV при спонтанните аборти.

В заключение: Има малко данни за значението на антителата срещу PS, PE, PT, AnV и други фосфолипиди. M. Galli [12] счита, че участието на тези антитела в патогенезата на патологичната бременност все още не е ясно, което определя и неяснотата в терапевтичното поведение в тези случаи. Според препоръките на комитета по APS [11] предстои уточняване на критериите за включването и на други антитела към лабораторните показатели за диагнозата APS. Y. Schoenfeld и M. Blank [41] считат, че голям брой антитела, вкл. тези срещу фосфолипиди – aCL, aB2GP I, aPS, aPE, aPT, aAnV и пр., имат връзка с репродуктивните неуспехи. N. Bizzaro и сътр. [36] намират при 8% от жените с неясни повтарящи се аборти и негативни aCL и aB2GPI, IgG/IgM aPT, а при 16% от тези жени – IgG/IgM aAnV. При 10% от пациентките с повтарящи се аборти D. L. Yetman и W. H. Kutteh [30] намират позитивни или aPI, или aPS, или aPE, или антифосфатидилглицерол, като подчертават необходимостта от стандартизация и качествен контрол, както и от внимателна интерпретация на положителните резултати.

Само 22 (29% или приблизително 1/3) от изследваните от нас 76 пациентки със спонтанни аборти в първия триместър на бременността имаха положителни aCL и/или aB2GPI [42]. При голяма част от останалите 2/3 жени с този проблем, както и при жените с APS, ние установхме aPS, aPE, aPT, aAnV. Това поставя въпроса за необходимостта от изследването на тези антитела. Не е задължително наличието им в серума на тези пациентки да потвърждава или да отхвърля диагнозата APS, но във всички случаи присъствието им показва патология и изисква изясняване.

През последните години се обсъжда въпросът за т.нар. „серонегативен APS" [43, 44, 45, 46]. Изказва се становището, че е необходимо изясняването на клиничното значение [44] на антителата срещу други фосфолипиди (PE, phospholipid-binding plasma proteins, phospholipid-protein complexes, както и на други анионни фосфолипиди освен кардиолипина). Според становището на Y. Shoenfeld [47] APS е по-системно заболяване от SLE и от синдром, в който първоначално са включени 2 антитела (aCL и LA), в

момента се превръща в синдром, в който са включени множество антитела: aPS, aPE, антифосфатидилхолин, aAnV, aPT, ДНК, ендотелни клетки, тромбоцити, ox-LDL, липопротеин (a) и множество други, които тепърва ще се уточняват. Тези факти изискват известна промяна в становището ни за значението на различните автоантитела и при пациентките с проблемна бременност.

Антифосфолипидни антитела при други форми на усложнена бременност

Проучванията за връзката на aPL с други форми на усложнена бременност извън спонтанните аборти са значително по-малко. Според проучването EUROAPS [48] честотата на случаите на проблемна бременност от страна на майката при наличие на aPL се установява при 47,8% от пациентките. Най-често това е преждевременното раждане – 47,3%, следвано от загуба на плода – 22,5%, ранна прееклампсия – 13,2%, късна прееклампсия – 12,4%, и по-рядко HEELP синдром, проблеми в кръвотока в пъпната връв, отлепване на плацентата, плацентарен хематом. При тежки форми на прееклампсия aCL са установени при 20,9% от пациентките [49]. aPL по-често (15,8%) се доказват при жените, при които има загуба на плода [50] в сравнение с тези без антитела (6,5%). Според проучването APS ACTION (Antiphospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and International Networking), в което са сумирани данните от 120 клинични проучвания в периода 1984-2011 г. [51], честотата на позитивните aCL, aB2GPI и LA при прееклампсия са съответно 1-12%, 4,5-6% и 2-9%, като при тежките форми на заболяването са 0-13,8%, 3,5-6,5% и 12,5-22,3%. Според същото проучване при еклампсия aCL са увеличени при 16-35% от болните, а aB2GPI – при 9%, при HEELP синдром aCL са увеличени при 2-16,3%, aB2GP I – при 1,5-4%, а LA – при 53%. Честота на положителните антитела при интраутеринната ретардация са: за aCL 8,5-24% и 2% за LA [51].

Прееклампсията според E.A. Clark и сътр. [52] не може да се включи към големите критерии на APS, но може да бъде отнесена към малките критерии при пациентки, които имат и други симптоми на синдрома. Подобни са и изводите на други автори [53], според които aPL при прееклампсия са рядкост.

The European registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases

През последните години се натрупаха много факти, показващи, че при пациентките с проблемна бременност APS има някои особености. Заговори се за Obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS). При класическия APS с акушерски усложнения се счита, че причина за проблемната бременност е активацията на каскадата на кръвосъсирването с последваща тромбоза, докато тези пациентки, при които не е намерена тромбоза, но имат спонтанни аборти, загуба на плода, преждевременно раждане, тежка прееклампсия, но без данни за тромбоза, се отнасят към OAPS [48]. Загубата на плода в тези случаи се дължи вероятно на възпаление поради активация на комплемента, свръхекспресия на тъканен фактор в неутрофилите и моноцитите, негативен баланс на ангиогенни фактори [48] при липса на тромбоза. Предполага се, че двете форми се различават по лабораторните маркери, отговора на терапия, компликациите от страна на майката и перспективите за развитие на симптомите [48]. По време на 14 международен конгрес за антифосфолипидните антитела [54] се обсъжда необходимостта от рандомизирани клинични проучвания от множество центрове, за да се получи нова информация за класическите форми на APS и на OAPS. През 2010 г. започва проучването EUROAPS. Клиничните критерии за включване на пациентките с неуспешна бременност са според класификацията от Сидни [11]: жени без данни за предишен тромботичен инцидент с изключение на тромбоза на плацентата, без каквото и да било предишно лечение, което предполага наличие на тромботичен инцидент, като висока доза антикоагулант през предходните 5 години. Всяка жена може да има 1 или повече епизоди на неуспешна бременност. Лабораторните критерии за включване са според Сидни класификацията [11], като пациентките се разделят на няколко групи: категория I: повече от едно позитивно антитяло (84/247 жени); категория II: едно позитивно антитяло; II a – LA+ (42 болни); II b – aCL IgG/IgM + (66 пациентки); II c – aB2GPI + (55 пациентки). При 39/145 изследвани болни са намерени и генетични аномалии, предполагащи към тромбофилия: при 4 – хетерозигот-

но носителство на C677T-MTHFR и 4 – хомозиготни носители на C677T-MTHFR, при 20 – Factor V Leiden мутация, при 7 – дефицит на протеин S, 2 – носители на фактор II-G20210A мутацията, 1 – PAI-1 мутация. Важно е да се спомене, че 192/247 от пациентките (77,7%) раждат успешно. Обсъдени са подробно терапевтичните схеми при лекувните и нелекувани пациентки. Според авторите OAPS има различна характеристика от класическия APS. OAPS има много добра прогноза за майката и плода, когато лечението е правилно. Тромбозата и прогресията към SLE (при 3% от болните APS прогресира в лупус) са друга проява на APS с различен патогенетичен механизъм.

В заключение: Важно място в клиничната симптоматика на APS заемат случаите с усложнена бременност. Според проучването Euro-Phospholipid Project [55], направено при 1000 болни с този синдром, ранна загуба на плода до 10 г.с. има при 35,4%, късна загуба – при 16,9%, прееклампсия/еклампсия – при 5,2%, преждевременно раждане – при 10,6%, ретардация на плода – при 1,5%, отлепване на плацентата – при 2%. В същото време 47,7% от тези жени са родили и живи, и здрави деца. Въпреки многобройните проучвания въпросът за участието на aPL в патогенезата на проблемната бременност не е изяснен дефинитивно и проучванията в тази насока продължават.

Литература

1. Gleicher N. Antiphospholipid antibodies and reproductive failure: what they do and what they do not do; how to, and how not to treat. Human reproduction 1997; 12: 13-16.
2. El-Roeiy A, Myers SA, Gleicher N. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. Obstet Gynecol 1990; 75: 390-396.
3. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome: a prospective study. Ann Int Med 1990; 120:470-475.
4. Lynch A, Rutledge JH, Stephens JK, et al. Longitudinal measurement of anticardiolipin antibodies during normal pregnancy: a prospective study. Lupus 1994; 4:365-369.
5. Opatrny L, David M, Kahn SR, et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. J Rheumatol 2006; 33:2214-21.

6. Карагьозова Ж, Чернев Т, Балева М. Антифосфолипидни антитела в хода на нормално протекла бременност. Акуш гинекол 2013; 52 (1): 3-6.
7. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmunity 2014; 48-49: 20-5.
8. D'Ippolito S, Meroni P-L, Koike T, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome : A recent classification for an old defined disorder. Autoimmunity Rev 2014; 13: 901-908.
9. Vashisht A, Regan L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy-an update. J R Coll Physicians Edinb 2005; 35:337-339.
10. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol 1991; 26:23-27.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Throm Hemost 2006;4: 295-306.
12. Galli M. Improving management of pregnancy in Antiphospholipid antibody positive women. J Rheumatol 2006; 33:11-12.
13. Schoenfeld Y, Blank M. Autoantibodies associated with reproductive failure. Lupus 2004; 13: 643-648.
14. Makino T. Recurrent reproductive wastage and immunological factors. Am J Reprod Immunol 2002; 48:266-268.
15. Bizzaro N, Antico A, Musso M, et al. A prospective study of 1038 pregnancies on the predictive value of anti-annexin V antibodies for fetal loss. Ann NY Acad Sci 2005; 1050: 348-356.
16. Bahar AM, Kwak JY, Beer AE, et al. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in non pregnant women with unexplained spontaneous recurrent abortions. J Reprod Immunol 1993; 24:213-222.
17. Von Landenberg P, Matthias T, Zaech J, et al. Antiprothrombin antibodies are associated with pregnancy loss in patients with the antiphospholipid syndrome. Am J Reprod Immunol 2003; 49: 51-56.
18. Donohoe S, Mackie IJ, Isenberg D, Machin SJ. Anti-prothrombin antibodies: assay conditions and clinical associations in the anti-phospholipid syndrome. Br J Haematol 2001; 113: 544-549.
19. Ailus K, Palosuo TM, Ylikorkala O, Vaarala O. Antibodies to beta-2-glycoprotein-I and prothrombin in habitual abortion. Fertil steril 1996; 66: 937-941.
20. Munoz-Rodriguez F-J, Reverter J-C, Font J, et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or primary antiphospholipid syndrome. Haematologica 2000; 85: 632-637.
21. Atsumi T, Koike T. Antiprothrombin antibody: Why do we need more assay? Lupus 2010; 19: 436-439.

22. Lopez LR, Dier KJ, Lopez D, et al. Anti-beta-2-glycoprotein-I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Am J Clin Pathol 2004; 121: 142-149.
23. Vlagea A, Gil A, Cuesta MV, et al. Antiphosphatidyl-serine/prothrombin antibodies (APS/PT) as potential markers of antiphospholipid syndrome. Clin Appl thrombosis/hemostasis 2013; 19: 289-296.
24. Noxha A, Ruffatti, Tonello M, Bondati A, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in primary antiphospholipid syndrome. Lupus 2012; 21: 787-789.
25. Rote NS, Johnson DD, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss: correlation between the activated partial thromboplastin time and antibodies against phosphatidylserine and cardiolipin. Am J Obstetr Gynecol 1990; 163: 575-584.
26. Al-husynee AJ. Assessment of anticardiolipin and antiphosphatidylserine antibodies in women with recurrent abortion. Ann Col Med 2008; 34: 54-57.
27. Velayuthaprabhu S, Archunan G. Evaluation of anticardiolipin antibodies and antiphosphatidylserine antibodies in women with recurrent abortion. Ind J Med Sci 2005; 59: 347-352.
28. Galli M, Borrelii G, Jacobson EM, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in WASP (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. Hemostasis, thrombosis and vascular biology. Blood 2007; 110: 1178-1183.
29. Aliojotas-Reig J, Ferrer-Olivares R, Rodrigo-Anoro MJ, et al. Anti-beta-2-glycoprotein-I and anti- phosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy loss. Fertil steril 2010; 93: 2330-2336.
30. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. Fertil steril 1996; 66: 540-546.
31. Sanmarco M, Alessi M-C, Harie JR, et al. Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. Thromb Haemost 2001; 85: 800-805.
32. Gris J-C, Quere I, Sanmarco M, Boutierre B, et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nimes Obsteticians and haematologists study – NOHA. Thromb Haemost 2000; 84: 228-236.
33. Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pragnancy loss. J Obstet Gynecol Res 2004; 30: 326-32.
34. Sanmarco M, Gayet S, Alessi M-C, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter

study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost 2007; 97: 949-954.
35. Matsuda J, M Gotoh, N Saitoh, et al. Anti-annexin V antibody in the sera of patients with habitual fetal loss or preeclampsia. Thromb Res 1994; 75: 105-106.
36. Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Tampoia M. Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin – negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 61-68.
37. Zammiti W, Mtiraoui N, Kallel CH, et al. A case-control study on the association of idiopathic recurrent pregnancy loss with autoantibodies against beta2-glycoprotein I and annexin V. Reproduction 2006; 131: 817-822.
38. Siaka C, Lambert M, Caron C, et al. Low prevalence of anti-annexin V antibodies in antiphospholipid syndrome accompanied by spontaneous abortion. Rev Med Intern 1999; 20: 762-765.
39. Arai T, Matsubayashi H, Sugi T, et al. Anti-annexin V antibodies in reproductive failures in relation to antiphospholipid antibodies and phosphatidylserine. Am J Reprod Immunol 2003; 50: 202-208.
40. Arnold J, Holmes Z, Pickering W, et al. Anti beta2 glycoprotein I and anti annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. Br J Haematol 2001; 113: 911-914.
41. Schoenfeld Y, M. Blank. Autoantibodies associated with reproductive failure. Lupus 2004;13:643-648.
42. Baleva M, Karagyozova Z, Nikolova-Vlahova M, Nikolov K, Nikolov P. Bouquet variety of antiphospholipid antibodies in recurrent pregnancy loss. Centr Eur J Immunol 2014; 39: 352-356.
43. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1127.
44. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 1358-1367.
45. Rodriguez-Garcia JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Clinical manifestations of antiphodpholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called "seronegative APS"). Ann Rheum Dis 2012; 71:242-244.
46. Bertolaccini ML, Amengual O, Atsumi T, et al. "Non criteria" aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International congress on antiphospholipid antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. Lupus 2011; 20: 191-205.
47. Shoenfeld Y. APS – more systemic disease than SLE. Clin Rev Allerg Immunol 2007; 32: 129-130.

48. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, et al. The European registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. Autoimmunity Rev 2015; http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.010
49. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1146-50.
50. Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al. Antiphospholipid Antibodies in predicting adverse pregnancy outcome: a prospective study. Ann Intern Med 1994; 120: 470-475.
51. Andreoli I, Chghizola CB, Banzato A, et al. The estinated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction and deep venous thrombosis. Arthr Care Res (Hoboken) 2013; 65: 1869-73.
52. Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? Curr Rheumatol Rep 2007; 9:219-25.
53. Gonzalez-Echavari C, Villar I, Ugarte I, et al. Prevalence and significance of persistent antiphospholipid antibodies in women with preeclampsia. J Rheumatol 2015; 42: 210-213.
54. de jesus gr, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev 2014; 13:795-813.
55. Cervera R, Piette J-M, Font J, ... Baleva M, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Arthr Rheum 2002; 46:1019-1027.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ, ВЕНОЗЕН И БЕЛОДРОБЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

Марта Балева

Честота и причини за появата на венозния и белодробния тромбоемболизъм

Венозният тромбоемболизъм (ВТ), към който се причислява и белодробният тромбоемболизъм (БТЕ) е заболяване с многофакторна етиопатогенеза. Честотата на двете заболявания се увеличава паралелно с увеличаването на годините, достигайки 1% годишно при по-възрастните хора [1], като се увеличава драстично след 60-годишна възраст [2]. След миокардния инфаркт и мозъчния инсулт ВТ е третото по честота кардиоваскуларно заболяване. Той е по-рядък сред жителите на азиатско-тихоокеанския регион [2].

Причините за тромбоза могат да се категоризират така [3]: продължителна хоспитализация и имобилизация, оперативна намеса, продължително време постоянен централен венозен път, травма, бременност, прием на контрацептиви, продължително пътуване, възраст над 50 г., злокачествено заболяване, тромбофилия (повишени нива на фактор VIII, дефицит на протеин С, на протеин S, на антитромбин III, носителство на фактор V Leiden, G20210A мутация на протромбиновия ген, хиперхомоцистеинемия, антифосфолипидни антитела).

APS е една от най-честите причини за придобита тромбофилия. Според RIETE Registry [1] 5,9% болните с ДВТ имат APS. Близки са данните и на C. Kearon и сътр. [4] – 5%. Данните от голям брой статии от периода 1984-2011 г. на проучването APS ACTION [5] установяват че 9,5% от болните с ДВТ имат високи антифосфолипидни антитела (aPL). По данни на R. Cervera и сътр. [6] най-честият клиничен симптом при APS е ВТ (38,9%), БТЕ се среща в 14,1% от случаите, а повърхностните венозни тромбози на долните крайници – при 11,7%, по-рядко се установяват белодробна хипертония (2,2%) и белодробни микротромби

(1,5%). След 5 г. период на наблюдение [7] 2,1% от болните са получили нови ДВТ, а 2,1% – БТЕ, независимо от приложената антикоагулантна или антиагрегантна терапия. Трябва да отбележим, че БТЕ е една от най-честите причини за смъртен изход при тези 1000 болни – 9,4% от случаите [7]. На десетата година от 420 пациенти с първичен APS 1,9% имат повърхностен тромбофлебит, 4,3% – ДВТ, 2,1% – БТЕ, като БТЕ е причина за смъртта при 5,4% от пациентите [8]. Според друго проучване [9] наличието на aPL обикновено е свързано с повторни ДВТ при 29% от пациентите.

APS при ДВТ/БТЕ най-често е първичен (PAPS), но има и случаи на ДВТ/БТЕ и при болни с вторичен APS (SAPS), най-често при болни от SLE. Според R. A. Asherson и E. N. Harris [10] данни за връзката между aPS и ДВТ/БТЕ има още в началото на 80-те години. Едно от първите съобщения за категоричната връзка между ДВТ/БТЕ и aPS при PAPS е на D. Alarcon-Segovia и J. Sanches-Guerrero [11] през 1989 г. В него 6/9 изследвани пациенти имат ДВТ, повечето имат високи aCL, а някои имат фалшиво положителна VDRL както и LA. Авторите отбелязват връзката между тези находки и последващите усложнения като спонтанни аборти и белодробна хипертония. Никой от пациентите не е имал симптоми на SLE както към момента на изследването, така и в продължение на последващите няколко години от наблюдението. Според проучването American Physicians´ Health Study [12] aCL са важен рисков фактор за развитие на ДВТ и БТЕ. Обратно – в проучването HUNT2 не се установява статистическа зависимост между стойностите на aCL и ВТ [36]. Едно от обясненията за това е, че при HUNT2 проучването възрастта на пациентите е 70 и повече години, докато в проучването American Physicians´ Health Study [12] средната възраст е 58 г. В проучването на R. Cervera и сътр. [6] средната възраст е 50 г. По данни на LITE study [37] също не се установяват данни за връзка между ВТ и aCL, като средната възраст на болните е 63 г., а cut-off стойността на IgG aCL е много ниска – 15 GPL, докато при American Physicians´ Health Study [12] тя е 38 GPL и съответства на общоприетите данни за положителните стойности – 40 GPL.

Още в началото на деветдесетте години към лабораторната диагностика на PAPS се включват и антителата срещу бета-2-гликопроетеин I (aB2GPI) [13]. Установява се, че при 5-15% от болните с ДВТ е положителен лупусният антикоагулант (LA), което води до деветкратно увеличаване на риска от тромбоза [14]. Счита се дори, че LA при ДВТ има по-висока диагностична стойност от доказването на другите aPL [15]. Проучването на P. G. de Groot и сътр. [16] установява, че честотата на високите LA, aB2GPI и протромбин антитела (aPT) при болни с ДВТ е съответно 3,1; 7,5 и 14,6 и това увеличава риска от тромбоза съответно 3,6; 2,4 и 1,4 пъти. При едновременно високи LA, aB2GPI и/или aPT този риск се увеличва на 10,1.

Наличието на антифосфолипидни антитела при болните с ДВТ и/или БТЕ определя необходимостта от продължителна антикоагулантна терапия до достигане на INR 3 и повече [17].

Дълбоки венозни тромбози на вените на горните крайници (ДВТ-ГК)

Този проблем е по-рядко изследван, тъй като *ДВТ-ГК* представляват само 1-10% от ДВТ [18,19], но и при тях често усложнение е БТЕ. Много рядко се наблюдават венозни тромбози на мезентериалните съдове, белодробните и чернодробни вени, както и интракраниално [17].

От вените на горните крайници най-често се засягат v. axillaries и/или v. subclavia. Към първичната тромбоза се включват: Paget–Schroetter syndrome (effort thrombosis), thoracic outlet syndrome (TOS) и идиопатични форми. През XIX век сър James Paget (1814-1899 г.) и Leopold von Schroetter (1837-1908 г.) описват запушването на вена на горните крайници, което през 1949 г. E. S. R Hughes [20] наричат Paget–Schroetter (thrombosis of the axillary – subclavian vein). Paget–Schroetter syndrome се нарича още effort-induced thrombosis, защото се наблюдава често при екстремни физически усилия [21], като се предполага, че причина за тромбозата при тези пациенти е микротравмата на интимата на съдовете с последващо формиране на тромб и запушване на съда. Друга форма на първичния ДВТ-ГК е TOS (thoracic outlet syndrom), при който са налице някои анатомични аномалии в

клавикулата, шийните прешлени, мускулна хипертрофия, вследствие на които се наблюдава компресия и увреждане на вените в тази област.

Вторичният ДВТ-ГК се наблюдава при онкоболни както поради естеството на самото заболяване, така и поради напредналата възраст, хирургичните интервенции, хиперкоагулационния статус, химиотерапията, обездвижването, съпътстващите инфекции, централния венозен път и др. Други причини за ДВТ-ГК са: операции в тази област, бременност, прием на контрацептиви, както и споменатите по-горе вродени протромботични мутации [22]. Според някои автори aPL се намират при малка част от тези болни (3,7-7%) [23, 24], докато според други този процент е повисок 14.8% [25], 22% [26], 26,8% [27]. В наше проучване 69% от пациентите с ДВТ-ГК без данни за effort-induced thrombosis, злокачествено заболяване, прием на контацептиви, централен венозен път, или анатомични малформации, имат високи aCL и/или beta-2-GP I антитела [28].

Антифосфолипиден синдром и белодробни прояви

Белодробните прояви на APS включват БТЕ, белодробния инфаркт, пулмоналната хипертония, ARDS, интраалвеоларната хеморагия, тромбоза на белодробните съдове (капиляри, големи и малки съдове), БТЕ след раждане, фиброзиращ алвеолит, като някои от тези симптоми се установяват при един и същи пациент [29]. Честотата на белодробна хипертония при лупусно болни с APS е 1,8%, а при PAPS – 3,5% [30]. Рецидивиращият БТЕ е главната причина за пулмонална хипертония. При хронични форми честотата на aPL варира от 10% до 20% [31, 32, 33, 34]. Счита се, че наличието на APS при белодробна хипертония може да доведе до фатален изход, поради което в тези случаи е необходима бърза и адекватна намеса [29]. Съобщенията за APS при останалите форми на белодробно засягане са редки, но във всички случаи и те изискват бързо и адекватно лечение. Според данни на нашата лаборатория [35] aCL се установяват при 46,43% от болните с първичен БТЕ и при 60% от тези с ДВТ/БТЕ; aB2GPI – съответно при 56% и при 50% от болните, а комбинация от високи aCL и aB2GPI – при 20% от пациентите с БТЕ и при 42,9% от тези с ДВТ/БТЕ.

Литература

1. Gabriel F, Portores O, Labios M, et al. Usefulness of thrombophilia testing in venous thromboembolic diasease: findings from RIETE registry. Clin Appl Thromb/Hemostasis 2013; 19: 42-47.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: I-4-I-8.
3. Galioto NJ, Danley DL, van Maanen RJ. Recurrent venous thromboembolism. Am Fam Physcian 2011; 83: 293-300.
4. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999; 340: 901-907.
5. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. Arthr Care Res 2013; 65: 1869-1873.
6. Cervera R, Piette J-C, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patherns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Arthr Rheum 2002; 46: 1019-1027.
7. Cervera R, Khamashta M, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients Ann Rheum Dis doi: 10.1136/ard.2008.093179.
8. Cervera R, Serano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients Ann Rheum Dis doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.
9. Schulman S, Svenungsson E, Grandquist S, et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrent of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Am J Med 1998; 104: 332-338.
10. Asherson RA, Harris EN. Anticariolipin antibodies-clinical associations. Postgard Med J 1986; 62: 1081-1087.
11. Alarcon-Segovia D, Sanches-Guerrero J. Primary antiphospolipid syndrome. J Rheumatol 1989; 16:482-488.
12. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticariolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med 1992; 117: 997-1002.
13. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D. Antibodies to phospholipid-free B2-Glycoprotein-I in patients with Primary Antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1995; 22: 1894-8.
14. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999; 82: 610-619.

15. Ginsberg JS, Wells, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. Blood 1995; 85: 3685-3691.
16. de Groot PG, Lutters B, Derksen RHWM, et al. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2005; 3: 1993-1997.
17. Rosove MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med 1992; 117: 303-308.
18. Kommareddy A, Zaroukian MH, Hassouna HI. Upper extremity deep vein thrombosis. Semin Thromb Hemost 2002; 28: 89-99.
19. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. N Engl J Med 2001; 364: 861-9.
20. Zell L, Sommerfeld A, Bucher A. Das Paget-von Schroetter Syndrom: Ein Beitrag zum 100. Todesjahr von Sir James Paget und zur 50-jährigen Namensgebung des Syndroms. DeutschMed Woch 1999;124: 948-951.
21. Drapanas T, Curran WL. Thrombectomy in the treatment of "effort" thrombosis of the axillary and subclavian veins. J Trauma 1996; 6: 107.
22. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. Circulation 2002;106: 1874-1880.
23. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis risk factors, diagnosis and complications. Arch Int Med 1997; 157: 57-62.
24. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, et al. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. Circulation 2004;110: 566-576.
25. Ruggeri M, Castaman G, Tosseto A, Rodeghiero F. Low prevalence of thrombophilia coagulation defects in patients with deep vein thrombosis of the upper limbs. Blood Coagul Fibrinol 1997;8: 191-194.
26. Heron E, Lozinguez O, Alhenc-Gelas M, et al. Hypercoagulable states in primary upper-extremity deep vein thrombosis. Arch Int Med 2000;160: 382-386.
27. Leebeek FWG, Stadhouders NAM, van Stein D, et al. Hypercoagulability states in upper-extremity deep vein thrombosis. Am J Hematol 2001;67: 15-19.
28. Nikolova-Vlahova M, Nikolov K, Baleva M, Savov A. Antiphospholipid antibodies in patients with upper extremity deep vein thrombosis. Centr Eur J Immunol 2015; 40: 307-310.
29. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2002; 6: 195-198.
30. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. Am J Med 1994; 96: 3-9.
31. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990;81:1735-43.

32. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:116-27.
33. Sandoval J, Amigo MC, Barragan R, et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. J Rheumatol 1996;23:772-5.
34. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. Eur Resp J 2000; 15: 395-399.
35. Викентиева Е, Балева М, Петрова Д, Георгиев О. Антифосфолипидни антитела и тромбоцитни активационни маркери при пациенти с белодробен тромбоемболизъм. Торакална медицина 2010; 2 (2): 36-42.
36. Naess IA, Christiansen SC, Cannegieter SC, et al. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). J Thromb Haemost 2006; 4:44-49.
37. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, et al. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. Br J Haematol 2002;119:1005-1010.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ И СИСТЕМЕН ЛУПУС

Марта Балева

Системният лупус еритематозус (SLE) е автоимунно заболяване, което засяга множество органи и системи. Характеризира се с появата на различни автоантитела в серума. Едни от тях са антителата срещу фосфолипиди. Историята на откриването на антифосфолипидните антитела (aPL) при SLE е много дълга и датира от 1941 г., когато M. C. Pangborn [1] идентифицира антигена, използван в реакцията на Wassermann като кардиолипин. Масовият скрининг за сифилис в началото на 50-те години на миналия век установява, че при болните от лупус може фалшиво да се позитивира и серологията за сифилис [2]. Двадесет години по-късно този фактор е наречен лупусен антикоагулант (LA), като при лупусно болните е свърян по-скоро с тромбоза, а не с кървене [3], а по-късно се установява, че поне някои от лупусните антикоагуланти са aPL [4]. Последват пионерните проучвания на групата на D. Alarcón-Segovia [5, 6] през 60-те години с описание на лупусно болни, както и такива с инфаркт, при които има както LA, така и положителен тест за сифилис, а през 1980 г. J. P. Soulier и M. C. Boffa [7] установяват LA при болни с повтарящи се аборти и тромбози.

Класическите проучвания на G.R.N. Hughes през 1985 г. дефинират **антикардиолипинов синдром** при болни от системен лупус, като по-късно той изказва предположението, че може да има и пациенти с този синдром, но без лупус [8]. Забележителната студия на D. Alarcon-Segovia и сътр. от 1989 г. демонстрира данните за aPL при 500 болни със системен лупус [9]. Всички тези открития поставят началото на интензивните проучвания върху aPL и APS при болните от лупус, които продължават и до днес.

Антитела срещу фосфолипиди при лупусно болни

Антикардиолипинови антитела и лупусен антикоагулант

Първоначално антителата срещу кардиолипин (aCL) и лупусният антикоагулант (LA) са едни от най-често използваните за

доказване на APS при лупусно болните. Анализираните данни от публикации в Medline в периода 1966-1989 г. с повече от 1000 болни от лупус [10] показват че средно при 34% от пациентите има положителен LA и при 44% – aCL, като е налице силна корелационна зависимост между двата показателя. На този етап няма сигурни данни за връзка между клиничните изяви и антителата, но наличието на някое от тях е свързано с по-висока честота на различните тромботични усложнения, докато при серонегативните пациенти тромбозите са по-редки. Кортикостероидната терапия има супресивен ефект върху LA и в по-малка степен върху aCL.

По-късни проучвания показват че 20% от лупусно болните имат IgG aCL, а 10% – IgM aCL и най-често наличието на антитела се асоциира с артрит, malar rash, язви в устата, треска, тромбоцитопения. В същото време при пациентите с високи титри на aCL по-често се наблюдават тромбози (в 30% от случаите срещу 9% от болните без антитела), а при жените с високи нива на aCL са по-чести спонтанните аборти [11]. W. Egner подчертава че IgG aCL са рисков фактор за тромбоза при болните от лупус, но има и болни с това заболяване, при които въпреки тяхната липса също може да се наблюдава тромбоза [12].

Венозни тромбози и белодробен тромбоемболизъм и APS при лупусно болни

APS при ДВТ/БТЕ най-често е първичен (PAPS). Вторичният APS (SAPS) е най-чест при болни от SLE, но венозни тромбози (ВТ) и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) се установяват при лупусно болни и при липса на антитела. Счита се, че LA е най-силният рисков фактор за ВТ при болните от SLE като odds ratio е 6,6 [13]. Метаанализът на D.G. Wahl и сътр. [14] показва odds ratio 5,6 за LA и 2,2 за aCL. В голямото проучване Euro-Lupus study [15] в продължение на 10-годишен период са регистрирани множество тромботични инциденти, а 26,5% от смъртните случаи се дължат на тях. Според LUMINA Study [16] 9% от болните със системен лупус имат поне един епизод на ВТ. Венозните тромбози са независимо асоциирани с LA и с други рискови фактори за тромбоза като тютюнопушене, възраст, активност на болестта и прием на кортикостероиди.

По данни на R. Cervera и сътр. [17] най-честият клиничен симптом при APS е ВТ (38,9%), като в следващия 5-годишен период този процент е 2,1% [18], а след още 5 години – 2,7% [19]. БТЕ съответно се отбелязва при 14,1%; 2,1% и 1,7% от пациентите, като не се намират съществени различия между групите на PAPS и SAPS.

У нас първото съобщение за LA (12,5% позитивни) и aCL (60% позитивни) при 54 болни от СЛЕ е направено от Е. Спасова и сътр. през 1990 г. [20], като най-честите клинични белези за APS са ВТ, акушерската патология, неврологичната симптоматика, асептичните костни некрози, тромбоцитопенията, белодробната хипертония и фалшиво положителният VDRL. Ние установихме клинични данни за ВТ при 3,3% от болните с APS/SLE [21].

Проблемна бременност

През 1985 г. G. J. Derue и сътр. [22] изследват ретроспективно 33 пациенти със SLE, които имат 1 или повече спонтанни аборти или интраутеринна загуба на плода и установяват асоциация между aCL и загубата на плода. K. C. Kalunian и сътр. намират aCL при 42,4% от болните със СЛЕ [23]. Антителата се асоциират с тромбоза, загуба на плода и тромбоцитопения. Спонтанни аборти са установени при 11% от позитивните за aCL болни със SLE, докато само 4% от жените без спонтанни аборти и лупуса имат антитела [24]. По данни на J. L.Vianna и сътр. [25] 22% от жените с това заболяване имат спонтанни аборти, като процентът на положителните aCL при тях е значително по-висок (54%) в сравнение с болните без данни за спонтанни аборти [18%].

Обратно – A. Ghirardello и сътр. [26] не намират разлика между титрите на aCL и LA, от една страна, и клиничните данни за загуба на плода, преждевременно раждане и прееклампсия при позитивни и негативни за антителата болни от лупус. Подобни са и данните на P.E. Georgiou и сътр. [27] – положителни aCL при 17% от бременните с лупус, но без връзка между изхода на бременността при майки със SLE и позитивни aCL, DNA, Ro и La антитела, въпреки че при лупусно болните по-често се наблюдава проблемна бременност в сравнение със здравите жени. Родените бебета нямат клинични отклонения, както и наличие на патоло-

гични антитела. H. C. Nossent и T. J. Swaak [28] също не намират връзка между aPL и загубата на плода. Различията в данните между отделните автори се обясняват с приложението на подходяща терапия (кортикостероиди, аспирин, хепарин) по време на бременността.

Наше проучване от 2004 г. [29] показва, че 34% от жените със SLE имат данни за спонтанни аборти. Средните стойности на IgG aCL са по-високи при пациентките със спонтанни аборти в сравнение с тези при болните без спонтанни аборти. Трябва да подчертаем, че част от пациентките с APS и спонтанни аборти са имали поне една успешна бременност. Тези данни налагат прецизиране на планирането на бременността и грижите за износване на плода при пациентките със SLE и данни за APS.

Неврологични прояви

E. N. Harris и сътр. [30, 31] описват за пръв път 15 пациенти със SLE, част от които имат мозъчен инсулт и високи aCL и/или LA, и/или позитивна VDRL и изказват хипотезата, че тези антитела причиняват увреда на мозъчните съдове и вероятно участват в патогенетичните механизми, лежащи в основата на заболяването. A. Tincani и сътр. [32] установяват, че при болни с лупус с позитивни aCL по-често се намира мозъчен инсулт. По-късни проучвания потвърждават наблюдението, че при SLE/APS честотата на инсултите е честа – 21,4% [33]. Освен това тези пациенти имат по-чести вегетации на митралната клапа и клапна регургитация, отколкото болните с липса на антитела, което води и до по-честото емболизиране на мозъчните съдове и исхемичен инсулт [34]. При SLE е описана и острата исхемична енцефалопатия (чувство на объркаост, дезориентираност, асиметрична квадрипареза, хиперрефлексия и билатерален плантарен отговор при изследване), придружена от aPL [35]. M. T. Herrranz и сътр. [36] потвърждават, че лупусно болните с високи и средно високи нива на aCL и особено на IgG aCL, имат по-често инсулти, предполагайки тяхната роля в етиопатогенезата на лупусната епилепсия. H. H. Liou и сътр [37] потвърждават връзката между aCL и епилепсията при SLE. A. Sabet и сътр. [38] намират, че епилепсията и инсултът са по-чести при SLE с aPL, като изтъкват, че тези анти-

тела повишават тромботичния риск както и нетромботичните мозъчни увреди. Изтъква се и ролята на антиепилептичните лекарства в позитивирането на ANA и aPL [39]. По-високият SLEDAI (SLE Disease Activity Index), положителните aCL и Sm антитела увеличават риска от епилептични припадъци при болните [40, 41].

Според някои автори няма връзка между лупусната мигрена и aPL [42], но други установяват връзка между aCL и хроничното лупусно главоболие, но не и частичното главоболие или мигрената [43].

При болни със SLE и aCL има нарушение в паметта [44]. LA-позитивните пациенти имат 2-3 пъти по-често когнитивни нарушения от LA-негативните. Променена е вербалната памет, когнитивната флексибилност и психомоторната бързина, което според някои автори се дължи на микротромбоза или васкулопатия, свързани с LA [45]. Проучванията на J. G. Hanly и сътр. [46] установяват, че персистиращите IgG aCL са свързани с редукция на психомоторната скорост, а болните с персистиращи IgA aCL имат по-големи проблеми в когнитивните функции. При това не винаги има увеличение на анти-DNA антителата, което определя важната роля на aPL в етиологията на тези клинични прояви.

R. Cervera и сътр. [47] обсъждат клиничните, рентгенологични и имунологични находки при 50 болни с хорея и APS и установяват че 58% имат SLE, 12% – лупус-подобен синдром, и 30% – PAPS. При болни със SLE и трансверзален миелит aPL са повисоки [9]. При такива пациенти са намирани и положителни VDRL и LA [48], като авторите считат, че е налице връзка между тази неврологична проява на лупуса и антителата. Подобно мнение изказват и други автори [49].

Описани са и няколко случая на SLE с високи aCL и LA с придружаваща сензоневрална загуба на слуха, при които се препоръчва антикоагулантна терапия [50]. Описан е единичен случай на болен от SLE/APS и монолатерална окуларна невропатия, което авторите обясняват с тромбоза на цилиарната васкулатура [51].

Според направените в България проучвания [52] невропсихичните прояви при положителни за LA лупусно болни са: мозъчносъдови инциденти 36%, епилепсия – 32%, засягане на че-

репномозъчни нерви – 11%, главоболие – 57%, когнитивни нарушения – 68%.

Прегледът на тези статии показва, че има значителна връзка между наличието на aPL и засягането на нервната система при болните от лупус, което е в подкрепа на становището, че оклузивната васкулопатия може би е основният механизъм за невропсихиатричния лупус.

Кожни прояви при APS/SLE

Livedo reticularis – това е може би най-честата кожна проява на APS/SLE. C Weinstein и сътр. [53] установяват този симптом при 38/78 болни със SLE – 4 в тежка форма, 11 – средно тежка и 23 – лека. Намерена е статистически значима зависимост между повишените aCL и по-тежките симптоми на болестта. По-късно H. Englert и сътр. намират положителни aCL при болни с livedo reticularis и SLE в още по-голям процент от случаите – 81% [54]. Нещо повече, при тези пациенти те отбелязват и по-висока честота на тромбозите и тромбоцитопенията. В едно от първите многоцентрови проучвания [55] livedo reticularis се доказва при 20% от пациентите, в друго – при 36% [17], а според трети – при 70% от тези болни [56]. **Livedo racemoza** се доказва при 17,5% от тези болни [57].

Феномен на Raynaud (RP) – проучванията за връзката между този синдром и APS/SLE са малко и са противоречиви. M. Vayssairat и сътр. [58] установяват значимо по-високи нива на IgG aCL при пациентите с RP в сравнение със здравите и особено при болните с колагенози, а M. Knapik-Kordecka и сътр. [59] при 41% от болните доказват RF и позитивни aCL. O. Bongard и сътр. [60] демонстрират връзка между aCL и промените в нокътната капиляроскопия при болни със SLE, но не намират връзка между aCL и RP. D. Caccavo и сътр. [61], въпреки че установяват aCL при 43% от болните с APS/SLE и RP, не установяват статистически значими различия в концентрацията на антителата между болните с RP високи антитела и тези с по-ниски стойности. Според наши данни [62] IgG aCL и IgM aCL са значително по-високи при болни с RP и автоимунна ревматологична болест (лупус, склеродермия), отколкото антителата при болни с изолиран RP.

Кожни язви и гангрена – кожни язви са намерени при 39% от болните със SLE и LA, докато при болните без LA този процент е 24% [63]. Счита се, че кожните язви са много чести при болни от SLE и положителни aCL [64, 65], но трябва да подчертаем, че при лупусно болните, aPL много често присъстват в серума едновременно с други патогенетични фактори като криоглобулинемия, антиендотелни антитела или хепатитни вируси.

Хематологични прояви при APS/SLE

Основните хематологични нарушения при APS/SLE са хемолитичната анемия, неутропенията и тромбоцитопенията. M. Deleze и сътр. [66] и D. Alarcon-Segovia [67] за пръв път обръщат внимание на факта, че при лупусно болни с aCL често се установяват хемолитична анемия и тромбоцитопения, които те обясняват с това, че антителата реагират с клетъчната стена на еритроцитите или тромбоцитите и причиняват деструкцията им по следния начин: чрез активиране на комплемента или чрез рецептор-медиираното унищожаване от клетките на моноцит-макрофагната система. По подобен механизъм се осъществява и неутропенията при тези болни. Проучванията на R. Font и сътр. [68] показват че IgG aCL корелират с тромбоза и тромбоцитопения, а IgM aCL – с хемолитичната анемия и неутропенията в тези случаи. При изследването на 1000 болни с APS/SLE също се подчертава, че по-често се наблюдават тромбоцитопения и левкоцитопения [17]. Левкопения се установява при 38% от болните с APS/SLE и само при 2% от болните с PAPS, което предполага, че при лупуса причина за левкопенията са и други фактори като напр. наличие на лимфоцитотоксични антитела [17]. В края на 10-годишен период на наблюдение на болни с APS се установява, че левкопенията се намира при 14,4%, а автоимунната хемолитична анемия – при 15,9% от лупуно болните [19].

Според J. L. Vianna и сътр. [55] хемолитичната анемия и неутропенията са честа находка при лупусно болните с APS, като aCL са главно от клас IgG. I. Marai и сътр. [69] установяват при лупусно болните с APS по-висока честота на хемолитичната анемия, но считат, че между болните с първичен и вторичен APS няма различия в клиничното протичане и имунологичната наход-

ка. Според J. Nojima и сътр. [70] активацията на тромбоцитите, индуцирана от комбинирания ефект на LA и IgG aCL е в основата на тромбозите и тромбоцитопенията при лупусно болни. S.I.G Kokori и сътр. изследват 41 пациенти със SLE и автоимунна хемолитична анемия и установяват значима корелация с IgG aCL, тромбоцитопенията и тромбозите [71]. Тежко протичащата хемолитична анемия при лупусно болни корелира с високи нива на aCL [72]. Интерес представлява и синдромът на Evans (хемолитична анемия и тромбоцитопения), който се установява при 5% от болните със SLE и се асоциира с високи aCL [9]. Тромботичната тромбоцитопенична пурпура (TTP) е рядък хематологичен синдром, дължащ се на оклузивна микроангиопатия. Много от клиничните и лабораторни белези на TTP и SLE са общи, а TTP може да се открие при болни със SLE и обратно. Позитивни aCL са намерени при 40% от болните със SLE и TTP, а LA – при 15% [73].

Сърдечно-съдови прояви при APS/SLE

Валвулопатии – увреждането на сърдечните клапи са един от най-честите клинични изяви на APS. С използването на ехографските техники такива нарушения, като задебеляване, стеноза, регургитация и вегетация, са установени и при пациенти със SLE, особено след въвеждането на кортикостероидната и на друга имуносупресивна терапия, която удължи живота на болните. Връзката между тези увреждания и aPL се обсъжда от много автори [74, 75, 76, 77], докато други отхвърлят тази асоциация [78, 79]. Метаанализът на 13 публикации върху валвулопатиите при SLE показва, че 48% от aPL позитивните болни са имали увреждане на сърдечния клапен апарат, докато само 21% от aPL негативните пациенти са имали такива увреждания [80]. Ехографски най-често се установява задебеляване на митралната клапа, последвана от аортната клапа. Митрална регургитация се намира при 26% от болните със SLE/APS, а аортна – при 10%. Стенозите на митралната и аортната клапа са редки и обикновено са свързани с клапната регургитация. Засягането на десните клапи е по-рядко. В много случаи са засегнати няколко клапи [81].

Ендокардитът на Libman-Sacks също се свързва с наличието на aPL [74, 75, 76, 77]. Патогенетичният механизъм, по който aPL

увреждат клапния апарат, се дължи на отлагането на имунни комплекси, съставени от aPL и комплемент в субендотелния слой на клапите, локална възпалителна реакция и последваща клапна деформация. Този предполагаем механизъм се потвърждава косвено и от доброто повлияване на клапния апарат след кортизонова терапия [80]. Тромбообразуването вероятно не е водещ механизъм в тези случаи.

По отношение на валвулопатиите, свързани с APS/SLE, е много важно да се направи диференциална диагноза с ревматизма и с инфекциозния ендокардит. В тези случаи в съображение идват потежката клинична симптоматика, високата температура, левкоцитозата, високите стойности на CRP, положителната хемокултура, характерният ехографски образ, наблюдавани при инфекциозния ендокардит. Установяването на aPL потвърждава засягането на клапите по типа на ендокардита на Libman-Sacks, докато анамнезата за засягане на ставния апарат, установяването на положителен титър AST ще потвърдят диагнозата ревмокардит.

Миокарден инфаркт – APS се характеризира с висок риск от развитие на миокарден инфаркт и инсулт. Има множество статии, в които се обсъжда връзката между aPL и развитието на инфаркт при болни от лупус. В LUMINA Study наличието на позитивни антитела се свързва с 4 пъти по-висок кардиоваскуларен риск за период от 6 години при тези болни [83]. Наличието на тези антитела е също асоциирано с 4-кратно увеличение на риска от поява на инфаркт и инсулт при 182 жени с лупус, проследени за 8,3 г., както и с двукратно повишена смъртност при тези болни [83, 84]. Важен фактор в развитието на сърдечно-съдовите усложнения при лупуса е атеросклерозата. Метаанализът на голям брой публикации показва, че APS може да е маркер за субклинично протичаща атеросклероза и ендотелна увреда в тези случаи [85]. Миокардният инфаркт се установява при 3,8% от болните с APS/SLE, а при тези с първичен APS – 1,2% [19]. Според Euro-Phospholipid Project миокардният инфаркт е една от най-честите причини за смърт при болните с APS – в 18,9% от случаите, като няма разлика между болните с PAPS и тези с лупус, приложената терапия, имуносупресивното или антикоагулантно лечение [18].

Литература

1. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. Proc Soc Exp Biol Med 1941; 41: 484-6.
2. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false positive serologic tests for syphilis: presentation of five cases. Ann Intern Med 1952; 37:559-65.
3. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. Prog Hemostas Thromb 1972;1:75-95.
4. Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of lupus anticoagulant. J Clin Invest 1980;66:397-405.
5. Alarcón-Segovia D, Osmundson PJ. Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 1965;62:907-19.
6. Alarcón-Segovia D. Infarction and circulating anticoagulant. Lancet 1967;2:43-4.
7. Soulier JP, Boffa MC. Avortements á repetition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine. Nouv Presse Med 1980;9:859-64.
8. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. Clin Exp Rheumatol 1985;3: 285-6.
9. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria A, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in SLE: a prospective analysis of 500 consective patients. Medicine (Baltimore) 1989; 68: 353-65.
10. Love PE, Santoro SA. Anti-phospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE disorders: prevalence and clinical significance. Ann Intern Med 1990; 112: 682-98.
11. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. Medicine (Baltimore). 1999; 72:113-124.
12. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. J Clin Pathol 2000; 53: 424-432.
13. Horbach DA, Oort EV, Donders RCJM, et al. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost 1996;76:916-924.
14. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, et al. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus-a meta-analysis. Lupus. 1997;6:467- 473.
15. Cervera R, Barca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". Autoimmun Rev 2006;5:180-186.
16. Calvo-Alen J, Toloza SM, Fernandez M. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity,

lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. Arthritis Rheum 2005;52:2060 -2068.
17. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patherns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Arthr Rheum 2002; 46: 1019-1027.
18. Cervera R, Khamashta M, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients Ann Rheum Dis doi: 10.1136/ard.2008.093179.
19. Cervera R, Serano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients Ann Rheum Dis doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.
20. Спасова Е, Цветкова Т, Леджев И, Терзиева Д. Антифосфолипиден синдром при болни от системен Lupus erythematodes и при техни първостепенни родственици. Вътр бол 1990; 29: 96-99.
21. Бояновски Б, Русева М, Добрева Г и сътр. Антифосфолипиден синдром, фактор V Leiden и активност на протеин С като причина за тромбози при пациенти със системен Lupus erythematosus. Ревматология 2000; 8: 30-33.
22. Derue GJ, Englert HJ, Harris EN, et al. Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. J Obstetr Gynaecol 1985; 5: 207-209.
23. Kalunian KC, Middlekauff HR, Sayre J, et al. Clinical significance of a single test for anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 1988; 85: 602-608.
24. Swadzba J, De Clerk LS, Stevens WJ, et al. Anticardiolipin, anti-beta 2 glycoprotein I, antiprotrombin antibodies and lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus with history of thrombosis. J Rheumatol 1997; 24: 1710-1715.
25. Vianna JL, Haga HJ, Tripathi P, et al. Reassesing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1992; 51: 160-161.
26. Ghirardello A, Doria A, Ruffatti A, et al. Antiphospholipid antibodies (aPL) in systemic lupus erythematosus. Are they specific tools for the diagnosis of aPL syndrome? Ann Rheum Dis 1994; 53: 140-142.
27. Georgiou PE, Politi EN, Katsimiri P, et al. Outcome of lupus pregnancy. A control study. Rheumatology 2000; 39: 1014-1019.
28. Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. J Rheumatol 1990;17: 771-6.
29. Николов К, Николова М, Рашков Р, Балева М. Хабитуални аборти и антифосфолипиден синдром при болни със системен лупус еритематозус. Ревматология 2004; 12: 43-45.

30. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983; ii:1211-1214.
31. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, et al. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. Clin Exp Rheumatol 1984; 2 :47-51.
32. Tincani A, Meroni PL, Brucato A, et al. Anti-phospholipid and anti-mitochondrial type M5 antibodies in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1985;3: 321-6.
33. Freire PV, Watanabe E, Rocha dos Santos N, et al. Distinct antibody profile: a clue to primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus? Clin Rheumatol 2014; 33: 349-353.
34. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. Lancet 1990;335:1541-4.
35. Briley DP, Coull BM, Goodnight SH Jr. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989; 25: 221-7.
36. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1994; 37: 568-71.
37. Liou HH, Wang CR, Chen CJ, et al. Elevated levels of anticardiolipin antibodies and epilepsy in lupus patients. Lupus 1996; 5: 307-12.
38. Sabet A, Sibbitt WL Jr, Stidley CA, et al. Neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus. Stroke 1998; 29: 2254-60.
39. Jain KK. Systemic lupus erythematosus (SLE)-like syndromes associated with carbamazepine therapy. Drug Saf 1991;6: 350-60.
40. Монов С. Невропсихични прояви при пациенти с лупусни гломерулонефрити – клинични особености. Нефрология, диализа и трансплантация 2005; 11: 41-45.
41. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerger B. Factors of diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. Neurology 2005; 64: 2102-2107.
42. Montalban J, Cervera R, Font J, et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. Neurology 1992; 42: 681-2.
43. Sanna G, Cuadrado MJ, Nurchis P, et al. Prevalence of headache and relationship with the presence of antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 2000;15: P177 (A75).
44. Hanly JG, Walsh NM, Fisk JD, et al. Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol 1993; 32: 291-6.

45. Denburg SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. J Int Neuropsychol Soc 1997;3:377-86.
46. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999; 42:728-34.
47. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. Medicine (Baltimore) 1997; 76: 203-12.
48. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, et al. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies.J Rheumatol 1990; 7117:34-7.
49. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, De Horatius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. Ann Rheum Dis 2000;59:120-4.
50. Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1998;25:589-92.
51. Giorgi D, Gabrieli CB, Bonomo L. The clinical-ophthalmological spectrum of antiphospholipid syndrome. Ocular Immunol Inflamm 1998;6:269-73.
52. Монов С, Рашков Р, Алтънкова И, Балева М, Монова Д. Лупусен антикоагулант и други антифосфолипидни антитела при пациенти с невролупус. Ревматология 2005; 13: 74-78.
53. Weinstein C, Miller M H, Axtens R, et al. Livedo reticularis associated with increased titres of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol 1987; 123: 596-600.
54. Englert HJ, Loizou S, Derue GGM, et al. Clinical and immunologic features of livedo reticularis in lupus: a case control study. Am J Med 1989; 87: 408-10.
55. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicentre study of 114 patients. Am J Med 1994; 96: 3-9.
56. Asherson RA, Mayou SC, Merry P, et al. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. Br J Dermatol 1989;120:215-21.
57. Francès C, Niang S, Laffitte E, et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. Arthritis Rheum 2005; 52: 1785-1793.
58. Vayssairat M, Abuaf N, Baudot N, et al. Abnormal IgG cardiolipin antibody titers in patients with Raynaud's phenomenon and/or related disorders: prevalence and clinical significance. J Am Acad Dermatol 1998;38:555-8.

59. Knapik-Kordecka M, Wysokinski WE. Clinical spectrum of Raynaud's phenomenon in patients referred to vascular clinic. Cardiovasc Surg 2000;8:457-62.
60. Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, De Moerloose P. Association of cardiolipin antibodies and abnormal nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1995;4:142-4.
61. Caccavo D, Del Porto F, Garzia P, et al. Raynaud's phenomenon and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: is there an association? Ann Rheum Dis 2003;62:1003-1005.
62. Балева М, Николов К. Антинуклеарни и антикардиолипинови антитела при болни със синдрома на Raynaud – белег на недиференцирана съединително тъканна болест ? Ревматология 1998; 6: 36-38.
63. Stephansson EA, Niemi KM, Jouhikainen T, et al. Lupus anticoagulant and the skin. Acta Derm Venereol (Stockh) 1991; 71: 416-422.
64. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. J Am Acad Dermatol 1997;36:970-982.
65. Eng AM. Cutaneous expressions of antiphospholipid syndromes. Semin Thromb Hemost 1994; 20:71-78.
66. Deleze M, Alarcon-Segovia D, Oria CV. Occurence of both hemolitic anemia and thrombocytopenia (Evan's syndrome) in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1988; 15: 611-615.
67. Alarcon-Segovia D. Pathogenetic potencial of antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1988; 15: 890-893.
68. Font R, Cervera R, Lopez-Soto A et al. Anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune diseases: Isotype distribution and clinical associations. Clin Rheumatol 1989; 8: 475-483.
69. Marai I, Levi Y, Godard G, Shoenfeld Y. Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease, a new antibody and correlations with clinical manifestations in Israeli population. Harefuah 2001; 140: 495-500.
70. Nojima J, Suehisa E, Kuratsune H, et al. Platelet activation induced by combined effects of anticardiolipin and lupus anticoagulant IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus – possible association with thrombotic and thrombocytopenic complications. Thromb Hemost 1999; 81: 436-441.
71. Kokori SIG, Ioannidis JPA, Voulgarelis M, et al. Autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 2000;108:198-204.
72. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. Rheumatology 2003;42:230-234.
73. Montecucco C, Longhi M, Caporali R, et al. Hematological abnormalities associated with anticardiolipin antibodies. Haematologica 1989;74:195-204.

74. Ford PM, Ford SE, Lillicrap DP. Association of lupus anticoagulant with severe valvular disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1988; 15:597-600.
75. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, et al. Cardial abonormalities in systemic lupus erythematosus. Circulation 1990; 82: 369-375.
76. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. Lancet 1990; 335: 1541-1544.
77. Cervera R, Font J, Pare C, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. Ann Rheum Dis 1992; 51: 156-159.
78. Metz D, Jolly D, Graciet-Richard J, et al. Prevalence of valvular involvement in systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid syndrome: a matched study. Circulation 1994; 85: 129-136.
79. Roldan CA, Shivery BK, Lau CC, et al. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1127-1134.
80. Nesher G, Ilani J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features and treatment. Semin Arthritis Rheum 1997; 27: 27-35.
81. Cervera R. Recent advances in antiphospholipid antibody-related valvulopathies. J Autoimmunity 2000; 15: 123-125.
82. Toloza SM, Uribe AG, McGwin Jr. G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. Arthritis Rheum 2004;5012:3947-57.
83. Gustafsson J, Gunnarsson I, Borjesson O, et al. Predictors of the first cardiovascular eventinpatients with systemic lupus erythematosus – a prospective cohort study.Arthritis Res Ther 2009;116:R186.
84. Gustafsson J, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. Arthritis Res Ther 2012;142:R465.
85. Ambrosino P, Lupoli R, DiMinno A, et al. Markers of cardiovascular risk in patients with antiphospholipid syndrome: meta-analysis of literatute studies. Ann Med. 2014;46:693-72.

АНТИФОСФОЛИПИДНИ АНТИТЕЛА ПРИ БОЛНИ С ДРУГИ АВТОИМУННИ РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Милена Николова-Влахова и Марта Балева

В края на 80-те и началото на 90-те години на миналия век се появяват редица статии, в които се проследява участието на антифосфолипидните антитела (aPL), антикардиолипинови (aCL) и лупусен антикоагулант (LA) при болни с различни автоимунни ревматични заболявания, главно ревматоиден артрит (RA). В тях освен честотата и концентрацията им се обсъжда и въпросът за връзката с проявите на антифосфолипиден синдром (APS) при тези болести.

Ревматоиден артрит

Едни от първите проучвания са на J. G. Fort и сътр. [1] и на A. Keane и сътр. [2] през 1987 г. Според J. G. Fort и сътр. [1] при 33% от болните с RA aCL са повишени и е налице корелация със спонтанните аборти и положителните ANA, а според A. Keane и сътр. [2] – aCL са повишени при 49% от болните и има асоциация с мъжкия пол, извънставните прояви на болестта, CRP и RF, но няма връзка с тромботичните усложнения. R. R. C. Buchanan и сътр. [3] намират aCL в по-ниска честота при болни с RA – 13% и без връзка с данни за APS. Според A. J. de Brum-Fernandez и сътр. [4] честотата на aCL при болни с RA е 16,48%, но без връзка със симптомите на APS. Такава връзка има със системността на болестта и положителните ANA. R. Jacobs и сътр. [5] доказват aCL предимно от клас IgM при 58% от болните с RA, но не намират връзка с CRP, RF, ANA.

През 1994 г. P. Wolf и сътр. [6] доказват aCL в серума на 32% от болните с RA и установяват връзка между антителата и ревматоидните нодули, но не и с данни за тромбоза. P. A. Merkel и сътр. през 1996 г. [7] доказват aCL при 15,76% от пациентите с RA, а на следващата година H. F. Buttgereit и сътр. установяват, че IgM aCL кореспондират с активността на SLE и RA [8]. За раз-

лика от тях R. Jeleniewicz и сътр. не доказват корелация между aPL и маркерите за активност на болестта и IgM RF, но установяват висока честота на положителните антитела, както следва: aCL – 20,6%; aB2GPI – 12,4%; LA – 1%; IgG aCL в нисък и среден титър – 12, 5%, а IgM aCL – 11,3% [9]. Позитивните aB2GPI са само от клас IgM. Намерена е корелация между анти-CCP и aPL. I. Palomo и сътр. [10] доказват aCL при 8,3%; aB2GPI – при 7,2%, антителата срещу протромбин (aPT) – при 7,2% от болните с RA, но без връзка с проявите на APS или симптомите и активността на RA.

В серия статии B. Seriolo и сътр. [11, 12, 13, 14, 15] изучават връзката между RA, APS и други биохимични и генетични маркери. В първата статия през 1992 г. [11] авторите намират aCL в 36% от серумите на болни от RA, като преобладават антителата от клас IgG в ниски и средно високи стойности, но без връзка с клиничните прояви на APS. Болните с позитивни aCL по-често имат ANA, von Willebrand фактор, CRP и повишена концентрация на фибриногена. Според тях тези корелации показват васкуларна увреда и повишена активност на болестта. През 1995 г. същата група автори [12] доказват, че корелационните зависимости, наблюдавани при позитивните за aCL болни с RA и по-честите тромботични инциденти и високите нива на Lp(a) може би се дължат на наличието на aCL като рисков фактор, но също може и да корелират с повишения атерогенен риск, обусловен от Lp(a). В тази насока интерес представляват проучванията на M. B. Lazarevic и сътр. [16], които установяват, че при болни с RA има антитела срещу HDL и LDL. Нещо повече – болните с анти-LDL антитела имат намалени нива на холестерола във всички фракции, докато триглицеридите са повишени, което според тях означава, че дислипопротеинемията в тези случаи има автоимунен произход.

През 1999 г. колективът на B. Seriolo и сътр. [13] установява корелация между позитивните aCL, ниските нива на protein S и тромботичните усложнения при жени с RA. Интересни са проучванията, показващи че болните жени с aCL (+) имат по-високи нива на 17-бета естрадиол (17-BE) от aCL (–), като тази зависимост е още по-добре набелязана при жените преди менструалния цикъл. Нещо повече – при aCL (+) има корелация между 17-BE, ESR, CRP

и концентрацията на фибриногена [14]. През 2001 г. тези автори доказват, че aCL (+) болни с RA и придружаващи тромбози имат по-високи нива на плазмения хомоцистеин [15]. Всички тези проучвания показват, че при RA повишеният риск от тромбообразуване, както и повишеният атерогенен и кардио-васкуларен риск са обусловени от множество фактори: генетични (protein S, von Willebrand фактор), имунологични (aCL), биохимични (хомоцистеин, липопротеини, фибриноген, CRP), хормонални (17-BE). Несъмнено терапията, прилагана при тези болни (кортикостероиди, метотрексат), още повече улеснява тези процеси.

През 2000 г. O. Vittecoq и сътр. [17] включват в изследването и антителата срещу бета-2-гликопротеин I (aB2GPI) и установяват, че при средно тежка форма на RA aCL са положителни при 7% от болните, но в ниски титри и корелират само с концентрацията на CRP, но не и с определен клиничен симптом. aB2GPI не са установени при нито един пациент. През 2002 г. екипът на J. T. Cvetkovic и сътр. [18] разширява изследването на aCL с включването на антитела срещу copper-oxidized low density lipoprotein (oxLDL) и malondialdehyde-modified low density lipoprotein (MDA-LDL) и доказва, че и трите антитела са свързани с повишен кардиоваскуларен риск при пациентите с RA. При 10% от болните с RA, но без данни за APS други автори [19] също установяват антитела срещу oxLDL. Освен това те намират позитивни IgG aCL в ниски и средно високи титри при 21%, IgM aCL – при 1%, а IgG + IgM aB2GPI – при 4% и дискутират възможността антителата да са свързани с по-висок риск от тромбоза и атеросклероза при тези пациенти.

Проучванията върху aB2GPI при RA са малко [9, 17, 20]. В своята статия A. Ambrozic и сътр. [20] обръщат внимание на факта, че от голямо значение е разграничаването на aCL зависими от B2GPI, от независимите aCL. Авторите подчертават, че както aB2GPI, така и зависимите и независимите от B2GPI антитела срещу кардиолипин при болни от RA са по-високи от тези при контролната група, но сигнификантни са различията само по отношение на aB2GPI. Честотата на никое от антителата не се различава между групите на RF (+) и RF (–) болни. От друга страна, независимите от B2GPI антитела срещу кардиолипин вероятно не са свързани с проявите на APS, за разлика от другите две антитела.

Различията между отделните автори, изследващи aCL се дължат според A. Ambrozic и сътр. [20] главно на методични причини.

Корелацията на данните от определянето на aPL с клиничните данни за APS, както и с други симптоми при болни с RA са представени на табл.1. Видно е, че корелацията с класическите симптоми за APS е рядка [1, 13, 15], но се установяват зависимости с други биохимични показатели, показващи активност на болестния процес (CRP, анти-CCP, RF, ANA, СУЕ), фактори, свързани с променена коагулация (von Willebrand protein, fibrinogen, protein S, хомоцистеин), както и с някои извънставни прояви на болестта. Това налага преосмисляне на участието на aPL в троомбообразуването и насочване на вниманието към значението на тези фактори за формирането на възпалителните процеси при това заболяване с последващи извънставни усложнения.

Таблица 1. aPL с клиничните данни за APS при болни с RA

Заболяване	**Корелация с APS**	**Корелация с други симптоми**
RA [1]	спонтанни аборти	ANA (+)
RA [2]	не	мъже, извънставни прояви, RF, CRP
RA [3]	не	не
RA [7]	не	хемолитична анемия, тест за сифилис RA [4]
	не	системност, ANA
RA [8]	не	IgM aCL с активността
RA [9]	не	анти-CCP
RA [5]	не	не
RA [11]	не	aCL, ANA, von Willebrand, фибриноген
RA [13]	да	ниски нива на protein S
RA [14]	ND	17-BE, ESR, CRP, фибриноген
RA [15]	да	високи нива на хомоцистеин
RA [17]	не	CRP
RA [6]	не	ревматоидни нодули

Дермато-/полимиозит

Публикациите за връзка на дермато-/полимиозита (DM/PM) с APS са малко и в повечето случаи се обсъжда въпросът за нали-

чието на припокриващи синдроми. Върху по-голям брой болни е публикацията на P. A. Merkel и сътр. [7], които доказват aCL при 8,3% от тях. Y. Sherer и сътр. [21] през 2000 г., след 8-годишен период на наблюдение в ревматологична клиника в Израел, описват следните комбинации: 3 болни с APS и DM/PM, 1 болен с APS, PM и трансверзален миелит, 1 болен с APS/APS и белодробна тромбоемболия, 1 болен с APS/PM с повтарящи се аборти, инсулт, ливедо и митрална регургитация. Освен това двамата болни с PM имат и SLE. Авторите обсъждат вероятността за съществуването на нов, неописан до този момент overlap syndrome.

През 2004 г. A. Ponyi и сътр. [22] описват друг overlap syndrome – RA, PM, APS, антисинтетазни антитела, а A. Mori и сътр. [23] – болен с PM, aB2GPI и трансверзален миелит. F.H.C. de Souza и сътр. [24] докладват 2 пациенти – единия с PM, а другия с DM, при които освен aCL при единия и LA – при другия, са налице и дълбоки венозни тромбози на долните крайници.

Склеродермия

Данните за честотата на aPL при болните със системна склероза (SSc) варират от 0 до 68% [7, 25, 26, 27, 28]. Някои автори свързват aCL с по-лоша прогноза на SSc [29], други намират връзка между белодробната хипертония и aB2GPI при тези болни [30], както и между aCL, белодробната хипертония и von Willebrand фактора [28], което според авторите е свързано с ендотелна увреда. Проучвания от 2009 г. показват, че aB2GPI са свързани с увреждането на съдовете и последващата загуба на пръсти и са независим фактор за смъртността при болни от склеродермия, при това тази асоциация не е свързана с антицентромерните антитела [31]. Нещо повече – aB2GPI корелират и с ехокардиографските данни за пулмонална хипертония в тези случаи [31]. A. Passaleva и сътр. [32] при болни с лимитирана кожна форма на болестта намират корелация само между aCL и RF и предполагат, че съдовата увреда в тези случаи се дължи предимно на циркулиращите имунни комплекси и ANA. При генерализирана морфея aCL и LA са доминиращите антитела [33]. Други автори не намират зависимост между aCL и/или aB2GPI и определен клиничен симптом [34]. A. L. Herrick и сътр. [35] доказват,

че връзка с исхемичните прояви на крайниците имат не aCL а анти-центромерните и анти-Scl-70 антителата.

Вероятно при склеродермията aPL не са преките участници в тромбообразуването и васкуларната увреда. Възможно е тези антитела да се свързват с фосфолипидите на ендотелните клетки и по този начин да намаляват освобождаването на простациклин (инхибитор на агрегирането на тромбоцитите и вазодилататор). Освен това aPL инхибират активността на протеин С и по този начин могат да повишат тромбообразуването. aB2GPI генерират протромботично състояние чрез различни механизми, напр. като модифицират функционалните свойства на тромбина и протеин С или свързвайки се с негативно заредените фосфолипиди на апоптозните или активирани клетки и така да предизвикат проинфламаторен отговор. Възможно е и те да са епифеномен на васкуларната увреда и дисфункция [31].

Синдром на Sjögren (SS)

Според различни източници aCL се позитивират при 5% до 52% от болните с първичен SS [7, 36, 37, 38] и при 82% от тези с RA и придружаващ SS [37]. R. A. Asherson и сътр. подчертават, че доминиращият изотип на aCL е IgA, но без връзка с титъра на антителата и проявите на васкулит или тромбоза [36]. Намерена е асоциация между aCL и белодробната фиброза при първичния синдром [39], както и между aCL, от една страна, и ANA и RNP от друга [38]. В сравнение с aCL и aB2GPI, LA е по-сигурен маркер за APS и инсулти или венозни тромбози при болните с първичен синдром [40]. Други автори [41] намират aCL, LA или и двете само при 14% от болните с първичен SS, докато aB2GPI е негативен при всички. В същото време aPL са позитивни при 21% от болните с вторичен синдром вследствие на SLE и при 24% от тези само със SS. Никой от пациентите с първичен SS няма данни за APS, докато 8% от болните с вторичен синдром и 9% само със SLE имат клиника за APS.

Обзорът на литературата до 2007 г. показва, че най-честите атипични антитела при първичен SS са aPL и ANCA [42], но APS или системен васкулит едновременно се срещат само в 10% от тези случаи. Описани са редки случаи на едновременно присъст-

вие на aB2GPI, SS и паркинсонова болест [43]. По-често е съчетанието между първичен SS и синдром на Raynaud, където, без да има статистически значима зависимост, нивата на IgG и IgM aCL са по-вискоки от тези при пациентите само със SS [44].

Изглежда че, въпреки че се срещат при много от болните с първичен SS, титрите на aPL са обикновено не много високи и не корелират с данните за APS, а само с хипергамаглобулинемията [45]. Проучванията на български учени показват зависимост между aCL и HLA-A2 антиген при болни с първичен синдром, но без клинични данни за APS. В същото време повишените aCL при болните със SLE и вторичен SS се асоциират с тромбоцитопения, тромбози и други прояви на APS [46].

Системни васкулити

Половината от изследваните от нас 33 болни със Sconlein-Henoch васкулит (SHV) имаха aCL и от трите класа – IgG, IgA, IgM, с преобладаване на IgA aCL – 27% [47]. Процентът на положителните aCL при болните с уртикария васкулит беше 18% [47]. Някои автори считат, че IgA aCL имат връзка с данните за левкоцитокластичен васкулит и SHV [48]. Други автори обаче отричат такава зависимост [49]. Ние изказахме предположението, че е важно проследяването в динамика на този тип автоантитела [50]. Според нас значението на aCL при SHV при липса на сигурни данни за тромбоза може да се сведе до няколко възможности: 1. Антителата са свидетели на тъканна увреда и не играят роля в патогенетичния процес. 2. Установяват се преди трмбозата. 3. Съществуват и други причини за образуването им [51].

Синдром на Raynaud

При сравняването на две групи болни: I – само със синдром на Raynaud, и II – синдром на Raynaud като симптом на друга колагеноза – лупус, склеродермия или смесена съединителнотъканна болест, не установихме разлики между двете групи по отношение на процента на положителните резултати за IgG/IgM aCL [52]. И в двете групи се установяват почти еднакъв процент болни с livedo reticularis, но само болните от втората група имат

спонтанни аборти, тромбофлебит, тромбоцитопения, инсулти или инфаркти. И в двете групи част от пациентите имат некрози или улцерации по пръстите.

Разширено проучване на други автори върху антителата срещу фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидилова киселина, както и aCL и aB2GPI при болни с лупус и синдром на Raynaud показва, че само aCL имат негативна асоциация с проявите на синдрома [53]. Този факт авторите обясняват с наличието на вазоспазъм, а не на тромбоза при тези болни. Независимо от това те предлагат лечението да включва освен вазодилататори, и антитромботична терапия поради възможната тромбоза като усложнение.

Няма сигурни данни че aCL участват в патогенезата на съдовата ендотелна увреда при болни със синдром на Raynaud. Съществува и възможността антителата да са вторичен феномен, както и да са формирани на по-ранен етап от развитието на синдрома, преди появата на класическите признаци на APS и по подобие на наличието на ANA в тези случаи може би трябва да се говори за оформянето на недиференцирана съединителнотъканна болест [52, 54].

Смесена съединителнотъканна болест

При болни със смесена съединителнотъканна болест (MCTD) A. Doria и сътр. [55] установяват следната честота на aCL: високи нива на IgG aCL при 17,8%, а ниски – при 7,1%. IgM aCL са само в ниски концентрации при 7,1%; не са намерени високи IgM aCL, както и LA и VDRL позитивни болни. aCL корелират с тромбоцитопения, но не и с други симптоми на APS. Въпреки че доказват aCL при 15% от болните с MCTD, G. R. Komatireddy и сътр. също не намират клинични симптоми за APS в тези случаи [56]. E.M. Hasegawa и сътр. [57] доказват aCL и aB2GPI в средно високи титри при 10,2% от пациентите, но също не откриват данни за APS. Такава връзка има между белодробната хипертония и aB2GPI.

В заключение: aPL се установяват с различна честота при болните с автоимунни ревматични болести. Най-чести са те при системен лупус, където най-често се доказват и клиничните беле-

зи за APS. При останалите автоимунни ревматични болести тези антитела са с по-ниска честота, от една страна, а от друга, образуването им е свързано по-вероятно с ендотелна увреда, отколкото с тромбоза. Проучванията в тази насока са най-често при боли с RA (вж. табл. 1), където те по-често се свързват с активността на болестта, отколкото с тромбообразуването. При дерматомиозит и полимиозит публикациите са по-скоро свързани с епизодични случаи на припокриване на APS с тези две болести. При склеродермията и MCTD aPL в някои случаи се свързват с ендотелната и пулмоналната увреда, но в други се отдава по-голямо значение на различните ANA в патогенезата на исхемичната увреда. От системните васкулити най-много публикации за значението на aPL има при SHV, особено от клас IgA, като причината за тяхното образуване е дискутабилна. При синдрома на Sjögren и синдрома на Raynaud е от значение дали тези два синдрома са самостоятелни или са включени в симптомокомплекса на друга автоимунна болест – главно системен лупус или склеродермия. Когато двата синдрома са част от по-голяма нозологична единица, позитивирането на aPL е по-често и по-често е свързано с проявите на APS.

Литература

1. Fort JG, Cowchock FS, Abruzzo JL, Smith JB. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. Arthr Rheum 1987; 30: 752-760.
2. Keane A, Woods R, Dowding V, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1987; 26: 346-50.
3. Buchanan RRC, Wardlaw JR, Riglar AG, et al. Antiphospholipid antibodies in connective tissue diseases: their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. J Rheumatol 1989; 16: 757-761.
4. De Brum-Fernandes Aj, Cossermelli-Messina W, Bueno C, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1989; 8: 484-8.
5. Jacobs R, Butler MG, Scott DL. Antibodies to cardiolipin and intermediate filaments: a study of autoimmunity in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1990;9:509-16.
6. Wolf P, Gretler J, Aglas F, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. Br J Dermatol 1994; 131: 48-51.

7. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, et al. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. Am J Med 1996; 101: 576-83.
8. Buttgereit F, Grünewald T, Schüler-Maué W, et al. Value of anticardiolipin antibodies for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. Clin Rheumatol 1997;16:562-9.
9. Jeleniewicz R, Majdan M, Targońska-Stępniak B, Dryglewska M. Prevalence of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients and relationship with disease activity. Pol Arch Med Wewn 2012; 122: 480-486.
10. Palomo I, Pinochet C, Alarcón M, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in Chilean patients with rheumatoid arthritis. J Clin Lab Anal 2006; 20: 190-194.
11. Seriolo B, Cutolo M, Fasciolo D, et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1992; 52: 1100.
12. Seriolo B, Accardo S, Fasciolo D, et al. Lipoprotein (a) and anticardiolipin antibodies as a risk factor for vascular disease in rheumatoid arthritis. Thromb Haemost 1995; 74: 799-800.
13. Seriolo B, Accardo S, Garnero A, et al. Anticardiolipin antibodies, free protein S levels and thrombosis: a survey in a selected population of rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 1999; 38: 675-678.
14. Seriolo B, Cutolo M, A. Garnero A, Accardo S. Relationships between serum 17 β-oestradiol and anticardiolipin antibody concentrations in female patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 1999; 38: 1159-1161.
15. Seriolo B, Fasciolo D, Sulli A, Cutolo M. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationship with thrombotic events. Clin exp Rheumatol 2001; 19: 561-564.
16. Lazarevic MB, Vitic J, Myones BL, et al. Antilipoprotein antibodies in rheumatoid arthritis. Semin Arthr Rheum 1993; 22: 385-391.
17. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K, et al. Prospective evaluation of the frequency and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic and anticardiolipin antibodies in community cases of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000; 39: 481-489.
18. Cvetkovic JT, Wallberg-Jonsson S, Ahmed E, et al. Increased levels of autoantibodies against copper-oxidized low density lipoprotein, malondialdehyde-modified low density lipoprotein and cardiolipin in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2002;41:988-995.
19. Sherer Y, Gerli R, Vaudo G, et al. Prevalence of antilipoprotein and antioxidased low-density lipoprotein antibodies in rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Sci 2005; 1051: 299-303.

20. Ambrozic A, Bozic B, Hojnik M, et al. Antiphospholipid antibodies and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61: 85-96
21. Sherer Y, Livneh A, Levy Y, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with the antiphospholipid syndrome – a novel overlap syndrome. Lupus 2000; 9: 42-46.
22. Ponyi A, Constantin T, Dankó K. Antiphospholipid and antisynthetase syndrome in a patient with polymyositis-rheumatoid arthritis overlap. Clin Rheumatol 2004; 23:371-372.
23. Mori A, Nodera H, Nakane S, Kaji R. Transverse myelitis and polymyositis associated with antiphospholipid antibody syndrome. Clin Neurol Neurosurg 2010; 112:713-6.
24. de Souza FHC, Levy-Neto M, Shinjo SK. Antiphospholipid syndrome and dermatomyositis/polymyositis: a rare association. Rev Bras Reumatol 2012;52:639-6.
25. Pope JE, Thompson A. The frequency and significance of anticardiolipin antibodies in scleroderma. J Rheumatol 2000; 27: 1450-2.
26. Schoenroth L, Fritzler M, Lonzetti L, Senecal JL. Antibodies to ß2 glycoprotein I and cardiolipin in SSc. Ann Rheum Dis 2002; 61: 183-4.
27. Sulik A, Kowal-Bielecka O, Domysławska I, et al. The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in the patients with systemic sclerosis – preliminary report. Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku. 2005; 50 Suppl. 1: 228-231.
28. Assous N, Allanore Y, Batteux F, Meune C, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. Clin Rheumatol 2005; 23:199-204.
29. Picillo U, Migliaresi S, Marcialis MR, et al. Clinical setting of patients with systemic sclerosis by serum autoantibodies. Clin Rheumatol, 1997; 16: 378-383.
30. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by ELISA using beta 2-glycoprotein I (beta 2-GPI) in systemic sclerosis. Clin Exp Immunol 1996; 105: 475-4799.
31. Boin F, Franchini S, Colantuoni E, et al. Anti-β2 glycoprotein I antibodies are independently associated with macrovascular disease and mortality in scleroderma patients. Arthritis Rheum 2009; 60: 2480-2489.
32. Passaleva A, Massai G, Matucci-Cerinic M, et al. Immunological abnormalities in a group of patients with limited cutaneous systemic sclerosis and prominent vascular disease. Autoimmunity 1990;6:283-91.
33. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Antiphospholipid antibody in localized scleroderma. Ann Rheum Dis 2003; 62: 771-774.
34. Gupta R, Thabah MM, Gupta S, et al. Clinical significance of antiphospholipid antibodies in Indian scleroderma patients. Rheumatol Int 2009; 30: 277-279.

35. Herrick AL, Heaney M, Hollis S, Jayson MI. Anticardiolipin, anticentromere and anti-Scl-70 antibodies in patients with systemic sclerosis and severe digital ischaemia. Ann Rheum Dis 1994; 53: 540-542.
36. Asherson RA, Fei HM, Staub HL, et al. Antiphospholipid antibodies and HLA associations in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1992;51:495-498.
37. Valesini G, Priori R, Borsetti A, et al. Clinical serological correlations in the evaluation of Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1989;7:197-202.
38. Jedryka-Goral A, Jagiello P, D'Cruz DP, et al. Isotype profile and clinical relevance of anticardiolipin antibodies in Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1992; 51: 889-891.
39. Pennec YL, Magadur G, Jouquan J, Youinou P. Serial measurements of anticardiolipin antibodies in primary Sjigren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 165-7.
40. Pasoto SG, Chakkour HP, Natalino RR, et al. Lupus anticoagulant: a marker for stroke and venous thrombosis in primary Sjögren′s syndrome. Clin Rheumatol 2012; 31: 1331-1338.
41. Cervera R, García-Carrasco M, Font J, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. Clin Exp Rheumatol. 1997;15:361-5.
42. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. Semin Arthr Rheum 2007;36:246-55.
43. Hassin-Baer S, Levy Y, Langevitz P, et al. Anti-β_2-glycoprotein I in Sjögren's syndrome is associated with parkinsonism. Clinical Rheumatology 2007; 26: 743-747.
44. Панчовска М, Шейтанов Й, Николов К, и сътр. Феномен на Raynaud при първичен синдром на Sjögren. Ревматология 1999; 7 (4):11-14.
45. Fauchais AL, Lambert M, Launay D, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 74 patients. Lupus 2004;13:245-8.
46. Панчовска М, Мартинова Ф, Шейтанов Й, Николов К и сътр. HLA система и антикардиолипинови антитела при първичен синдром на Sjögren. Ревматология 2002; 10 (1):37-39.
47. Николов К, Рашков Р, Коларов З, Янкова З и сътр. Антифосфолипидни антитела – значение на определянето на антителата срещу фосфолипиди. Мед преглед 2003; 39 (1): 32-35.
48. Burden DA, Tillman DM, Foley P, Holme E. IgA class anticardiolipin antibodies in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. J Am Acad Dermatol 1996; 33:411-415.
49. Katayama I, Masuzawa M, Nishioka K, S. Nishiyama S. Anticardiolipin antibody in Henoch-Schönlein purpura and related vascular disorders. Arch Dermatol Res 1989; 281: 296-298.

50. Baleva M, Boyanovsky B, Nikolov K, Kolarov Z, Nikolova M. High levels of IgA anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus eythematosus, Henoch-Schönlein purpura, Sneddon's syndrome and recurrent pregnancy loss. Thromb Hemost 1999; 62:1774-1775.
51. Николов К, Яковлиев П, Балева М, Добрева Н. Промени в хуморалния имунен отговор при болни с Henoch-Schönlein-васкулит. Мед преглед 2003; 39 (4): 63-67.
52. Балева М, Николов К. Антинуклеарни и антикардиолипинови антитела при болни със синдрома на Raynaud – белег за недиференцирана съединителнотъканна болест? Ревматология 1998; 6 (1):36-38.
53. Caccavo D, Del Porto F, Garzia P, et al. Raynaud's phenomenon and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: is there an association? Ann Rheum Dis 2003;62:1003-1005.
54. Vayssairat M, Baudot N, Galilitz JP. Raynaud's phenomenon together with antinuclear antibodies: a common subset of incomplete connective tissue disease. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 747-749.
55. Doria A, Ruffatti A, Calligaro A, et al. Antiphospholipid antibodies in mixed connective tissue disease. Clin Rheumatol 1992; 11: 48-50.
56. Komatireddy GR, Wang GS, Sharp GC, Hoffman RW. Antiphospholipid antibodies among anti-U1-70 kDa autoantibody positive patients with mixed connective tissue disease. J Rheumatol 1997;24:319-22.
57. Hasegawa EM, Caleiro MT, Fuller R, Carvalho JF. The frequency of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is low and these antibodies are associated with pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. Lupus 2009; 18:618-21.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ И БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Милена Николова-Влахова

Антифосфолипидният синдром (АФС) е автоимунно заболяване, което се характеризира с рецидивиращи артериални и/или венозни тромбози, репродуктивни неблагополучия, тромбоцитопения и положителни антифосфолипидни антитела (aPL) – антикардиолипинови (aCL), анти-бета-2-гликопротеин I (aB2GPI), лупусен антикоагулант (LA) и др. Бъбрекът, като съдова структура, филтър и като притежаващ антиген-представящи и имунокомпетентни клетки орган, е сред най-често засегнатите структури в организма – както при първичен (ПАФС), така и при вторичен (ВАФС) и при катастрофален (КАФС) АФС. Освен това при голям брой бъбречни заболявания се доказват aPL – идиопатичен гломерулонефрит, вторични нефропатии, ретроперитонеална фиброза, бъбречни увреждания от прием на наркотични вещества и др. Според данните на R. Cervera и сътр. [1] при 2,7% от изследваните 1000 пациенти с APS се доказват гломерулна тромбоза, бъбречен инфаркт, тромбоза на бъбречната артерия и вена, но данните на други автори показват по-висока честота на бъбречното засягане при APS, особено при пациентите със системен лупус [2].

Антифосфолипидните антитела са голяма и хетерогенна група антитела, за които е доказано, че притежават както про-, така и антикоагулантни свойства. Те играят основна роля за развитието на съдовите инциденти при АФС, но на този етап не разполагаме с предиктивни маркери при кои пациенти има по-голяма вероятност да се развият тромбози и при кои можем да очакваме по-добър отговор при лечението. При бъбречни заболявания aPL представляват допълнителен тромбогенен фактор, който наред с кортикостероидното лечение, хиперкоагулацията при нефрозен синдром, съдовата увреда при васкулити, хроничната бъбречна недостатъчност и ендотелната дисфункция от друга причина, дислипидемията, лечението с еритропоетин, наличието на вродени прокоагулантни състояния

(дефицит на протеин S и/или C, и/или на антитромбин III, Factor V Leiden мутация, 20 210 мутация на протромбиновия ген, MTHFR генетичен полиморфизъм и др.) и др. е сериозен рисков фактор за развитие на съдови инциденти. Освен това тези антитела са рисков фактор за тромбоза на съдовия достъп за диализно лечение и на съдовете на трансплантирания бъбрек. Те са свързани с повишен риск от развитие на нефропатия на бременността, HELLP синдром и бъбречна и полиорганна недостатъчност.

Предполагаемите патогенетични механизми на *прокоагулантната активност на aPL* и развитието на съдовата увреда при aPL-позитивни пациенти са свързани със следните феномени [3, 4]:

- инхибиране на активирания протеин C;
- активиране на тъканния фактор;
- инхибиране на антитромбин III;
- увреда на мембранното покритие с анексин V;
- инхибиране на антикоагулантната активност на бета-2-гликопротеин-I;
- инхибиране на фибринолизата;
- активиране на ендотелните клетки;
- повишена експресия на адхезионни молекули върху ендотелните клетки и прилепване на левкоцити към съдовия ендотел;
- активиране и дегранулация на неутрофилите;
- повишено активиране и агрегация на тромбоцитите;
- повишено свързване на бета-2-гликопротеин-I и протромбина към клетъчните мембрани;
- повлияване на апоптозата на ендотелните клетки;
- инхибиране на ендотелното освобождаване на простациклин;
- акселерирана атеросклероза.

aPL обаче имат и *някои антикоагулантни ефекти*, свързани със: инхибиране на активирането на фактор IX и X и на превръщането на протромбина в тромбин. Факторите, които модулират равновесието между прокоагулантните и антикоагулантните ефекти на aPL, са самите фосфолипиди, към които се свързват антителата и антигенната специфичност на последните [3, 4].

Предполага се, че за развитието на тромботичните инциденти при АФС е необходимо наличието на "второ събитие" (*second hit*) на фона на позитивни антитела – например увреждане на съдовата стена [3], което да акселерира появата на тромбоза. Възможно е

също самите aPL да играят ролята на "второ събитие", отключващо тромбозите на фона на състояние на вродена или придобита тромбофилия, като например фактор V Leiden мутация, дефекти в синтеза и/или активността на протеини S и C, антитромбин III, мутация в протромбиновия ген, мутация в гена за метилтетрахидрофолат редуктазата, нефрозен синдром, хронична ендотелна увреда при хронично възпаление, кортикостероидно лечение и др. При пациентите с АФС с помощта на мултипараметричен флоуцитометричен анализ се доказва повишена експресия на активационни антигени (CD62P и CD63) по повърхността на тромбоцитите. Тези функционални дефекти на тромбоцитите, наред с aPL, вероятно са свързани с патогенезата на тромботичните инциденти. Освен това при една част от пациентите с повишена склонност към тромбози и позитивни aPL се доказват и генетични дефекти, водещи до хиперкоагулация, като: дефицит на антитромбин III, протеин S и C, Factor V Leiden, 20 210 мутация на протромбиновия ген, което (заедно с повишената тромбоцитна активация), означава, че за тромбофилията при тези болни в някои случаи вероятно е отговорен повече от един механизъм. Правени са и редица опити за търсене на генетичните основи на антифосфолипидния синдром, но засега няма убедителни доказателства за ролята на един или друг генетичен маркер. Все още не е доказана връзка с определени алели на главния комплекс на тъканната съвместимост (MHC). При някои пациенти се доказва полиморфизъм на Fc-гама-рецептори. Про- или антикоагулантното действие на натифосфолипидните антитела зависи от баланса между тяхното анти- и прокоагулантно действие и от второто събитие.

Основните клинични прояви на позитивните aPL в нефрологичната практика са [5]:

- Артериална хипертония;
- Оклузия на бъбречната артерия, исхемична нефропатия и бъбречен инфаркт;
- АФС нефропатия;
- Тромбоза на бъбречната вена;
- АФС при съпътстващ лупусен нефрит;
- Катастрофален АФС;
- Оклузия на съдовия достъп за диализно лечение;
- Оклузия на съдовете на трансплантирания бъбрек;
- Нефропатия на бременността.

Артериална хипертония

Артериалната хипертония е един от основните симптоми в нефрологията и е характерна за почти всички бъбречносъдови заболявания поради: исхемия на хипоперфузирания бъбрек и вторична активация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, първична задръжка на натрий и вода при нефритен синдром, свръховодняване при нефрозен синдром, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон при прилагане на някои медикаменти (напр. циклофосфамид) и др.

При по-голямата част от пациентите с АФС се развива артериална хипертония. В студията на D. Nochy и сътр. [6] артериална хипертония се наблюдава при 15/16 болни с АФС, като в повечето случаи това е единственият белег за наличието на бъбречно засягане. Внезапната поява на артериална хипертония винаги буди съмнение за тромбоза/оклузия на реналната артерия, тромботична микроангиопатия или повишено вътречерепно налягане. При подлежаща склеродермия не трябва да се забравя за бъбречната склеродермна криза.

Оклузия на бъбречната артерия/бъбречна хипоперфузия

Промените в бъбречния артериален кръвоток вследствие васкулит или тромботична оклузия на бъбречната артерия са свързани с развитието на реновазална хипертония, исхемичен бъбречен инфарт, кортикална некроза или исхемична нефропатия с последваща нефросклероза. В тези случаи ехографското, особено доплер-ехографското изследване на бъбречните съдове позволяват оценка на бъбречния кръвоток. При съмнение за исхемична нефропатия, при липса на напреднали склеротични промени в бъбрека е показана и пункционна бъбречна биопсия за диференциране от тромботична микроангиопатия.

При съмнение за оклузия на бъбречна артерия е необходимо извършване на допълнителни изследвания, вкл. ангиография, КАТ, МРТ. Не трябва да се забравя, че при АФС нерядко е налице акселерирана атеросклероза, особено при подлежащ СЛЕ с продължително кортикостероидно лечение. Поради това оклузията на бъбречната артерия може да бъде както във връзка с тромбоза, така и с акселерирана атеросклероза или с атероемболия.

Бъбречният инфаркт се развива при оклузия на интрапаренхимен артериален клон. Ехографски се изобразява като хипоанехогенна триъгълна зона в паренхима в острия период, която постепенно добива изо- и хиперехогенна характеристика и в крайния стадий от еволюцията си (цикатрикс) представлява триъгълна хиперехогенна зона в бъбречния паренхим, с локално изтъняване на последния. Хистологично има белези на гломерулна и тубулна исхемия с последваща некроза и разрастване на съединителна тъкан. При атероемболия се наблюдават характерни липидни отлагания, а при васкулит се визуализират периваскуларен инфилтрат и съдови (микро)тромбози.

Исхемичната нефропатия е свързана с продължителна субтотална оклузия на бъбречната артерия или големите ѝ клонове с развитие на дегенеративни промени и фиброза в гломерулните, тубулните, съдовите и интерстициалните структури на бъбрека. Тромботичната микроангиопатия хистологично се характеризира с наличие на микротромби в бъбречното артериоларно и капилярно (вкл. гломерули) съдово русло.

АФС нефропатия

АФС нефропатията (АФСН) е описана от M. Tektonodou [7] и представлява тромботична микроангиопатия (ТМА), артериосклероза, фиброзна интимална хиперплазия, струмизация на тубулите и фокална кортикална атрофия при пациенти с АФС. Описва се при ПАФС, ВАФС и КАФС, както и при пациенти със СЛЕ, без клинични данни за АФС. Проявява се с нефритен синдром (ограничена бъбречна функция, артериална хипертония, отоци, еритроцитурия, невисокостепенна протеинурия). Понякога при дифузно паренхимно бъбречно засягане с оклузия на малките бъбречни артерии в паренхима образните изследвания представят бъбречния паренхим „като прояден от молец" вследствие исхемични инфаркти в паренхима.

Най-характерната особеност на АФСН е ТМА с интрагломерулни фибринови тромби и фиброзна интимална хиперплазия на артериолите. ТМА обаче се наблюдава и при други заболявания, протичащи с ендотелна увреда, вкл. ХУС/ТТП, бъбречна склеродермна криза, прееклампсия/HELLP синдром, малигнена хипер-

тония, остро отхвърляне на трансплантата, при приложение на някои цитотоксични средства и при лечение с циклоспорин и др. [7]. Некротизиращите васкулитни лезии и фибриноидната некроза не са характерни особености на АФСН, а по-скоро насочват в полза на системен некротизиращ васкулит или СЛЕ. В по-напредналите стадии се развиват фиброзна интимална хиперплазия, гломерулосклероза, тубулна и интерстициална фиброза.

Тромбоза на бъбречната вена

Тромбозата на бъбречната вена обикновено се представя с високостепенна нефрозна протеинурия със или без влошаване на бъбречната функция и налага антикоагулантно лечение. Диагнозата се поставя с ехографско изследване (увеличен бъбречен размер, хипоехогенен паренхим), характерен доплер-сонографски образ и с допълнителни образни изследвания (ангиография, КТ, МРТ).

АФС при лупусен нефрит

При пациентите с лупусен нефрит развитието на АФС е свързано с по-лоша прогноза (quo ad vitam и quo ad renum) поради повишен риск от съдови инциденти, особено при съпътстващ нефрозен синдром, кортикостероидно лечение, васкулит или други вродени и придобити нарушения в коагулацията [7, 8, 9, 10, 11, 12]. При до 1/3 от пациентите с лупусен нефрит се наблюдават гломерулни микротромби, които са предиктор за неблагоприятна еволюция [13]. Допълнителен неблагоприятен фактор е и задебеляването на гломерулната базална мембрана [13].

Според наши данни при болните с ЛН има по-високи средни нива на IgG aCL в сравнение със здравите лица, които корелират със SLICC/ACR индекса и с данните за тромботични усложнения, със засягане на ЦНС и васкулит. Концентрацията на IgM aCL не е увеличена в сравнение с тази на здравите, но е зависима от SLEDAI и данните за тромботични усложнения [12].

Средните нива на IgG aB2GPI и на IgM aB2GPI не се различават съществено от тези при здравите, но доказахме връзка между IgG aB2GPI и наличието на серозит, положителните IgG и IgM aCL и техните нива и обратна корелация с концентрацията на C4. Средната стойност на IgM B2GPI е съотносима с наличието на хематологично

засягане, хистологичния индекс на активност на ЛН, с нивата на серумния креатинин и с наличието на бъбречна недостатъчност. Според нас при болните с ЛН и тромботични усложнения показатели, свързани с повишен риск от развитие на тромбоза, са: наличието на орални улцерации и засягане на ЦНС като критерии за поставяне на диагнозата СЛЕ, данни за нефрозен синдром, положителни IgG и IgM aCL и IgG aB2GPI антитела, хипокомплементемия, данни за васкулит и кортикостероидно лечение [12, 14].

Катастрофален АФС

Катастрофалният АФС представлява акселерирано протичащ АФС с полиорганно засягане. В над 50% от случаите е налице провокиращ фактор – обикновено инфекция или травма. За поставяне на диагнозата КАФС е необходимо да бъдат налице следните условия:

- Засягане на повече от 3 органа или системи в рамките на 1 седмица;
- Хистологични данни за оклузия на малките съдове в поне един орган/система;
- Лабораторни данни – повишени aPL, обикновено във висок титър [15].

Бъбрекът е най-често засегнатият орган при КАФС – в над 70% от случаите [16]. Хистологичното изследване обикновено показва развитие на ТМА. Бъбречното засягане е лош прогностичен белег.

АФС при пациенти на хемодиализно лечение

При пациентите на диализно лечение aPL могат да бъдат както патогенни (свързани с тромбоза на съдовия достъп), така и епифеномен на ендотелната увреда при хронична бъбречна недостатъчност. Особено важно е при пациенти с АФС на хемодиализа да се провежда адекватна антикоагулация, да се следи за развитие на хепарин-индуцирана тромбоцитопения и да се проследяват белезите на сърдечна или мозъчна исхемия и дълбоки венозни тромбози поради високия риск от големи съдови инциденти – мозъчно- и сърдечно-съдови, периферна съдова оклузия (вкл. бъбречна артериална оклузия) и венозен тромбоемболизъм.

АФС при бъбречно трансплантирани пациенти

Антифосфолипидните антитела са рисков фактор за отхърляне на трансплантирания бъбрек поради опасност от съдова оклузия на присадката. Освен това посттрансплантационната имуносупресия с циклоспорин е свързана с повишен риск от ТМА, който нараства допълнително при наличие на aPL. Подобно на пациентите с васкулити и СЛЕ, трансплантираните с АФС подлежат на по-често проследяване. Не трябва да се забравя, че инфекцията с хепатит С повишава риска от поява на aPL, макар че тези антитела при инфекции се смятат за по-слабо тромбогенни.

АФС, бременност и бъбречни заболявания

АФС е сред сериозните рискови фактори за хипофертилитет, спонтанни аборти и развитие на преeклампсия и HELLP синдром. Поради това при всички пациентки с позитивни aPL преди бременността е необходимо редовно проследяване на нивата на пикочната киселина, креатинина, уреята, трансаминазите в серума, на пълна кръвна картина, урина и артериално налягане. При доказани aPL преди забременяването е необходима постоянна профилактика с нискомолекулен хепарин през цялата бременност.

АФС, бъбречно засягане и прием на наркотични вещества

Наркотичните вещества и хроничните инфекции са сред известните фактори, провокиращи синтеза на aPL. Известни са случаи на инициирани от хероин aPL и тромбози [12]. При всички пациенти, приемащи наркотични вещества и с преживени тромботични инциденти, особено при инфекция с хепатит С, е необходим скрининг за aPL, вкл. при асоциирани гломерулонефрити със или без диализно лечение.

АФС при ретроперитонеална фиброза

Идиопатичната ретроперитонеална фиброза е автоимунно фиброинфламаторно заболяване, свързано с разрастване на възпалителни инфилтрати и съединителна тъкан в ретроперитонеалното пространство, с притискане на уретерите, съдови и нервни структури. В част от случаите се наблюдава засягане и на други органи извън коремната кухина – перикард, тиреоидея, пневмофиброза, автоимунен тиреоидит и др. При част от пациентите се доказват aPL. Не

са редки и случаите на съдови тромбози/оклузии вследствие притискане от фибро-инфламаторните инфилтрати, което налага наред с провежданото имуносупресивно лечение с кортикостероиди и/или цитотоксични средства и антифибротичните медикаменти (Тамоксифен, Колхицин) да се провежда и антитромботична профилактика, особено при наличие на допълнителни рискови фактори за тромбоза.

Лечение на антифосфолипидния синдром на фона на бъбречни заболявания

При пациентите с бъбречни заболявания рискът от тромбози е повишен [17, 18], а появата на aPL допълнително покачва съдовия риск. Поради това е удачно провеждане на антитромботична профилактика, особено при наличие на други съпътстващи тромботични фактори (кортикостероидно лечение, хронична бъбречна недостатъчност, васкулит, дислипидемия, обезитет, захарен диабет, нефрозен синдром, вродени тромбофилии и др.).

При хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) дозите на антитромботичните медикаменти трябва да се коригират съобразно бъбречната функция [17, 18]. Не трябва да се забравя, че ХБН е уникално състояние, свързано както с прокоагулационно състояние, така и със склонност към кървене и елиминационна гастроентеропатия, поради което антикоагулантното лечение/профилактика носи рискове от хеморагии [18].

Литература

1. Cervera R, Piette J-C, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patherns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Arthr Rheum 2002; 46: 1019-1027.
2. Pérez Velásquez C, Isenberg D, Croca S. Secondary antiphos- pholipid syndrome nephropathy and lupus nephritis: a case – control study. Ann Rheum Dis 2013;72 (Suppl 3):270.
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-63.
4. Haviv YS. Association of anticardiolipin antibodies with vascular injury: possible mechanisms. Postgrad Med J 2000;76:625-28.
5. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3147-54.

6. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. J Am Soc Nephrol 1999;10:507-518.
7. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. Arthritis Rheum 2004;50:2569-2579.
8. Daugas E, Nochy D, Huong DL, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus 2002;13:42-52.
9. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, et al. High impact of anti-phospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 2004;164:77-82.
10. Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasuntorapoj R, et al. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. Nephrology (Carlton) 2007;12:474-480.
11. Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2004;43:28-36.
12. Николова М. Диагностично и прогностично значение на някои показатели на имунния отговор при пациенти с различни форми на гломерулонефрит. Дис. С., 2007.
13. Zheng H, Chen Y, Ao W, et al. Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases. Arthritis Res Ther 2009;11:1-9.
14. Николова М, Киперова Б, Джераси Р, и сътр. Антикардиолипинови антитела при лупусна нефропатия. Ревматология 2002; 2: 41-43.
15. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, et al. Catastrophic Anti-phospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic anti-phospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003;12:530-534.
16. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic Antiphospho-lipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European forum on antiphospholipid antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the CAPS Registry. J Autoimmun 2009;32:240-245.
17. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. Curr Opin Pulm Med 2009;15:408-412.
18. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J: Anticoagulation in chronic kidney disease patients – the practical aspects. Clin Kidney J 2014;7:442-449.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ ПРИ ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Йордан Влахов и Евгений Алексиев

При голям брой ендокринни заболявания участват автоимунни феномени, вкл. диабет тип 1, тиреоидити, хипогонадизъм и др. [1, 2]. В литературата се описва и развитие на ендокринопатии при антифосфолипиден синдром, вкл. хипокортицизъм, хипертиреоидизъм, хипопитуитаризъм, хипогонадизъм [2-14]. J. A. Arnason и F. M. Graziano [15] описват пациентка с хипокортизицъм на базата на двустранна некроза на надбъбречните жлези и остро развил се хипокортицизъм след белодробна инфекция. Като причина за хипокортицизма е доказано наличие на антифосфолипиден синдром (АФС). Авторите обобщават данните от 27 случая на надбъбречна недостатъчност при пациенти с АФС и/или положителни антифосфолипидни антитела (aPL) вследствие хеморагично инфарциране на надбъбречните жлези. При близо половината е налице анамнеза за тромбози/емболични инциденти (вкл. дълбоки венозни тромбози със или без белодробен тромбоемболизъм, мозъчносъдови инцденти), при 5 от пациентите има подлежащ системен лупус еритематозус (СЛЕ).

В литературата се описват и случаи на асоциация на АФС с автоимунни тиреоидни заболявания – тиреоидит на Hashimoto и болест на Grave-Basedow [14]. Подобна асоциация би могла да породи сериозни репродуктивни проблеми, особено при жени в детеродна възраст, тъй като както aPL, така и автоимунните тиреоидни заболявания с хипо- или с хипертиреоидизъм са сериозни рискови фактори за хипофертилитет и за хабитуални аборти. Възможно е да съществуват общи патогенетични механизми в развитието на автоимунните тиреоидни заболявания и АФС, вкл. предпразполагащи генетични фактори, промени в клоналната селекция на В-лимфоцитите и в имунния толеранс, антигенна мимикрия и др. Друга възможна причина за хипофертилитет при

жени с положителни aPL е хипооваризмът при тромбоза на овариалните съдове [11]. Обикновено протича безсимптомно, но би могло да се усложни с белодробен тромбоемболизъм, а тромбозата на овариалната артерия би могла да доведе до исхемична некроза на яйчника.

Освен това aPL представляват рисков фактор за развитие на акселерирана атеросклероза, особено при съпътстващо кортикостероидно лечение и хронично възпаление (например при пациенти със СЛЕ). Допълнителен рисков фактор при пременопаузални жени с АФС, със или без подлежащ СЛЕ, представляват и ниските естрогенови нива [16]. Така, проучванията на F. Tiskievicz и сътр. [16] демонстрират наличието на обратна корелация между нивата на антикардиолипиновите антитела и естрадиола при пременопаузални жени със СЛЕ, като и двата фактора повишават риска от развитие на ранна и акселерирана атеросклероза в описаната популация.

Известно е, че нивата на друг хормон – пролактин, нарастват при редица автоимунни заболявания – вкл. СЛЕ, ревматоиден артрит, синдром на Sjögren, тиреоидит на Hashimoto, множествена склероза, псориазис, хепатит С, болест на Behcet, перипартална кардиомиопатия, глутенова ентеропатия и др. [17, 18]. Известно е, че пролактинът има редица имуностимулиращи ефекти и потенцира развитието на автоимунни феномени, вкл. стимулира синтеза на интерферон-гама и IL2 от Th1, активира Th2, повишава пролиферативния отговор на В-лимфоцитите към антигени и митогени, продукцията на имуноглобулини, автоантитела и цитокини. Предполага се, че хиперпролактинемията индиректно потенцира автоимунната агресия [18], но не е известно дали хиперпролактинемията при автоимунни заболявания е причина, следствие (вкл. при хипотиреоидизъм, хронично възпаление, стрес, кортикостероидно и друго лечение, след инсулт) или епифеномен, тъй като повишените пролактинови нива не корелират с активността, давността или клиничните прояви на автоимунните болести. Съществуват и проучвания, демонстриращи липсата на връзка между нивата на пролактина и клиничните прояви на първичния АФС, както и липсата на връзка между хиперпролактинемията и активността и проявите на първичния АФС [19].

На този етап не разполагаме с достатъчно данни дали полиморфизмът на естрогеновия и андрогеновия рецептор корелира с наличието или с клиничните прояви на антифосфолипиден синдром (първичен или при подлежащ СЛЕ).

При пациенти с АФС се описват случаи на хипопитуитаризъм и на *empty sella* синдром вследствие исхемична некроза на хипофизата [2, 10, 11, 20].

При пациенти със захарен диабет се описват леко повишени нива на антикардиолипинови антитела, особено при тези с артериална съдова болест [21, 22] и комбинация от диабет тип 1 и автоимунно тиреоидно заболяване [13], но значението на тези антитела е неизвестно. Предполага се, че имат връзка с развитието на акселерирана атеросклероза, но не е известно дали са причина, следствие или епифеномен на увредата на съдовата стена. Нашите проучвания при пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 и биопсично доказана диабетна нефропатия не показват повишени нива на антикардиолипинови антитела при описаните болни [23].

Литература

1. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2;Suppl 2):S226-S237.
2. Sekigawa I, Ando S, Ikeda K. Endocrine disorders and antiphospholipid antibodies. Clin Exp Rheumatol 2000;18:266.
3. Uthman I, Salti I, Khamashta M. Endocrine manistestations of the antiphospholipid syndrome. Lupus 2006;15:485-489.
4. Asherson RA, Hughes GR. Hypoadrenalism, Addison's disease and antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1991;18:1-3.
5. Espinosa G, Santos E, Cervera R, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82:106-118.
6. Nabriski D, Ellis M, Ness-Abramof R, et al. Autoimmune thyroid disease and antiphospholipid antibodies. Am J Hematol 2000;64:73-75.
7. Hofbauer LC, Spitzweg C, Heufelder AE. Graves' disease associated with the primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1996;23:1435-1437.
8. Osundeko O, Hasinski S, Rose LI. Anticardiolipin antibodies in Hashimoto's disease. Endocr Pract 2001;7:181-183.
9. Andre M, Aumaitre O, Piette J, Thieblot P. Hypopituitarism in a woman with a severe primary antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 1998;57:257-258.

10. Ikeda K, Takahama M, Matsushita M et al. A case of hypopituitarism associated with antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 2000;39:447-448.
11. Andre M, Delevaux I, Amoura Z et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 2004;50:183-186.
12. Gobel U, Kettritz R, Schneider W, Luft FC. A particularly private pain. Nephrol Dial Transplant 2002;17:516-518.
13. Mehdi AA, Salti I, Uthman I. Antiphospholipid syndrome: endocrinologic manifestations and organ involvement. Semin Thromb Hemost 2011;37:49-57.
14. Versini M. Thyroid autoimmunity and antiphospholipid syndrome: not such a trivial association. Front Endocrinol 2017;8:175.
15. Arnason JA, Graziano FM. Adrenal insufficiency in the antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum 1995;25:109-16.
16. Tiskievicz F, Mallmann ES, Brenol JCT, et al. Prolactin, estradiol and anticardiolipin antibodies in premenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. Rev Bras Reumatol 2011;51:456-464.
17. Orbach H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2007;6:537-542.
18. Praprotnik S, Agmon-Levin N, Porat-Katz BS, et al. Prolactin's role in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Lupus 2010;19:1515-1519
19. Neves MT, Rodriguez CEM, de Carvalho JF. Prolactin May Not Play a Role in Primary Antiphospholipid (Hughes') Syndrome. Clin Dev Immunol 2011, Article ID 248243.
20. Pandolfi C, Gianni A, Fregoni V, et al. Hypopituitarism and antiphospholipid syndrome. Minerva Endocrinol 1997; 22:103-5.
21. Hendra TJ, Baguley E, Harris EN, et al. Anticardiolipin antibody levels in diabetic subjects with and without coronary artery disease. Postgrad Med J 1989; 65: 140-143.
22. Gin H, Vergnot V, Diakou V, et al. Anti-phospholipid antibodies in diabetes mellitus. Clin Chem Lab Med 2002;40:604-608.
23. Nikolova M, Kiperova B, Djerassi R, et al. Immunological Phenomena in Patients with Diabetic Nephropathy. BANTAO Journal 2004:2: 22-24.

АНТИФОСФОЛИПИДНИ АНТИТЕЛА ПРИ ИНФЕКЦИОЗНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Марта Балева и Милена Николова-Влахова

Преди повече от 100 години A. Wassermmann и сътр. [1] с реакция за свързване на комплемента (WR-CFT) за пръв път доказват антифосфолипидни антитела в серума на болни от сифилис. На следващата година е описан тестът Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) [2]. След като през 1983 г. N. Harris и сътр. използват ELISA метод за доказване на антитела срещу фосфолипиди [3], се появява ново заболяване – антифосфолипиден синдром (APS) [4]. Така сифилисът става първото инфекциозно заболяване, което се свързва с антифосфолипидните антитела (aPL). През 90-те години на миналия век се установява, че свързването на aPL към фосфолипидите се усилва от кофактор – бета-2-гликопротеин I (B2GPI). Този кофактор има антикоагулантна активност при автоимунните болести, докато нетромбогенните aPL не се нуждаят от този кофактор, за да се усили свързването. Оформя се първоначалното становище, че aPL могат да са два типа: „автоимунни" и „инфекциозни" [5, 6, 7, 8], но това разделяне не е абсолютно задължително, тъй като при много инфекции се доказаха и антитела срещу бета-2-гликопротеин I (aB2-GPI). Изказва се хипотезата, че инфекциозните причинители са тригериращ фактор за образуване на патогенни aPL в предразположени индивиди. Индуцираният от инфекцията B2GPI може да се свърже със собствените aPL и да се формира имуногенен комплекс, срещу който се продуцират aPL [9]. Не е ясен механизмът на това взаимодействие, но се предполага, че в него участват генетични фактори.

Важна роля в тези процеси играе молекулната мимикрия [10, 11, 12]. През 1999 г. M. Blank и сътр. [13] идентифицират свързани с B2GPI пептиди, локализирани в домен I-II (минитоп), домен III и домен IV. Пептидите са разпознати от моноклонални антитела, изолирани от болни с APS. Тези три синтетични пептида инхибират

ендотелната активация in vitro и индуцират експериментален APS в наивни мишки. По-късно авторите установяват серумни антитела срещу тези пептиди при 18-47,5% от пациентите с APS [14].

През 2002 г. M. Blank и сътр. [15] установяват, че хексапептидът TLRVYK е специфичен антиген за моноклонално антитяло към B2GPI. По-късно същата група учени изучава патогенния потенциал на микроби с използването на секвенции, свързани с този хексапептид, като въвежда интравенозно IgG срещу този антиген в наивни мишки. Високи титри на антипептид aB2GPI се установяват при мишки, имунизирани с H. influencae, N. gonorrhoea, tetanus toxoid. Наблюдавани са чести прояви на тромбоцитопения, удължено aPTT, както и загуба на плода при опитните животни. По този начин се установява, че експериментален APS може да се индуцира чрез имунизация на микробни патогени, които имат епитопи, хомоложни на молекулата на B2GPI. Последващите проучвания показват, че антитела срещу този хексапептид се установяват върху засегнатите сърдечни клапи на болни с ендокардит на Libman-Sacks [16].

Описан е и синтетичен пептид с подобна структура на участък, локализиран в V домен на молекулата на B2GPI и хомоложен на цитомегаловируса. Този пептид може да индуцира aPL в NIH/Swiss мишки [17]. От Staphyloccocus aureus е изолиран протеина Sbi, който свързва B2GPI и може да бъде таргетна молекула за IgG антителата [18].

Y. Soenfeld и сътр. [19] предлагат две hit хипотези, за да обяснят честото клинично наблюдение, че въпреки присъствието на aPL могат да липсват тромботични прояви:

- aPL *(first hit)* повишават тромбофилния риск и съсирването става в присъствието на друго тромбофилно условие. Авторите предполагат, че включването на TLRs от микробите заедно с тези, медиирани от aB2GPI, синергично водят до *second hit.*
- *second hit*, който тригерира съсирването. Инфекциозните агенти могат да са *second hit.*

Антифосфолипидни антитела при вирусни инфекции

Хепатит С вирус

Проучванията за връзката между хепатит С вируса (HCV) и aPL датират от 90-те години на миналия век. Данните за повише-

ни нива на aCL в серума на болни с хронична HCV инфекция варират според изследванията на различни автори: 3,3% [20], 13% [21], 20% [22], 21% [23], 22% [24], 33% [25], 37,3% [26], 44% [27]. Тези антитела са независими от B2GPI [20, 27]. Има съобщения и за наличието на антитела срещу други фосфолипиди при болни с HCV инфекция: anti-phosphatidic acid (aPA) – 23% от пациентите [21], срещу phosphatidilserine (aPS) – 21% [21]. V. Leroy и сътр. [23] установяват и aB2GPI, както и срещу протромбин (aPT), но честотата им не се различава от тази при контролната група. Лупусен антикоагулант (LA) не се установява в проучването на J. Ordi-Ros и сътр. [20]. J. Prieto [24] и сътр. намират връзка между aCL, тромбоцитопенията, порталната хипертония и анамнестичните данни за тромбоза при хронична HCV инфекция. C. Biron и сътр. [25] доказват, че при цироза след HCV в стадий Child B и C, aCL са по-чести и е налице корелация между aPL и чернодробната фиброза, но не и с активността на болестта. Z. M. Sthoeger и сътр. [27] намират, че при aCL позитивните болни с HCV серумните IgG и ANA са по-високи, но нямат връзка с определени клинични симптоми. Становището на V. Leroy и сътр. [23] е, че aCL корелират с ANA, но не и с хистологичната активност, вирусния товар, тромбозата и загубата на плода. Не е намерена връзка и с криоглобулинемията [20, 22]. Според повечето автори aCL не се влияят от приложеното лечение с интерферон-алфа [20, 21, 22, 23].

Инфекцията с HCV се свързва с някои автоимунни заболявания, като системен лупус, синдром на Sjögren, ревматоиден артрит и др. [28]. M. Ramos-Casals и сътр. [28] на базата на проучване на регистъра на инфекциозните болести HISPAMEC, както и на собствени наблюдения, доказват при хронична HCV инфекция и позитивни aCL и/или LA следните клинични симптоми за APS: миокарден инфаркт, интраабдоминална тромбоза, кожна некроза, бъбречна микроангиопатия, засягане на очния нерв. При 46% от болните ANA са позитивни, а при голяма част от тях се установява криоглобулинемия, хипокомплементемия и ревматоиден фактор. Авторите предлагат 2 противоречиви хипотези, обясняващи наличието на APS при вирусни инфекции. Според първата хипотеза редица автоимунни феномени при HCV/HIV, като aPL, тромбоцитопения, исхемия на пръстите и кожна некроза, може да

имитират APS при някои пациенти, но поради високата честота на антителата при коинфекция HCV/HIV е налице връзка с тромботичните прояви, което води до изпълнение на критериите за поставяне на диагнозата APS. От друга страна, тези две инфекции могат да бъдат и причина за появата на APS при малка група от пациенти (втора хипотеза). За да се разреши този въпрос, е необходимо изследването на патогенните aCL, зависими от B2GPI, които да се разграничат от непатогенните, независими от B2GPI, антитела срещу кардиолипин. Счита се, че първите антитела (зависими) са етиопатогенетични, а вторите (независими) са продукт на антителната мимикрия. Антивирусното лечение при тези пациенти в бъдеще вероятно ще доведе едновременно с хронифицирането и до появата на автоимунни феномени.

Според някои автори HCV не се установява често при болни с APS [26], но според J. Prieto и сътр. [24] 16,7% от болните с положителни aCL са положителни за HCV. Проучването на R. Cervera и сътр. [29] показва, че HCV се доказва при 13% от болните с APS. Авторите обръщат внимание на факта, че при изследваните от тях 100 болни се установяват и други инфекциозни заболявания като HIV, пневмония, кожни и уринарни инфекции. Болните са лекувани с медикаменти като антикоагуланти, стероиди, циклофосфамид, IVIG, диализа и плазмафереза. Тъй като при тези болни болестта е протекла по-тежко, вкл. и с катастрофален APS в 40% от случаите, е много важно терапията да се оптимизира с оглед да се подобри прогнозата при пациентите с APS и придружаваща инфекция [29].

Хепатит В вирус

При пациентите с хепатит В вирусна инфекция (HBV) също се установяват aCL антитела. Според данните на K. Zahou и сътр. [30] 14% от HBV позитивните болни имат положителни IgG aCL в ниски титри и са независими от B2GPI, т.е. не са патогенни. Освен това не е намерена връзка между наличието на антителата и клиничните симптоми на APS. D. Sene и сътр. [31] съобщават, че 24% от болните с HBV имат високи aCL, но само 3,3% – aB2GPI, като обясняват наличието на антителата срещу фосфолипиди с екстремната стимулация на имунната система от вирус-

ните антигени. Независимо от това е необходимо тези антитела да се проследяват в хода на антивирусната терапия и контрола на вирусния товар. H. Gughelmone и сътр. [32] установяват позитивни aCL от различен клас, вкл. IgA, при още по-голям процент от носителите на HBV – 42%, като подчертават, че тези антитела са кофактор независими. Известно е, че клетъчни рецептори за липидните компоненти на HBV envelope са анексин V (AnV) и B2-GPI, което може да бъде пусков механизъм за продукция на aCL при инфекция с HBV [33]. Трябва да подчертаем, че болните с APS по-рядко са носители на HBV [34].

Хепатит А вирус

Счита се, че хепатит А вирусът (HAV) причинява бенигнено самоограничаващо се инфекциозно заболяване, след което болните оздравяват без усложнения. При някои болни се проявяват лупус-подобни симптоми като артралгия, плеврит, тромбоцитопения, а в серума се установяват ANA и aCL [35]. Публикациите за носителство на aCL при болни с HAV са малко. H. Gughelmore и сътр. [32] намират кофактор независими aCL при 92% от болните с остра HAV инфекция, но без клинични данни за APS. Някои автори считат, че тромбоцитопенията при HAV се дължи на aCL [35, 36].

HIV/AIDS

За пръв път през 1986 г. E. J. Bloom и сътр. [37] съобщават за наличие на LA при 44% от болните с AIDS и при 43% от асимптомните HIV позитивни. През 1987 г. R. T. Canoso и сътр. [38] изследват aCL при 73 хомосексуални мъже. Тридесет от тях имат AIDS, 16 AIDS-related complex (ARC) и 27 са здрави. Антитела към човешки лимфотропен вирус тип III (HTLV-III) са установени при всички пациенти с AIDS и ARC, както и при 11 от здравите. Осем с позитивна флуоресцентна реакция за антитела срещу трепонеми са изключени от проучването. Високи нива на IgG aCL са установени при 23/28 от болните с AIDS; 12/14 с ARC; 5/10 HTLV-III позитивни здрави хомосексуални мъже и при никой от 13-те HTLV-III негативни здрави хомосексуални мъже. Повишени нива на IgM aCL са доказани при 4 болни с AIDS, а IgG aCL са

по-високи при HTLV-III позитивните в сравнение с HTLV негативните. Никой от изследваните не е имал данни за венозна тромбоза.

Последвалите проучвания потвърждават високата честота на положителните aCL при пациенти с AIDS. J. Coll Daroka и сътр. [39] намират позитивни IgG aCL при 59,5% от HIV (+) пациенти без разлика от пола, рисковите фактори и стадия на болестта. Никой от изследваните няма тромбози. Авторите считат, че появата на антителата при HIV (+) болни е израз на променената имунна реактивност при тях. H. Gughelmore и сътр. установяват aCL от клас IgG, IgA или IgM при 47% от тези болни [32]. A. Rubber и сътр. [40] намират високи aCL при 17/34 HIV инфектирани пациенти. Наличието на антителата се асоциира с перфузионни мозъчни аномалии, установени с 99mTc-HMPAO SPECT. M. Ramos-Casals и сътр. [28] подчертават, че при болните с HIV и aCL най-честите прояви на APS са аваскуларната костна некроза и кожните некрози. A. Abdollahi и A. Morteza подчертават, че aPL и aCL са значимо по-високи при HIV инфектираните жени, отколкото при HIV инфектираните мъже [41]. Според тях HIV акселерира тромбозата в по-голяма степен при жените, отколкото при мъжете, в резултат на прогресията на болестта и отговора към терапията.

M. Falco и сътр. [42] докладват, че aCL при HIV се различават от тези при системен лупус: при HIV епитоп на антителата е само фосфолипид, докато при лупуса те са насочени към комплекс кофактор/кардиолипин. Имайки предвид антикоагулантната роля на бета-2-гликопротеин I, това може да обясни и ниската честота на тромбозите при болни от HIV с положителни aCL.

Изследваните от L. Weiss и сътр. [43] HIV болни в 46,8% са позитивни за aCL и в 7,4% – за aB2GPI. Болните са били отрицателни за LA и не са имали тромбози. Авторите намират връзка между aCL, хипергамаглобулинемията, серумните титри на естествените антитела и считат, че високите титри на aCL са резултат от експанзия на B-клетъчни клонове, продуциращи естествени антитела.

Проучването на C. Petrovas и сътр. [44] показва, че при болни с HIV-1 могат да се установят следните антитела срещу фосфо-

липиди: aCL (36%), aPS – 56%, антифосфатидил инозитол (aPI) – 34%, антифосфатидил холин (aPC) – 43%, aB2GPI – при 5%. Последните се намират много по-често при болни с първичен APS и при SLE/APS пациенти. Според данните на J. Guerin и сътр. [45] IgM aB2GPI са високи при 27% от болните с HIV, а IgA aB2GPI – само при 7%.

S. Loizou и сътр. [46] установяват aCL при 7%, aB2GPI – при 6%, и антитела срещу протромбин (aPT) – при 43% от болните негри с HIV в Южна Африка. Налице са известни различия с белите болни от HIV главно по отношение на aCL и aPT вероятно поради различията във вирусите, които преобладават в двете раси: HIV-1 подтип B или C, преобладаващ при черните и подтип B – при белите.

Всички тези данни показват, че при HIV могат да се установят както beta2GPI зависими aCL (патогенни), така и beta2GPI независими aCL (непатогенни) антитела. Намерени са обаче и антитела срещу други фосфолипиди – aPS, aPI, aPC, aPT, но антителата срещу beta2GPI са редки. До голяма степен това обяснява ниската честота на клиничните изяви на APS при тези болни [42, 46].

Проучването на R. Cervera и сътр. [29] показва, че HIV се доказва при 17% от болните с APS. Както при HCV, така и при HIV болните с APS са системно лекувани с имуносупресори, антикоагуланти и антиагреганти, което предразполага към развитието на тежки форми като катастрофален APS.

Други вирусни инфекции

Цитомегаловирус (CMV) – инфекцията е много разпространена – при 40-100% от популацията, като с възрастта се увеличава [47]. Най-честите клинични симптоми са: mononucleosis-like syndrome, по-рядко – интерстициална пневмония, хепатит, миокардит, менингоенцефалит, тромбоцитопения, хемолитична анемия, ретинит, както и асимптомно субклинично протичане при имунокомпетентни индивиди. В серума освен антитела срещу CMV, могат да се установят и криоглобулини, студови аглутинини, ревматоиден фактор, антикомплементарни антитела, рядко – aCL [48].

CMV е намерен в стената на съдовете и предизвиква възпаление на ендотела и васкулит, които играят роля в развитието на атеросклероза в трансплантирано сърце или рестеноза след ангиопластика. *In vitro* изследванията показват, че инфекцията с CMV има прокоагулантен ефект, тъй като вирусът директно атакува ендотела и предизвиква промени в клетъчната мембрана, като се отключва или амплифицира хемостазният имбаланс [49]. Ролята на вируса като причина за тромбоза за пръв път се дискутира при пациенти с вторичен имунен дефицит, главно при коинфекция с HIV или след трансплантация [50], но впоследствие се натрупват данни и за подобни проблеми при имунонекомпрометирани пациенти. Описаните случаи на aPL при болни с CMV, както и клиничните белези за APS с тромбоза са много редки [48].

Parvovirus B19 – При децата тази инфекция е широко разпространена, бенигнена и самоограничаваща се (V болест: анемия и еритема инфекциозум), но при възрастните се проявява с артралгия, артрит, кожен обрив, левкопения, тромбоцитопения, автоимунна хемолитична анемия и васкулит [51]. Репликацията на вируса се осъществява само в човешките прогениторни еритробласти. Рецептор за вируса е кръвногруповият антиген P (globoside), който се намира в еритроцити, еритробласти, мегакариоцити, ендотелни клетки, фетален черен дроб и сърце, което обяснява и основните симптоми при заразяване с вируса. Някои от тези симптоми са характерни и за автоимунните ревматични болести, поради което инфекцията с този вирус се асоциира с вегенерова грануломатоза, болест на Kawasaki и ерозивен полиартрит. Има съобщения, че при тази инфекция може да се позитивират aPL [52]. S. Loizou и сътр. [52] намират aCL и aPS при част от болните с парвовирус B 19. Антикардиолипиновите антитела са от клас IgG и подобно на тези при лупусно болните са зависими от бета-2-гликопротеин I, и се различават от aCL, намерени при болни от сифилис и други вирусни инфекции. По данни на P. von Landenberg и сътр. [53] aPL се установяват в серума на деца, болни от ювенилен идиопатичен артрит, които преди това са преболедували от инфекция с парвовирус B 19 и при които инфекцията персистира. Възрастни с позитивни IgG aPL често имат данни за персистираща инфекция с този вирус. Според авторите парвови-

рус В 19 директно се включва в инициирането на автоимунни реакции, медиирани и от антителата срещу фосфолипиди. В същото време никой от тези автори не намира клинични данни за тромботични усложнения, характерни за APS при изследваните болни [52, 53]. За пациентка с множествени венозни тромбози, положителни aCL и серологични данни за инфекция с CMV и парвовирус В 19 съобщават K. Tanizawa и сътр. [54)], а за множествени пулмонарни тромбози и транзиторни aPL при инфекция с парвовирус В 19 – Y. Asano и сътр. [55]. Механизмите, по които вирусът предизвиква антитялообразуване и по този начин се включват в патогенезата на автоимунните процеси, може би могат да се обяснят със суперантигенна стимулация на Т- и/или В-лимфоцитите или молекулна мимикрия [51, 52, 53, 54]. Друг важен факт е, че при болните с APS е по-висока честотата на парвовирус В 19 инфекцията. При това тези пациенти имат 4 пъти по-голям риск от повторни тромбози от тези, които не са били заразени с вируса [56].

Epstein-Barr virus (EBV) – в литературата има единични съобщения за връзка между EBV, aPL и тромбоза: при болен с инфаркт на слезката [57] и при болна с ДВТ и БТЕ [58]. И в двата случая антителата са транзиторни. M. Sorice и сътр. [59] доказват, че при инфекциозна мононуклеоза aCL се намират заедно с кофакторните антитела. Интересно е установяването на антитела срещу анексин V при тези болни. Според авторите появата на aPL по време на инфекциозния процес може да се обясни със: 1. Образуването на комплекс между вирусите и антигените на гостоприемника индуцира имунен отговор при експониране на комплекса след лиза или клетъчна увреда; 2. Автоантителата се индуцират след поликлонална активация и техните специфичности са преференциално определени от имунния репертоар.

Варицела вирус – съобщенията са единични: V. Viseux и сътр. [60] описват възрастен мъж с варицела, БТЕ и високи aCL и aB2GPI, които изчезват 2 месеца след оздравяване от инфекцията, I. Uthman и сътр. – 16 г. юноша с варицела, илео-феморална тромбоза и високи IgM aCL, които персистират 6 седмици след инфекцията [61], а B. D. Peyton – двама възрастни мъже с варицела, тибиална тромбоза, дефицит на протеин S, като единият има и LA, а

другият – aCL [62]. При деца с варицела, purpura fulminans, а при част от тях и с тромбоза са установени LA и дефицит на протеин S [63]. Описано е и дете, при което след варицела се наблюдават орхит, тромбоза в басейна на феморо-поплитеалната област, високи aPL и дефицит на протеин S [64].

В заключение: болшинството от aPL, наблюдавани в хода на вирусни инфекции, се различават от тези при автоимунните болести. Основната им характеристика е, че те са независими от B2GPI [65], обикновено са транзиторни и не са свързани с клиничните симптоми на APS, с изключение на катастрофалния APS [29].

Антифосфолипидни антитела при бактериални инфекции

Сифилис

Исторически първата инфекция, при която са доказани aPL, е сифилисът [1]. Връзката между положителния VDRL за сифилис и LA е известна отдавна [66]. Предположението, че причина за това са антитела, кръстосано реагиращи с кардиолипиновия антиген от VDRL и богатите на фосфолипиди повърхности на тромбоцитите и протромбин-активаторния комплекс, довежда авторски колектив, ръководен от E. N. Harris [3], да разработи през 1983 г. радиоимунологичен метод за определяне на aCL. Още в тази първа статия за aCL при лупусно болни се подчертава, че високите нива на антителата кореспондират с позитивна VDRL, докато при липса на антитела VDRL е негативна. Обратно – пет години по-късно P. Koskela и сътр. [67] подчертават, че много от серумите с високи aCL са отрицателни за стандартните реакции за сифилис, а много серуми на болни от сифилис и позитивни за VDRL са негативни за aCL. От друга страна, E. N. Harris и сътр. [68] установяват, че серумите с фалшиво положителна VDRL обичайно имат високи нива на aCL, но впоследствие доказват, че антителата от болни с луес се свързват с кардиолипина, но притежават по-малка кръстосана реактивност с негативно заредените фосфолипиди. За разлика от тях, антителата към фосфолипиди при болните с автоимунни заболявания реагират в по-малка степен с VDRL антигена, но реагират кръстосано както с кардиолипина, така и с негативно заредените фосфолипиди [69].

Наблюдаваното различие между болните с APS, при които намирането на aPL се свързва с тромбози, акушерски усложнения и тромбоцитопения, а при болните със сифилис не се наблюдават подобни клинични прояви въпреки положителните антитела, се обяснява според различните автори така:

- aPL имат различни профили при сифилиса и при лупуса: налице е различно съотношение на свързването на антифосфатидилетаноламин (aPE) и aPS към съответните антигени, с което се обяснява специфичността на VDRL антигена в серологията на сифилиса, а от друга страна, се обсъжда важността на aPS при тромботичната диатеза при лупуса [70].
- aCL при болни от сифилис и SLE имат различни специфичности на свързване към кардиолипин и структурно свързаните вещества. При сифилиса антителата разпознават кардиолипина в контекста с другите мембранни компоненти, докато при SLE се разпознават чист кардиолипин и структурно подобни компоненти. При сифилиса антителата са насочени към причинителя на болестта – Sp. pallida, която има кардиолипин върху клетъчната си мембрана [71].
- Титърът на VDRL корелира с нивото на aPL и с активността на болестта при сифилис, но не и при СЛЕ [72].
- Само антителата от болни с APS инхибират конверсията на PT в тромбин и реагират кръстосано с PS, докато антителата от болни със сифилис не показват такива свойства [73].
- Други автори [74] установяват, че aCL, aPS и aPE се доказват с еднаква честота при болни от SLE и сифилис, като титрите на aPS и aPE са по-високи при пациентите със сифилис. Предварителното инхибиране на серумите със съответните антигени е по-ясно изразено при болните със SLE.
- R.R. Forastiero и сътр. [75] доказват, че едновременното изследване на aCL и aB2GPI може да разграничи aCL при сифилис от тези при автоимунни болести.
- aCL, aB2GPI и aPT са намерени съответно при 8%, 8% и 28% от чернокожи със сифилис в Южна Африка [46].

Всички тези факти показват, че образуването на aPL и особено на aCL при сифилиса и при автоимунните заболявания е резултат от различни патогенетични механизми, което обяснява и факта, че при

автоимунните болести и особено при SLE се наблюдават тромботични инциденти, докато при сифилиса отсъства клиничната картина на APS въпреки присъствието на антитела срещу фосфолипиди.

Стрептококова инфекция

Стрептококите са едни от най-честите причини за бактериални инфекции при деца. Счита се, че те могат да предизвикат продукцията на aPL. Главен етиологичен фактор при острия ставен ревматизъм е beta-хемолитичният стрептокок от група А. Острият ставен ревматизъм и APS имат няколко общи характеристики, които обединяват двете заболявания [76, 78]:

1. И при двете заболявания се засягат сърцето и централната нервна система.

2. И при двете има данни за молекулна мимикрия между патогена и тъканите на хазяина.

3. Кръстосано реагиращи антитела между патогена и собствените молекули.

4. Активация на ендотела в засегнатите участъци.

5. Някои от болните с ревматизъм имат aPL, а при пациенти с APS се установява стрептококова инфекция.

6. Установена е кръстосана реактивност между антителата срещу стрептококовия М протеин и синтетични аналози при ревматизъм и между aB2GPI и синтетични аналози.

Има данни, че стрептококовата мембрана, съдържаща голямо количество кардиолипин, реагира не само с антистрептококовите антитела, а и с aCL [77]. Поради молекулната мимикрия през последните години усилено се обсъждат ролята на aB2GPI и данните за отлагане на тези антитела в засегнатите тъкани на болни с APS. Обсъжда се дори въпросът за припокриване (overlap) между ревматизма и APS [78], което подкрепя хипотезата за общи патогенетични механизми, лежащи в основата на развитието на сърдечните увреди и тези в централната нервна система при двете заболявания. От друга страна, известно е, че стрептококовият М протеин има качествата на суперантиген [79, 80].

Y. Schonfeld и сътр. [19] обясняват по следния начин персистирането на aPL без данни за тромбоза при инфекции, вкл. със стрептококи: B2GPI е хомоложен на някои бактерии и вируси,

които са естествени лиганди за toll-like рецепторите (TLRs). Антителата повишават риска от тромбофилия особено при наличие на друго тромбофилно състояние. Инфекциите много често предшестват проявите на тромбоза. Включването на TLRs от микробните структури и aB2GPI, може да доведе до появата на тромбоза. В основата на тези процеси стои молекулната мимикрия между B2GPI и микробния агент.

Повечето от проучванията за връзката между стрептококовата инфекция, aPL и APS са ретроспективни или описание на случаи. Най-често се описва връзката между aPL и хореята и клапните увреждания при системен лупус, lupus-like синдром или първичен APS [77]. Според тези автори 80% от болните със ставен ревматизъм имат aCL в острата фаза на болестта, докато при неактивен процес този процент спада на 40. Намерена е асоциация между aCL, хореята на Зиденхайм, кардита и засягането на клапите. Противоположно е мнението на N. Narin и сътр. [81], които не намират разлика в титрите на aCL между болните с остър ставен ревматизъм, хронично ревматично сърдечно заболяване и здравите.

При болните с остър постстрептококов гломерулонефрит aCL са установени в малък процент от случаите и титърът им намалява няколко месеца след отзвучаване на острия период [82]. Хистологично не са намерени тромбози в бъбречните структури. При болни с импетиго също са уставени aCL [82]. Авторите считат, че при острия стрептококов гломерулонефрит aCL са маргинален феномен, който не е свързан със самото заболяване. aCL и aB2GPI са намерени и при болни с постстрептококов реактивен артрит, като титърът им намалява в хода на болестта и особено след тонзилектомия [83].

Според нашите данни [84] при 40% от болните с еризипел се установяват високи нива на aCL при постъпване в болницата. Клиничният ход и прогнозата на болестта не зависят от титъра на антителата. В сравнение с хепатитно болните, концентрацията на aCL при болните с еризипел е по-ниска. Не бяха наблюдавани тромботични епизоди и при двете заболявания.

Други бактериални и паразитни инфекции

Антикардиолипинови антитела, aB2GPI и aPT са намерени и при болни с лепра. Антикардиолипиновите антитела са както

зависими, така и независими от B2GPI [46, 85, 86, 87]. Единични съобщения има за високи aPL при болни с малария, кала-азар, туберкулоза [46, 88].

Инфекции и катастрофален АФС

За пръв път катастрофалният APS (CAPS) е описан през 1992 г. [89]. CAPS е рядка форма на APS, тъй като се описва само в 1% от случаите, но смъртността е много висока – 50% и повече [90], но поради използването на по-агресивната терапия (плазмафереза, IVIG, добра антикоагулация, парентерални стероиди, антибиотици) тя е спаднала на 20% [91]. Характеризира се с дифузна тромботична микроваскулопатия главно в белия дроб, мозъка, сърцето, бъбреците, кожата и гастроинтестиналния тракт.

Отключващ фактор могат да бъдат травма, карцином, прекъсване на приема на антикоагуланти, инфекции [92]. Публикувано през 2001 г. проучване [93] сочи, че в 35% от случаите CAPS се предхожда от инфекция – на дихателните пътища (15%), на кожата, вкл. на вените на долните крайници (8%), на отделителната система (6%), на храносмилателната система (1%), генерализиран сепсис (1%) и други – 9%. Като причина за появата на синдрома се изтъква молекулната мимикрия [94]. Патогенните aCL и B2GPI се образуват в отговор на навлизането на бактериални и вирусни пептиди, които имат сходна структура с B2GPI [19].

Ваксини и APS

Публикациите за връзката между ваксинирането и последващо образуване на антитела срещу фосфолипиди са малко. Описани са случаи на транзиторна поява на aCL и aB2GPI след ваксиниране с рекомбинантна DNA ваксина срещу хепатит B [95]. Възможно обяснение за образуването на aB2GPI [96] е, че са резултат от свързването на B2GPI към рекомбинантния HbsAg (rHBsAg). Свързващият фосфолипиден участък на B2GPI върху петия домен е таргет за rHBsAg [97]. Образуване на aPL е описано и след имунизиране на здрави хора с грипна ваксина [98]. Никой от пациентите обаче не е имал тромботични усложнения. В същото време при пациенти със SLE, имунизирани с такава вак-

сина се наблюдава повишение на титъра на антителата срещу фосфолипиди, което може да представлява риск за последващо тромбообразуване [99]. Описана е и клинична изява на APS след ваксинация с дифтерия-тетанус [100]. Освен молекулната мимикрия, която се дискутира преди това, друго обяснение е описаният Autoimmune/Inflanatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA), при който основно значение се отдава на адювантите и особено на алуминиевите соли във ваксините [101].

В заключение: Инфекциите от различен произход – вирусен, бактериален, паразитологичен, могат да бъдат важен отключващ фактор за развитието на APS, вкл. и на неговата най-тежка форма – CAPS. В същото време при редица заболявания (напр. сифилис) инфекциозните причинители индуцират образуването на антитела, които по механизмите на молекулната мимикрия се свързват освен с патогена и към различни структури в организма на гостоприемник (напр. при острия ставен ревматизъм). Недостатъчно проучен остава въпросът за образуването на aPL след ваксиниране и тяхното значение. Много важно е да се отграничат антителата, възникнали вследствие на инфекциозен причинител, от тези при автоимунните заболявания, особено при болни с клинична картина на APS. Това налага тяхното прецизно изследване и вярно тълкуване на получените резултати.

Литература

1. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine diagnostishe Reaktion bei Syphilis. Deutch Med Woch 1906; 32:745-6
2. Michaelis L. Precipitin reaction bei syphilis. Berl Klin Wochensch 1907; 44.
3. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet 1983; 2: 1211-4.
4. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). Br J Rheumatol 1987; 26: 17.
5. Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. Lancet 1990; 335: 1544-7.
6. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β2-glycoprotein I (apolipoprotein H). Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 4120-4124.

7. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor (s) and differential diagnosis of autoimmune disease. Lancet 1990; 336: 177-178. Letter.
8. Hunt JE, McNeil HP, Morgan GJ, et al. A phospholipid B – B2-glycoproteinj I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occuring in autoimmune disease but not with infections. Lupus 1992; 1: 75-81.
9. Shoenfeld Y, Blank M, Krause I. The relationship of antiphospholipid antibodies to infections – do they bind to infecting agents or may they even be induced by them? Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 431-432.
10. Oldstone MB. Molecular mimicry and immune mediated diseases. FASEB J 1998; 80: 355-377.
11. Karlsen AE, Dyrberg T. Molecular mimicry between non-self, modified self and self in autoimmunity. Semin Immunol 1998; 10: 25-34.
12. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. N Engl J Med 1999; 341: 2068-2074.
13. Blank M, Shoenfeld Y, Cabilli S, et al. Prevention of experimental antiphospholipid syndrome and endothelial cell activation by synthetic peptides. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 5164-8.
14. Shoenfeld Y, Krause I, Kvapil F, et al. Prevalence and clinical correlations of antibodies against six beta2-glycoprotein I related peptides in the antiphospholipid syndrome. J Clin Immunol 2003; 23: 377-83.
15. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al. Bacterial induction of antibodies to B2-glycoprotein-I accounts for the infection etiology of antiphospholipid syndrome. J Clin Invest 2002; 109: 797-804.
16. Blank M, Shani A, Goldberg I, et al. Libman-Sacks endocarditis associated with antiphospholipid syndrome and infection. Thromb Res 2004; 114: 589-92.
17. Gharavi EE, Chaimovich H, Cucurull E, et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral and bacterial peptides. Lupus 1999; 8: 449-455.
18. Zhang I, Jaconsson K, Strom K, et al. Staphyloccocus aureus expresses a cell surface protein that bind both IgG and B2-glycoprotein-I. Microbiology 1999; 145: 177-183.
19. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. Ann Rheun Dis 2006; 65: 2-6.
20. Ordi-Ros J, Villareall J, Monegal F, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with chronic hepatitis C infection: haracterization in relation to antiphospholipid synfrome. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 241-244.
21. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, et al. High prevalence of aPL antibodies and antithyroglobulin antibodies in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-α. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1138-1141.

22. Cacoub P, Musset L, Amoura Z, et al. Anticardiolipin, anti-β_2-glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. J Rheumatol 1997; 24: 2139-2144.
23. Leroy V, Arvieux J, Jacob M C, et al. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. Br J Haematol 1998; 101: 468-474.
24. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C. Implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. Hepatology 1996; 23:199-204.
25. Biron C, Andreani H, Blanc P, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with chronic liver disease related to alcohol or hepatitis C virus: correlation with liver injury. J Lab Clin Med 1998; 131: 243-250.
26. Dalekos GN, Kistis KG, Boumba DS, et al. Increased incidence of anti-cardiolipin antibodies in patients with hepatitis C is not associated with aetiopathogenic link to antiphospholipid syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 67-74.
27. Sthoeger ZM, Fogel M, Smirnov A, et al. Anticardiolipin autoantibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with hepatitis C infection. Ann Rheum Dis 2000; 59: 483-486.
28. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, et al. Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (Hepatitis C virus/HIV infection): Description of 82 cases. Clin Infect Dis 2004; 38: 1009-1016.
29. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1312-1317.
30. Zahou K, Liaskos C, Christodoulou DK, et al. Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta-2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest 2003; 33: 161-168.
31. Sene D, Piette J-C, Cacoub. Anticorps antiphospholipide, syndrome des anticorps antiphospholipides et infections virales. Rev Med Intern 2009 ; 30: 105-202.
32. Gughelmore H, Vitozzi S, Elbarcha O, Fernandez E. Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in viral infections. Ann Rheum Dis 2001; 60: 500-504.
33. Neurath AR, Strick N. The putative cell receptors for hepatitis B virus (HBV) annexin V and apolipoprotein H bind to lipid components of HBV. Virology 1994; 204: 475-7.
34. de Calvalho JP. Primary antiphospholipid syndrome and hepatitis B and C infections Braz J Rheumatol 2009; 49: 599-605.
35. Hernández Gil MD, Martínez Lorente MI, et al. Hepatitis A. An uncommon associated pathology. doi: 10.1016/j.aller.2009.09.013

36. Colaco CB, Mackie I W. Anticardiolipin antibodies in viral infections (Letter). Lancet 1989; 1: 8638.
37. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers G. Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. JAMA 1986; 256: 491-3.
38. Canoso RT, Zon LI, Groopman JE. Anticardiolipin antibodies associated with HTLW-III infection. Br J Hematol 1987; 65: 495-498.
39. Coll Daroka J, Gutierrez-Cebollada J, Yazbeck H, et al. Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome: prognostic marker or association with HIV infection? Iinfection 1992; 20: 140-142.
40. Rubber A, Bock E, Schwab J, et al. Anticardiolipin antibodies in HIV infection: association with cerebral perfusion defects as detected by 99mTc-HMPAO SPECT Clin Exp Immunol 1994; 98: 361-368.
41. Abdollahi A, Morteza A. Serum concentrations of antiphospholipid and anticardiolipin antibodies are higher in HIV-infected women. Rheumatol Intl 2012; 32: 1927-1932.
42. Falco M, Sorrenti A, Priori R, et al. Anti-cardiolipin antibodies in HIV infection are true antiphospholipids not associated with antiphospholipid syndrome. Ann Ital Med Int 1993; 8:171-4.
43. Weiss L, You JF, Giral P, et al. Anti-cardiolipin antibodies are associated with anti-endothelial cell antibodies but not with anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in HIV infection. Clin Immunol Immunopathol 1995; 77: 69-74.
44. Petrovas C, Vlachoyiannopoulos PG, Kordossis T, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid antibodies in HIV infection and SLE with or without antiphospholipid syndrome: comparisons of phospholipid specificity, avidity and reactivity with beta2-GPI. J Autoimmun 1999;13: 347-55.
45. Guerin J, Casey E, Feighery C, Jackson J. Anti-Beta 2-glycoprotein I antibody isotype and IgG subclass in antiphospholipid syndrome patients. Autoimmunity 1999; 31:109-16.
46. Loizou S, Singh S, Wypkema E, Asherson RA. Anticardiolipin, anti-Beta 2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. Ann Rheum dis 2003; 62: 1106-1111.
47. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis 1990; 12 (suppl 7): S701 -10.
48. Labarca JA, Rabaggliati RM, Radrigan FJ, et al. Antiphospholipid Syndrome Associated with Cytomegalovirus Infection: Case Report and Review Clin Inf Dis 1997; 24:197-200.
49. Squizzato A, Gerdes VEA, Buller HR. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system. Thromb Haemost 2005; 93: 403-10.

50. Abgueguen P, Delbos V, Chennebault JM, et al. Vascular Thrombosis and Acute Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Patients: Report of 2 Cases and Literature Review. Clin Infect Dis 2003; 36: e134-9.
51. Cohen B**.** Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. Br Med J 1995; 311**:** 1549-1552.
52. Loizou S, Cazabon JK, Walport M J, et al. Serum antiphospholipid antibodies from patients infected with human B19 parvovirus have similar specificity and cofactor dependence to those found in SLE patients. Arthritis Rheum 1997; 40: 103-108.
53. Von Landenberg P, Lehmann HW, Knoell A, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. Arthr Rheum 2003; 48: 1939-1947.
54. Tanizawa K, Nakatsuka D, Tanaka E, et al. Pulmonary thrombosis with transient antiphospholipid syndrome after mononucleosis-like illness. Inter Med 2009; 48: 1231-1234.
55. Asano Y, Sarukawa M, Idezuki T et al. Multiple small pulmonary emboli associated with transient antiphospholipid syndrome in human parvovirus B19 infection. Clin Rheumatol 2006; 25: 585-587.
56. Chen D-Y, Tzang B-S, Chen Y-M, et al. The association of anti-parvovirus B19-VP1 unique region antibodies with antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome. Clin Chim Acta 2010; 411: 1084-1089.
57. Van Hal S, Senanayake S, Hardiman R. Splenic infarction due to transient antiphospholipid antibodies induced by acute Epstein-Barr virus infection. J Clin Virol 2005; 32: 245-247.
58. Yamazaki M, Asakura H, Kawamura Y, et al. Transient lupus anticoagulant induced by Epstein-Barr virus infection. Blood Coagul Fibrinolysis 1991; 2: 771-774.
59. Sorice M, Pittoni V, Griggi T, et al. Specificity of anti-phospholipid antibodies in infectious mononucleosis: a role for anti-cofactor protein antibodies. Clin Exp Immunol 2000; 120: 301-306.
60. Viseux V, Darnige L, Poulain JF, et al Pulmonary embolism and transitory anti-b2-GPI antibodies in an adult with chicken pox. Lupus 2000; 9: 558-560.
61. Uthman I, TaherA, Khalil I. Hughes syndrome associated with varicella infection. Rheumatol Int 2001; 20: 167-168.
62. Peyton BD, Cutler BS, Stewart FM. Spontaneous tibial artery thrombosis associated with varicella pneumonia and free protein S deficiency. J Vasc Surg 1998; 27: 563-567.
63. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. J Pediatr 1996;128: 319-23.

64. D'Angelo A, Della Valle P, Crippa L, et al. Autoimmune deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. N Engl J Med 1993; 328: 1753-7.
65. Mc Nally T, Purdy G, Mackie IJ, et al. The use of anti-beta2-glycoprotein I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. Br J Haematol 1995; 91: 471-473.
66. Laurell AB, Nilsson IM. Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant, and biologic false positive Wassermann. J Lab Clin Med 1957; 49: 694-707.
67. Koskela P, Vaarala O, Makitao R, et al. Significance of false positive syphilis reactions and anticardiolipin antibodies in a nationwide series of pregnant women. J Rheumatol 1988; 15: 70-73.
68. Harris EN, Gharavi AE, Hughs GRV. Anti-phospholipid antibodies. Clin Rheum Dis 1985; 11: 591-609.
69. Harris EN, Gharavi AE, Wasley GD, Hughs GRV. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and of inhibition studies to distinguish between antibodies to cardiolipin from patients with syphilis or autoimmune disorders. J Infect Dis 1988; 157: 23-31.
70. Colaco CB, Male DK. Anti-phospholipid antibodies in syphilis and thrombotic subset of SLE: distinct profiles of epitope specificity. Clin Exp Immunol 1985; 59; 449-456.
71. Mouritsen S, Hoier-Madsen M, Wii A et al. The specificity of anti-cardiolipin antibodies from syphilis patients and from patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 1989; 76: 178-183.
72. Loizou S, Mackworth-Young CG, Cofiner C, Walport M J. Heterogeneity of binding reactivity to different phospholipids of antibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and with syphilis. Clin Exp Immunol 1990; 80: 171-176.
73. Pierangeli S, Goldsmith GH, Krnic S, Harris N. Differences in functional activity of anticardiolipin antibodies from patients with syphilis and those with antiphospholipid syndrome. Infection and Immunity 1994; 62: 4081-4084.
74. Meyer G, Gyna L, Bourgeois P, et al. Profile and cross-reactivities in antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus with syphilis. Clin Rheumatol 1987; 6: 369-377.
75. Forastiero RR, Martinuzzo ME, Kordich LC, Carreras LO. Reactivity to beta 2 glycoprotein I clearly differentiates anticardiolipin antibodies from antiphospholipid syndrome and syphilis. Thromb Haemost 1996; 75: 717-720.
76. Blank M, Aron-Maor A, Schonfeld Y. From rheumatic fever to Libman-Sacks endocarditis: is there any possible pathogenetic link? Lupus 2005; 14: 697-701.
77. Figeroa F, Berrios X, Gutierrez M, et al. Anticardiolipin antibodies in acute rheumatic fever. J Rheumatol 1992; 19: 1175-80.

78. Blank M, Krause I, Magrini L, et al. Overlapping humoral autoimmunity links rheumatic fever and the the antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2006; 45: 833-841.
79. Kotb M, Majumdar G, Tomai M, et al. Accessory cell-independent stimulation of human T cells by Streptococcal M protein superantigen. J Immunol 1990; 145: 1332-6.
80. Tomai M, Kotb M, Majumdar G, et al. Superantigenicity of Streptococcal M protein. J Exp Med 1990; 172: 359-62.
81. Narin N, Kutukcuter N, Narin F, et al. Anticardiolipin antibodies in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease: Is there a significant association? Clin Exp Rheumatol 1996; 14: 567-9.
82. Ardiles L, Ramirez P, Moya P, et al. Anticardiolipin antibodies in acute poststreptococcal glomerulonephritis and streptococcal impetigo. Nephron 1999; 83: 47-52.
83. Tamura N, Kobayashi S, Hasjimoto H. Anticardiolipin antibodies in patients with poststreptococcal reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61: 374.
84. Nikolov K, Baleva M, Boyadjian H, et al. Anticardiolipin antibodies in viral hepatitis. Acta Med Bulg 1999; 26: 8-14.
85. De Larrañaga G, Forastiero RR, Martinuzzo ME, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in leprosy: evaluation of antigen reactivity. Lupus 2000; 9: 594-600.
86. Hojnik M, Gilburd B, Ziporen L, et al. Anticardiolipin antibodies in infections are heterogeneous in their dependency on beta 2- glycoprotein I: analysis of anticardiolipin antibodies in leprosy. Lupus 1994; 3: 515-21.
87. Arvieux J, Renaudineau Y, Mane I,et al. Distinguishing features of anti- 2-glycoprotein I antibodies between patients with leprosy and the antiphospholipid syndrome. Thromb Haemost 2002; 87: 599-605.
88. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome and infections. Ann Rheum Dis 2003; 62: 388-393.
89. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992; 19: 508-12.
90. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? Arthritis Rheum 2003; 48: 3320-7.
91. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. Arthritis Rheum 2006; 54: 2568-76.
92. Asherson RA. The pathogenesis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. J Clin Rheumatol 1999; 4: 249-52.

93. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 355-77.
94. Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome – molecular mimicry. J Rheumatol 2000; 27: 12-14.
95. Martinuc-Porobic J, Avcin T, Bozic B, et al. Anti-phospholipid antibodies following vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. Clin Exp Immunol 2005; 142: 377-380.
96. Huh JH, DY UI, Hwang SG, et al. Characterization of antiphospholipid antibodies in chronic hepatitis B infection. Korean J Hematol 2011; 46: 36-40.
97. Mehsi H, Naqvi A, Kamboh MI. Recombinant hepatitis B surface antigen and anionic phospholipid share a binding region in the fifth domain of beta 2-glycoprotein I (apolipiprotein H). Biochem Bioph Acta 2008; 1782:163-168.
98. Tplak N, Kveder T, Trampus-Bakija A, et al. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. Autoimmun Rev 2008; 8: 134-138.
99. Tarajan P, Sipka S, Lakos G, et al. Influenza vaccination and the production of anti-phospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 2006; 35: 241-249.
100. Diphteria-tetanus vaccine: first report of antiphospholipid syndrome: case report. Reactions Weekly 2011; 20: 0114-9954.
101. Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Lupus 2012; 21: 711-714.

ЗАСЯГАНЕ НА ЧЕРВАТА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Петър Николов

Въведение

Антифосфолипидният синдром (APS) е автоимунно заболяване, характеризиращо се с хиперкоагулация в присъствието на циркулиращи автоантитела срещу различни тъканни фосфолипиди и техните белтъчни кофактори. Клинично се характеризира най-често от венозни и/или артериални тромбози, рецидивиращи спонтанни аборти и мъртви раждания [1, 2].

Класификация

APS се разделя на първичен (не се открива друга причина) и вторичен (налице е подлежащо заболяване – системен лупус, инфекции, медикаменти, др.). Редица автори описват и т.нар. катастрофален APS (CAPS).

Патология

Засягане на тънкото и дебелото черво може да се наблюдава както при първичен, така и при вторичен APS, а също и при CAPS. Клиничната изява може да настъпи остро или хронично. Клиничните симптоми, инструменталната, патологоанатомична и серологичната находка при отделните форми са сходни, като могат да се припокрият частично или напълно и с други чревни или системни заболявания (табл. 1).

При първичен и вторичен APS се засягат преди всичко средните и големите венозни и артериални съдове: v. mesenterica sup., a. mesenterica sup., v. cava if., aorta abdominalis и др., като чревното засягане допълва общата картина на APS, но не е от водещите предилекционни места на APS.

При CAPS се установява ангажиране на червата при над 30% от аутопсираните, като за разлика от първичния и вторичния APS характерно е засягането на малките съдове и наличието на микротромби в по-голямата част от некропсиите [3, 4, 5]. В допълнение, при CAPS се установява 2 пъти по-висока честота на интестиналната исхемия, а микротромби се установяват близо 19 пъти по-често в сравнение с тази при класически APS, а респективно на това и смъртността при CAPS е по-висока от тази при APS [5]. Нерядко при пациентите с CAPS има анамнеза и за предхождащ първичен или вторичен APS [6].

Клинична картина

При първичен APS са наблюдавани абдоминална ангина [7, 8], мезентериална тромбоза и интестинален инфаркт [8, 9]; мезентериална възпалителна оклузивна болест с последваща тънкочревна некроза и резекция [10].

Засягане на червата се наблюдава и при вторичен APS в рамките на системен лупус (SLE), ревматоиден артрит, болест на Крон, склеродермия, неоплазми: някои лимфоми, тимоми, рак на белия дроб и др., индуциран от медикаменти: пропилтиоурацил, фенитоин, интерферон-алфа и др., инфекции: EBV, HCV, HIV и др. [6, 11]. Коремната болка като цяло е по-силно изразена при първичен и вторичен APS, отколкото при CAPS [5]. Клиничната картина при CAPS настъпва остро, протичането е драматично и често е доминирано от проявите на полиорганна недостатъчност, респираторен дистрес синдром (РДС), дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК) [12] и тромбоцитопения [13].

При част от болните се установява синхронно или метахронно засягане и на съседни органи: слезка, панкреас, черен дроб и др., което съответно е съпроводено от по-голяма смъртност и като цяло в тези случаи прогнозата за пациента е по-лоша. Клиничната картина, патологоанатомичната и инструменталната находка при APS и CAPS са представени на табл. 1.

Предвид честотата на чревното засягане при APS, някои изследователи дори предлагат при всички пациенти с APS да се изключи засягане на червата, а също така активно да се търси APS при пациентите с интестинална исхемия [14].

Таблица 1. Клиника, патология при APS и CAPS със засягане на червата

APS	Клинични симптоми	Патологоанатомична и инструментална находки
Първичен	– Абдоминална ангина, появяваща се остро в покой или хронично след нахранване – Илеус – Перфорация – Интестинално кървене – Хематохезия – Клинични прояви при засягането на съседни органи: синдром на Budd-Chiari: иктер, варици на хранопровода, асцит, чернодробна енцефалопатия; тромбоза на слезката: прояви на фунционална аспления, поява на шистоцити и телца на Howell-Jolly в натривка от периферна кръв и др. Засягане на панкреаса: симптоми на остър панкреатит.	– Остра/хронична мезентериална исхемия със засягане на средните и големите съдове. – Мезентериална тромбоза, водеща до пълна или частична оклузия на проводящите артерии. – Инфаркти на оментума и/или тънкото/дебелото черво. – Исхемичен ентерит/колит. – Лигавични язви и некрози. – APS васкулопатия. – +/– наличие на микротромби. – При КАТ се установят задебеляване на чревната стена в резултат от едем и/или хеморагия; дилатирани чревни бримки; мезентериална инфилтрация; абнормно контрастиране на чревната стена (двойно хало или симптом на „мишената“); мезентериален едем; асцит, др.
Вторичен	– Симптоми на основното заболяване (системен лупус, ревматоиден артрит, неоплазми, инфекции и др.). – Коремните оплаквания при засягане на червата при вторичен APS са идентични с тези при първичен APS, като към тях могат да се прибавят и симптоми на основното заболяване.	– Патологоанатомичната и инструменталната находка са сходни с тези при първичен APS, като тук могат да присъстват и белези на основното заболяване: системен лупус, инфекции и др.
Катастрофален	– Коремната болка при засягане на червата при CAPS е по-слабо изразена, отколкото при първичен и вторичен APS. – Доминират проявите на полиорганна недостатъчност, респираторен дистрес синдром, ДИК и др.	– Остро настъпило, дисеминирано и полиорганно засягане на малките съдове и наличие на микротромби. – Тромбоцитопения.

Лечение

При лечението на APS и CAPS със засягане на червата водещи са следните принципи:

– Продължителна антикоагулантна терапия;

– Хирургична реваскуларизация или ендоваскуларно лечение на засегнатите съдове (когато това е възможно);

– Хирургична резекция по витални показания при настъпили некротични изменения в червото или с оглед възстановяване на функционалната цялост и анатомичната проходимост на засегнатите чревни участъци;

– Лечение на основните заболявания и ограничаване на ноксите при вторичен APS и CAPS;

– Лечение на CAPS.

При началната изява на първичен APS, неналагаща ендоваскуларно лечение на засегнатите съдове, се допуска продължителна антикоагулантна терапия по схема. При венозните тромбози INR се поддържа в границите 2-3, при артериалните около 3, като при рекурентни тромбози някои автори препоръчват да се поддържа дори INR = 3-4 в хода лечението [15].

Хирургичната реваскуларизация или ендоваскуларното лечение се извършват в съответствие с действащите медицински стандарти и под наблюдението на медицинския екип. Хирургична резекция на засегнатите чревни участъци се налага при настъпили некротични изменения или перфорации на червата. Хирургична резекция и/или пластика се допускат и при невъзможност от провеждането на друг вид лечение и целят възстановяване на функционалната цялост и анатомичната проходимост на засегнатите чревни участъци. Провеждат се в съответствие с медицинските стандарти и по преценка на медицинския екип.

При лечението на съпътстващите заболявания при вторичен APS се включват голям брой терапевтични подходи в съответствие с вида на болестта. Лечението на тези заболявания се провежда в съответствие с действащите медицински стандарти и под наблюдението на медицинския екип и цели достигането на реми-

сия на основното заболяване, което от своя страна намалява вероятността от развитието на вторичен APS и CAPS с чревно засягане. Отделно от това се препоръчва спиране или поне ограничаване на причините, които биха могли да доведат до развитието на вторичен APS, особено в случаите на ятрогенен APS.

При лечението на CAPS водещи са реанимационните мероприятия едновременно с лечението на основното заболяване в комбинация с лечение на РДС, ДИК и др. Основните терапевтични подходи при лечението на CAPS включват още антикоагуланти, антиагреганти, плазмен обмен, имуносупресори, интравенозни имуноглобулини и др., като приложението им в комбинация в общореанимационните мерки увеличава преживяемостта на болните [13].

Литература

1. Grossman JM. Primary versus secondary antiphospholipid syndrome: is this lupus or not? Curr Rheumatol Rep 2004;6:445-50.
2. Стоилов Н, Рашков Р, Стоилов Р. Антифосфолипиден синдром – исторически данни, етиология и патогенеза. Ревматология 2011; 4: 26-33.
3. Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. Immunobiology 2005;210:727-33.
4. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. ArthritisRheum 2006;54:2568-76.
5. Cervera R, Espinosa G, Cordero A, et al. Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS. Semin Arthritis Rheum 2007;36:287-96.
6. Sherer Y, Shoenfeld Y. The Antiphospholipid Syndrome. First Edition. Chapter 1: The Antiphospholipid Syndrome (APS) – General Features Bio-Rad Laboratories, 2004, 3-11.
7. Choi B, Jeon HS, Lee SO, et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting with abdominal angina and splenic infarction. Rheumatol Int 2002; 22:119-121.

8. Egwuonwu S. Acute Superior Mesenteric Vein Thrombosis in a Patient with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Case Report and Brief Review of the Literature. J Gastrointest Dig Syst 2015; 5:360.
9. Sánchez-Guerrero J, Reyes E, Alarcón-Segovia D. Primary antiphospholipid syndrome as a cause of intestinal infarction. J Rheumatol 1992; 19:623-625.
10. Gül A, Nanc M, Öcal L, et al. Primary antiphospholipid syndrome associated with mesenteric inflammatory veno-occlusive disease. Clin Rheumatol 1996; 15:207-210.
11. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. Ann Rheum Dis 2004; 63:1312-1317.
12. Bachmeyer C, Barrier A, Frazier A, et al. Diffuse large and small bowel necrosis in catastrophic antiphospholipid syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:1011-4.
13. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. J Nephropathol 2014;3:9-17. doi:10.12860/jnp.2014.03.
14. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2007;46:1641-1647.
15. Rosenthal E, Sangle SR, Taylor P, et al. Treatment of mesenteric angina with prolonged anticoagulation in a patient with antiphospholipid (Hughes) syndrome and coeliac arterystenosis. Ann Rheum Dis 2006;65:1398-9.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ И НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Юлия Петрова, Олга Григорова, Марта Балева

Антифосфолипидният синдром (APS) е автоимунно заболяване, което засяга много органи и системи, вкл. и нервната система. Според последната класификация от 2006 г. [1] само транзиторните исхемични атаки (TIA) и мозъчният инсулт са включени в класификационните критерии за поставяне на диагнозата APS. В същото време в тази класификация не присъстват такива заболявания като деменция, хорея, епилепсия, когнитивни разстройства, транзиторна глобална амнезия, паркинсонова болест, дистония, главоболие, мигрена, депресия, трансверзален миелит (TM), атрофия на зрителния нерв и други неврологични болести, при които също могат да се докажат антитела срещу фосфолипиди (aPL). При някои от тези заболявания, като когнитивни дисфункции, главоболие, мигрена, депресия, хорея, епилепсия, TM, атрофия на зрителния нерв, не винаги може да се обясни етиологията на заболяването [2, 3]. Потвърждение на тезата е и фактът, че при част от болните с APS с неврологична симптоматика не се намират лезии в мозъка с компютърна томография (CT) или ядрено-магнитен резонанс (MRI) [3]. Проблемът още повече се усложнява предвид факта, че с директното действие на aPL върху нервната тъкан някои автори обясняват когнитивните дисфункции при APS [2, 3, 4], докато според други повишените нива на aPL при болни с мигрена [5] и мултиплена склероза [6, 7, 8] се установяват в някои случаи и без да има други клинични данни за APS.

Честотата на засягане на нервната система при болни с APS варира според различните автори, като особено висока е тя при болни от лупус (от 3,4 до 46% при някои проспективни проучвания) [9].

На табл. 1 са представени неврологичните заболявания, при които са доказани aPL [по 2, 4].

Таблица 1. Неврологични заболявания с aPL

Мозъчносъдови заболявания
Транзиторни исхемични атаки (TIA)
Исхемичен инсулт
Остра исхемична енцефалопатия
Интракраниална венозна тромбоза
Епилепсия
Главоболие
Хорея
Множествена склероза
Трансверзален миелит
Идиопатична интракраниална хипертония
Други неврологични синдроми
Сензорно-неврална загуба на слуха
Синдром на Guillain-Barre´
Транзиторна глобална амнезия
Окуларни синдроми
Дистония – Паркинсонизъм
Когнитивна дисфункция
Деменция
Други психични заболявания
Депресия
Психоза

Транзиторни исхемични атаки

Установена е връзка между aPL и атеросклерозата. Бета-2-гликопротеин I (B2GPI) е компонент на атеросклеротична плака [10]. Предполага се, че автоантителата към β2GPI (aB2GPI) допринасят за повишаване на приема на окислен LDL от макрофагите, което води до развитието на пенести клетки и плаки. Антифосфолипидните антитела, особено тези срещу B2GPI и D4/5 и D1 субединици, са свързани с клинична проява на атеросклерозата [10].

Преходните (транзиторни) исхемични атаки могат да бъдат причинени от широк спектър болестни процеси: атеросклероза на магистрални артерии, кардиоемболизъм, дисекция, хиперкоагу-

лация и др. В патофизиологичен аспект връзката между TIA и IgG антителата срещу фосфатидилсерин/протромбин (aPS/PT) е несигурна, но може да се медиира от тромбоза, която е общ патологичен процес в основата на TIA и исхемичния мозъчен инсулт [10]. Приема се, че механизмът на aPL индуцирана тромбоза включва свързване на антитяло към тромбоцитите и ендотелните клетки с последващо активиране на тромботичната каскада. Прекъсването на annexin A5 антикоагулантната активност е включено в този модел [10]. Исхемичният мозъчен инсулт и TIA са най-честата проява на APS, особено в млада възраст [11].

Транзиторните исхемични атаки се установяват при 11,1% от болните с APS [12]. Пет години по-късно повтарящите се тромботични събития се появяват в 16,6% от пациентите, като преходни исхемични атаки са 2,3% [13], а 10 години след началото на проучването повтарящите се тромботични събития се появяват при 14,4% от пациентите, а преходните исхемични атаки са 3% [14]. Това усложнение се среща с еднаква честота при болните от лупус и при болните с първичен APS [14].

Установено е, че наличието на aPL в група от 356 неселектирани болни от неврологична клиника е 15%. От тях 45% са aPL-положителни пациенти с инсулт и 13% с TIA [11]. S. Sciascia и сътр. [15], анализирайки данните за aPL при болни с различни мозъчносъдови заболявания от 43 статии, в които са включени общо 5217 пациенти и контроли на възраст под 50 г., показват, че 17,2% имат инсулт, а 11,7% – TIA. Според тях наличието на aPL обуславя петкратно по-висок риск от инсулт или TIA в сравнение с контролната група.

Според инициативата Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) [16] пациентите със SLE, които едновременно са с инсулт и TIA, имат най-висок GAPSS, но разликата е статистически значима в сравнение със случаите само с TIA. Според авторите GAPSS е валиден за оценка на риска при мозъчносъдови увреждания и е полезен при рискови популации и избор на терапия.

При болни с първичен APS е установена асоциация между сърдечни клапни увреждания както при инсулт, така и при TIA. Такава връзка не е намерена при болните с лупус [17].

Мозъчен инсулт

Данните на R. Cervera и сътр. [12] показват, че 19,8% от болните с APS имат данни за мозъчен инсулт. След период от 5 години същият авторски колектив наблюдава повтарящи се тромботични събития, като установява, че най-често това е исхемичен мозъчен инсулт при 2,4% от болните, а 10% от смъртните случаи в кохортата са следствие на това заболяване [13]. В следващите 5 години при 3,6% от болните с APS настъпва мозъчен инсулт, а 11,8% от всички смъртни случаи се дължат на инсулт [14]. Проведеното от D. Erkan и сътр. [18] десетгодишно проучване при болни с първичен APS показва, че в този период 38,4% от пациентите са с остатъчна неврологична симптоматика след инсулт, 20,5% не са в състояние да изпълняват ежедневните си дейности, което е важно за качеството им на живот. Причини за това функционално увреждане са: когнитивна дисфункция, сърдечно-съдови заболявания, афазия, експресивна афазия.

Първите проучвания при болни с APS показват висока честота на aCL и лупусния антикоагулант (LA) при пациентите с исхемичен мозъчен инсулт, както при болни от лупус, така и при първичен APS [10, 19]. APS е важна причина за инсулт в млада възраст, като възрастта на възникване на инсулта е с десет години по-рано от типичната за дадено население възраст за поява на инсулт, свързан с класически сърдечно-съдови рискови фактори [11]. Последвалите проучвания по този въпрос са противоречиви. Публикувани са данни за повтарящи се инсулти при пациенти с aPL, като не са установени разлики между първичния и вторичния APS, както и данни за най-краткото време до следващите исхемични инциденти при пациентите с най-високи титри на aCL [11]. Данните за връзката между степента на повторна поява на инсулт и нивата на aCL антитела обаче са противоречиви, като някои проучвания не успяват да демонстрират ясно тази асоциация [11].

През 2001 г. R.L. Brey и сътр. [20] установяват връзка между B2GPI зависимите положителни aCL, исхемичния мозъчен инсулт и инфаркт в 20-годишно проспективно проучване в контекста на Honolulu Heart Study и характеризират тези антитела като независим рисков фактор за заболяването.

Проучвания в периода 1990-1993 г., направени с помощта на aCL и LA при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт под 50-годишна възраст, показват честота на положителен резултат за aPL от 2% до 46% от случаите [21, 22, 23]. Още по-интересни са данните на V. Toschi и сътр. [24] при млади болни с инсулт, които доказват, че в серума им има и други антитела: 18,2% – aPS, 15,6% – антифосфатидилглицерол, 14,3% – срещу фосфатидилова киселина, 28,6% срещу фосфатидилинозитол (aPI), 23,4% – aCL, а 76,6% са били aCL отрицателни. От последните 23,4% са показали антитела срещу епитопи, различни от кариолипина, като те са B2GPI зависими.

A. Rodríguez-Sanz и сътр. [25] анализират aCL, aB2GPI и aPS/PT в първите 48 ч след началото на инсулта при лица под 55 г. и при положителен резултат – 12 седмици след това. APS е намерен при 8,6%. Налице е позитивна корелация между IgM aCL и активността/тежестта на инсулта и нивата на IgG aB2GPI в първите 48 ч, като последната зависимост се запазва и 3 месеца по-късно.

Проучването Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) от 1993 г. установява, че 9,7% от болните с исхемичен инсулт имат aCL, докато при здравите този процент е 4,3% и тези антитела са независим рисков фактор за заболяването [26]. Последвалото 2-годишно APASS проучване доказва, че позитивните aCL не са свързани с повишен риск от следващ тромботичен инцидент [27]. Трябва да подчертаем, че в това проучване cut-off титъра на антителата е много нисък – само 10 GPL. Наличието на aCL е признат рисков фактор за исхемичен инсулт и предиктор на повтарящи се исхемични инциденти при млади пациенти. Пациенти в напреднала възраст и с IgG aCL > 10 GPL и отрицателни за aB2GPI, изглежда, нямат по-висок риск от съдови инциденти [28].

През 2013 г. във връзка с инициативата на Antiphospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) се проучва истинската честота на aPL при болни с мозъчен инсулт, миокарден инфаркт, дълбока венозна тромбоза и бременни [29]. Базирайки се на 120 статии, авторите намират, че честотата е 13,5%. Ограничения на проучването са: 60% от докладите са публикувани преди 2000 г., 3-те антитела (aCL, aB2GPI, LA) са използвани само в 11% от тях, 36% от статиите използват нисък титър за cut-off при определянето на aCL, а cut-off за

aB2GPI е много хетерогенен, потвърждаването на aPL е изследвано само при 20% от статиите, а дизайнът на проучването е ретроспективен при половината статии. По тази причина авторите се затрудняват да дефинират честотата на "клинично значимия aPL профил" при болните с aPL. Две години по-късно [30] същият авторски колектив съобщава, че има разлика между честотата на aPL при здрави и болни от инсулт, но отново подчертават, че за да се получат сравними резултати от отделните проучвания, е важно да се използват класификационните критерии от Sapporo.

Животински модели и in vitro експериментални данни подкрепят имуномедиирана патогенеза за исхемичния инсулт, тъй като е налице директно свързване на aPL с неврони и глиални клетки, за които се приема, че се появяват след прекъсване или нарушаване пропускливостта на кръвномозъчната бариера [31].

Наличието на 2 или 3 aPLs (aCL, aB2GPI, LA) е рисков фактор за бъдещите тромботични инциденти, особено при хора с подлежащо автоимунно заболяване, като се има предвид, че позитивирането само на едно антитяло изглежда не е свързано с повишен риск от тромбоза [32]. Някои автори предлагат aPL да се използват за стратификация на риска от инсулт сред здрави лица [33]. Скрининг за aPL се препоръчва при пациенти в случаите, когато не са намерени ясни причини за исхемични мозъчносъдови симптоми, и особено при тези под 50-годишна възраст [29].

Епилепсия

През последното десетилетие се обсъждат и автоимунни промени при болни с епилепсия, както и при епилепсия при болни със SLE. При деца с епилепсия с неуточнена етиология са установени антинуклеарни антитела (18,8%), aCL (1,25%), aPL (1,25%), срещу тиреоидна пероксидаза (3,75%), анти-GAD (8,75%), анти-Yo (3,75%), анти-MA2 (3,75%) и анти-VGKC [34]. Клиничното значение на aPL при деца е трудно да се обясни [35]. При 13% от децата с парциална епилепсия без никакви клинични признаци на заболявания на имунната система се установяват позитивни aPL. Въпреки че значението им не е изяснено, това показва, че имунната система медиира механизми, които биха могли да имат връзка с болестта при някои от случаите [36].

Епилепсия е установена при 7% от болните с APS, предимно мъже [12]. Пет години по-късно още 1,7% от болните са с епилепсия [13], а 10 години след началото на проучването и други 1,9% от болните са с това заболяване [14]. Връзката на APS с епилепсията при възрастни е документирана в много студии [37, 38, 39, 40]. Епилепсия и епилептични припадъци са докладвани сред неврологичните прояви на APS в 8% от случаите, което е почти 10 пъти по-често в сравнение с общата популация [41].

Проучванията показват по-ясна връзка между епилепсията при SLE и aPL, отколкото епилепсия при болни с първичен APS. При болните от SLE епилептични припадъци са диагностицирани в 8,3% – 11,6% [42, 43]. Те са по-чести при болни със SLE и APS, отколкото при пациентите само със SLE [44].

Магнитният резонанс остава метод на избор на изобразяване при тези пациенти. Наличието на SLE и на неврологични симптоми значимо корелира с промените в бялото мозъчно вещество при изследване с MRI [41]. За разлика от тях, връзката между положителни aPL и наличието на промени в бялото мозъчно вещество е много слаба [41]. Според други автори дифузните исхемични лезии, установени с CAT/MRI, са по-чести при пациенти с положителни антитяла [45]. При от 30-40% от пациентите с невролупус със или без aPL, MRI може да бъде непромен [41].

Етиологията на епилепсията при SLE е многофакторна [46]. Патогенезата е сложна и може да включва не само микротромбоза, но също така е възможно имуномедиирано невронално увреждане. Пациентите с припадъци и положителни aPL са склонни да развият тромбоцитопения и livedo racemosa по-често в сравнение с тези без aPL [41]. Активността на заболяването е рисков фактор за появата на припадъци, но епилептичните припадъци са също маркер за активността и тежестта при SLE [46]. Припадъци се проявяват в началото на болестта, но могат да се появят и години по-късно. Младата възраст и активността на заболяването са независими предиктори за по-кратко появяване на времето до припадъка [46].

Установена е връзка между епилепсия и aCL и при пациентите без SLE [47]. Разпространението на IgG aCL не е свързано с вида на епилепсията, продължителностгта или пола [47]. Наличи-

ето на aPL е свързано с повтарящи се припадъци при пациенти с рефракторна фокална епилепсия [48]. По-голямата продължителност на епилепсията и лошият контрол на пристъпите корелират с по-голяма честота на aCL при пациенти с парциална епилепсия [49]. При новодиагностицирани пациенти значително по-често се установяват IgG aCL (21%). Тези антитела са положителни при 14% от болните с локализирана епилепсия и при 8% при пациенти с генерализирана епилепсия [50]. Положителните IgM aCL са значително по-чести от IgG aCL във всички подгрупи епилепсия. Тези резултати показват, че имунната дисрегулация може да бъде свързана с епилепсия [51]. Повишена честота на aPL е установена при пациенти с епилепсия без APS или SLE [51].

За връзка между SLE, епилептични припадъци и IgG/IgM aCL се съобщава в някои изследвания, но не и други [52]. LA е положителен при 43-44% от пациентите, страдащи 44% от болните със SLE и епилепсия [52].

Според някои автори епилептичните тонично-клонични припадъци и високата активност на заболяването при лупусно болни не могат да се обяснят с действието само на антителата срещу невроналните антигени [53]. Като цяло припадъците при SLE имат благоприятен изход, по-ниска степен на повтаряне, почестото спиране на противогърчовите средства и не се откриват други усложнения [54].

Въпреки че някои от първоначалните проучвания установяват връзка между aPL и използваните за лечение на епилепсията медикаменти [51, 55], съвременните данни не потвърждават това становище [49, 50].

Определянето на aPL се препоръчва при болни с припадъци и множество хиперинтензни лезии на MRI при липса на други причини, а терапевтичното поведение на болните с епилепсия и APS е индивидуално и освен антиепилептичната включва антикоагулантна терапия при съмнение за тромбоемболизъм [39].

Мигрена

Главоболието при болни с APS и позитивни aPL е изследвано от много автори. При преглед на публикации в Google Scholar и PubMed за периода между 1969 и 2015 г. се установява, че мигре-

ната е най-често съобщаваният вид главоболие при тези болни [56]. Участието на aPL в патогенезата на мигрената се подкрепя от едни автори и се оспорва от други. Основното затруднение за изясняване на връзката между антителата и мигрената идва от факта, че това заболяване е много разпространено в общата популация, а aPL се срещат с ниска честота при здравите. От друга страна, не винаги се различават случаите на истинската мигрена от другите видове главоболия, които в много случаи също се наричат „мигрена", като много често тези главоболия могат да предшестват или да съпътстват TIA или инсулта при млади жени [43].

J. Montalban и сътр. [57] установяват, че въпреки че при пациентите със SLE главоболието е чест симптом, aCL не са свързани с него, докато G. Sanna и сътр. [43] намират връзка между IgG aCL и мигрената при тях. Наличието на aCL или aB2GPI е почесто при пациенти с мигрена в сравнение със здрави контроли, което предполага участието им в мигренозния пристъп [56]. Няколко други проучвания са докладвали по-високи нива на aPL при пациенти с първичен и вторичен APS мигренозно болни, но само малка част от тях имат статистическа значимост [58]. G. E. Tietjen и сътр. [59] не намират разлика в концентрацията на aCL между болните с мигрена със и без аура, както и в сравнение с група здрави лица под 60-годишна възраст. До същия извод достигат и A. Verrotti и сътр. [60] при изследването на деца, разпределени в същите подгрупи.

Когнитивни дисфункции и деменция

R. Asherson и сътр. през 1987 г. [61] съобщават за връзка между рецидивиращи инсулти, съдова деменция и aCL. При пациенти с високи нива aPL е диагностицирана деменция от Алцхаймеров тип [62].

Антифосфолипидните антитела могат да предизвикат както фокусно исхемично, така и дифузно увреждане на мозъка и могат да бъдат свързани с деменция [62]. Изследването на LA и aCL от много автори показва значението на тези антитела в патогенезата на когнитивните функции при болни от SLE [63, 64, 65, 66]. J. Chapman и сътр. [66] потвърждават връзката между съдова деменция и първичен APS, като предполагат, че от значение са продължителността на

действие на антителата, както и по-високата им концентрация. Мозъчната биопсия от ляв фронтален кортекс на починали болни със съдова деменция и APS показва оклузия на лумена на малките артериоли в менингите и кортекса и значителна ендотелна хиперплазия [67]. Връзката между когнитивните нарушения и aCL остава неясна и вероятно включва различни механизми [68, 69]. Когнитивният дефицит е три пъти по-чест при APS и SLE с aPL отколкото при здрави лица и два пъти по-чест в сравнение с пациенти със SLE без aPL. Това доказва връзката между aPL и когнитивни симптоми при SLE. Половината от пациентите със SLE без aPL не показат когнитивни проблеми, което сочи към мултифакторни причини за когнитивни проблеми при SLE [70]. И двете групи – aPL-негативни-SLE и aPL-позитивни-SLE пациенти (без друго неврологично заболяване), показват изразено когнитивно увреждане. Когнитивното увреждане не е свързано с продължителността на заболяването, нито с неговата активност, нито с прилагането на преднизон [71]. При MRI както при aPL-позитивни, така и SLE пациенти се установява повишено кортикално активиране, предимно във фронталните лобове, по време на задачи, свързани с работната памет и изпълнителна функция. Тези констатации са в съответствие с кортикално свръхактивиране като компенсаторен механизъм за ранно засягане на бялото мозъчно вещество при тези заболявания [71].

Хорея

Най-честата причина за ненаследствената хорея след прием на медикаменти и токсини са автоимунните заболявания като SLE, APS и др. [72]. Описани са случаи на хорея с положителни aPL [73], а също и на хорея в хода на SLE [74], но по-често хореята е при пациенти с първичен APS, отколкото при SLE [75]. Предложени са най-малко два механизъма за засягане на централната нервна система, причинени от aCL. Според първия механизъм антителата имат афинитет към структури на ендотела на мозъчните съдове, богати на фосфолипиди. Те се свързват с ендотела, който променя пропускливостта на съдовете. Това води до увреда на кръвномозъчната бариера, което допринася за хиперкоагулация и тромбози [72]. Според втория механизъм aPL предизвикват симптомите на болестта по механизма на антиген-антитяло реак-

циите, свързвайки фосфолипидите на базалните ганглии [72]. Таргетният антиген на aPL е бета-2-гликопротеин I, който вероятно е отговорен за тромботичните прояви на APS [75]. Важен принос в изучаването на aPL свързаната хорея има позитронната емисионна томография (PET). Изследвания с PET са показали, че 18-FDG увеличава поглъщането в стриатума, контралатерално на страната с неволеви движения [75].

Връзката между тежестта на хореята и aPL не е изяснена [72]. През последните години има съобщения за хорея при пациенти с високи титри на aCL антитела в отсъствието на автоимунно заболяване или клиничен APS [72]. Високи титри на IgM aCL се установяват при пациенти с пре-APS и в случаите на прогресиране до клинично изявен APS, когато се увеличават IgG aCL [72]. R. Cervera и сътр. [76] след преглед на публикациите, свързани с „хорея и APS“ в Medline за 10 г., установяват, че при болните с хорея могат да се докажат следните антитела: LA (92%), aCL (91%), ANA (82%), анти-ДНК (59%), анти-Ro (10%), анти-RNP (8%), анти-La (2%), и анти-Sm (2%). Авторите докладват, че 58% от изследваните пациенти с хорея и APS имат SLE, 12% – лупус подобен синдром, 30% – първичен APS. 12% от болните получават симптомите си скоро след прием на естроген-съдържащи контрацептиви, 6% – имат chorea gravidarum, а 2% – развиват хорея непосредствено след раждането, 66% от болните имат само един пристъп, при 55% хореята е двустранна. CAT и MRI показват данни за мозъчни инфаркти при 35% от болните [76].

Клинически хореята протича подостро и развитието ѝ е монофазно. Тя е по-често при деца и жени. Няма сигурни диагностични критерии за aPL свързана хорея. Диференциалнодиагностично е важно да се изключат други възможни причини [75].

Важно за терапията на пациентите е да се избере правилната терапевтична стратегия, особено при тези, които не реагират на конвенционалните лекарства [72, 75].

Мултиплена склероза

Има съобщения, че мултиплената склероза (MS) може да се асоциира с aPL [77, 78]. Повишени нива на aPL се наблюдават при пациенти с MS в редица проучвания. Според епидемиоло-

гичните проучвания MS се асоциира с повишен риск от дълбока венозна тромбоемболия и инсулт и съществуват много припокриващи се симптоми между MS и APS [79]. Установена е по-висока честота на IgM и IgG aCL при пациенти с MS (съответно 18,1% и 21,3%), в сравнение с контролната група [79]. Авторите доказват, че антителата към домен I на B2GPI са позитивни при пациенти с множествена склероза – IgM – 6,3% и IgG – 7,1%, докато при здравите този процент е 1,1%. IgM aCL са повишени при вторично и първично прогресираща MS в сравнение с пристъпно-ремитентна форма, като при болните се наблюдават и антитела към домен I. Последните имат най-голямо клиничното значение и данни за патогенност при APS. Пациентите с MS и особено по време на рецидив, имат значително по-високи стойности на aB2GPI и aPT в сравнение със здравите. Тези данни предполагат, че появата на aPL при MS може би е свързана с промяна в структурата и функцията на протеини, участващи във възпалително-тромботични процеси по време на повторно активиране на заболяването [7]. aB2GPI вероятно участват в патогенезата на два вида неврологични заболявания: съдови и възпалителни "множествена склероза-подобни“. Тези два вида пациенти често развиват автоимунно заболяване (MS, SLE, APS). Въпреки това голяма част от пациентите имат неопределен профил на неспецифични мозъчни лезии и изискват продължително наблюдение. Тези данни повдигат въпроси за отделна болестна единица на границата между APS и MS [80].

Антифосфолипидните антитела при MS се свързват с тежестта и етапа на заболяването: те са по-високи при вторично прогресираща MS отколкото при пристъпно-ремитентната форма и по-специално по време на пристъпите (до 80%). Интересното е, че aPL намаляват в течение на няколко месеца след рецидив. Освен това aPL-позитивни пациенти с пристъпно-ремитентна форма имат по-тежка клинична картина и MRI показва прогресия на болестта в продължение на 3-годишно проследяване в сравнение с aPL-негативните случаи [78]. При MS са установени и „некласически aPL” – aPS и aPT. Специфичната роля на тези автоантитела в патогенезата на заболяването остава несигурна [8].

Данни от проучвания случай-контрола не потвърждават връзката между IgG/IgM aPL и MS. Данните от кохортни проучвания, сравняващи активна срещу стационирана MS, показват силна връзка между IgM aPL и активност/пристъпност на MS, но при липсата на aPL титри това може или да представлява епифеномен на активно невровъзпаление, или наличие на естествени автоантитела, лишени от патогенен потенциал [81]. A. Tourbah и сътр. [82] не намират разлика между клиничната картина и протичането ѝ при болни от MS с положителни ANA и aPL и такива без антитела.

Според друго проучване [83] при болните с вероятна или окончателна диагноза с атипична клиника за MS по-често се установяват aCL. Тези болни имат по-бавна прогресия, атипични клинични прояви – миелопатия (с клинична картина на миелопатия, оптикомиелит или спиноцеребрален синдром), персистиращо главоболие и липса на олигоклоналност в ликвора. Авторите считат, че aCL участват в патогенезата на болестта, и различни, вероятно съдови механизми, могат да играят роля в развитието на неврологичните симптоми. Като лечение в тези случаи може да се използват антиагреганти и дори антикоагуланти.

Множествената склероза и APS споделят общи клинични, лабораторни и радиологични характеристики [84]. I. Uthman и сътр. [84] при преглед на всички статии на английски език за MS и APS, публикувани в литературата в периода 1965-2014, като са използвали PubMed и Google Scholar, установяват, че APS може да имитира MS с позитивни aPL. aPL са установени при пациенти с множествена склероза в титри, вариращи от 2% до 88%. Разпределението и обемът на лезиите на MRI могат да помогнат за диференцирането на MS от първичен APS. В допълнение, атипичната клинична картина на MS може да насочи лекарите към друга диагноза, особено когато са налице данни за тромбоза и/или анамнеза за заболяване на съединителната тъкан.

Според M. J. Cuadrado и сътр. [85], когато MRI на болни с APS се сравнява с MRI от пациенти с MS, пациентите с MS са със значително по-тежки промени в бялото вещество, малкия мозък, pons, както и когато са разгледани всички области заедно. Пациентите с APS са със значително изразени промени в путамена. Но

разлики не се забелязват в степента на атрофия. Когато се разглеждат самостоятелно, MRI от пациенти с APS не винаги могат да бъдат разграничени от MRI при болни с MS.

Трудна е диференциалната диагноза между APS и MS особено в случаите, когато MRI не показва сигурни данни за MS [86], поради което някои автори препоръчват изследването на aPL при всички болни с MS [85]. Обратно – други [87] не считат, че определянето на aCL и aB2GPI могат да бъдат изключващи критерии за заболяването и те не са от съществено значение при определянето на клиничните форми на MS. J.Sastre-Garriga и сътр. [88] намират за подходящо изследването на aCL, aB2GPI и aPT само при атипични случаи на MS и подозрение за APS. Наши данни показват, че при болни от MS без клинични и лабораторни данни за APS могат да се установят и антитела срещу анексин V [89]. В много случаи диагнозата може да бъде потвърдена само след дългосрочно проследяване [90].

Ние се пресъединяваме към мнението на C. Magro Checa и сътр. [90], че при много болни диагнозата APS може да бъде сбъркана с MS, което е от съществено значение за терапията. При болните с „некласически" симптоми за MS трябва да се изследват aPL, както и да се приложат подробни инструментални методи за поставяне на точната диагноза.

Литература

1. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.
2. Islam MA, Alam F, Kamal MA, et al. 'Non-Criteria' Neurologic Manifestations of Antiphospholipid Syndrome: A Hidden Kingdom to be Discovered. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2016;15:1253-1265.
3. Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. Semin Arthritis Rheum 2010; 40: 97-108.
4. Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest 2010; 40: 350-359.
5. Cavestro C, Micca G, Molinari F, et al. Migraineurs show a high prevalence of antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemost 2011; 9: 1350-1354.
6. Szmyrka-Kaczmarek M, Pokryszko-Dragan A, Pawlik B, et al. Antinuclear and antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis. Lupus 2012; 21: 412-420.

7. Koudriavtseva T, D'Agosto G, Mandoj C, et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in relapse of multiple sclerosis: a possible indicator of inflammatory-thrombotic processes. Neurol Sci 2014;35:1737-41.
8. Shor DB, Weiss GA, Barzilai O, et al. Prevalence of Classic and Non-Classic Antiphospholipid Antibodies in Multiple Sclerosis. Isr Med Assoc J 2015;17:559-62.
9. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. PLoS One 2013;8:e55843.
10. Mullen MT, Messé SR, Kasner SE, et al. Anti-Phosphatidylserine-Prothrombin Antibodies are Associated with Outcome in a TIA Cohort. Front Neurol 2012;3:137.
11. Carecchio M, Cantello R, Comi C. Revisiting the molecular mechanism of neurological manifestations in antiphospholipid syndrome: beyond vascular damage. J Immunol Res.2014;2014: AD 239-398.
12. Cervera R, Piette J-Ch, Font J, et al. Antiphospholipid Syndrome. Clinical and Immunologc Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. Arthr Rheum 2002;46:1019-1027.
13. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1,000 patients. Ann Rheum Dis doi:10.1136/ard.2008.093179.
14. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel G J, Ceberio-Hualde L, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipidsyndrome during a 10-year period: a multicenter reprospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2015;74:1011-8.
15. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. Ann Rheum Dis 2015;74:2028-2033.
16. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. The Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) Differentiates Between Transient Ischemic Attack and Stroke in Patients with Antiphospholipid Antibodies. Poster Presentations. Ann Rheum Dis 2015;74:581.
17. Krause I, Lev S, Fraser A, et al. Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2005;64:1490-1493.
18. Erkan D, Yasizi Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. J Rheumatol 2000; 27: 2817-2821.
19. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, et al. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. Clin Exp Rheumatol 1984;2:47-51.
20. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, et al. Beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu heart program. Stroke 2001;32:1701-6.

21. Czlonkowska A, Meurer M, Palasik W, et al. Anticardiolipin antibodies, a disease marker for ischemic cerebrovascular events in a younger patient population? Acta Neurol Scand 1992;86:304-307.
22. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. Stroke 1992;23:189-193.
23. de Jong AW, Hart W, Terburg M, et al. Cardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in young patients with a cerebrovascular accident in the past. Neth J Med 1993;42:93-98.
24. Toschi V, Motta A, Castelli C, et al. High prevalence of antiphosphatidylinositol antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. Stroke 1998; 29:1759-1764.
25. Rodríguez-Sanz A, Martínez-Sánchez P, Prefasi D, et al. Antiphospholipid antibodies correlate with stroke severity and outcome in patients with antiphospholipid syndrome. Autoimmunity 2015; 48:275-281.
26. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. Neurology 1993;43:2069-2073.
27. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. Neurology 1997;48:91-94.
28. Heinzlef O, Abuaf N, Cohen A, Amarenco P. Recurrent stroke and vascular events in elderly patients with anticardiolipin antibodies: a prospective study. J Neurol 2001;248:373-379.
29. Andreoli L, Chighizola CB, de Jesus GR, et al. Estimated Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Patients With Pregnancy Morbidity, Stroke, Myocardial Infarction, and Deep Vein Thrombosis: A Critical Review of the Literature. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65: 1869-1873.
30. Chighizola CB, Andreoli L, Banzato A, et al. The association between Antiphospholipid Antibodies and Pregnancy Morbidity, Stroke, Myocardial Infarction, and Deep Vein Thrombosis: A Critical Review of the Literature. Lupus 2015;24;980-984.
31. Gris JC, Nobile B, Bouvier S. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid. Thromb Res 2015; 135 Suppl 1:S56-9.
32. Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, et al. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nation wide prospective study. Lupus 2014;23:1468-76.
33. Carmel-Neiderman NN, Tanne D, et al. Classical and additional antiphospholipid antibodies in blood samples of ischemic stroke patients and healthy controls. Immunol Res 2017; doi: 10.1007/s12026-017-8897.

34. Bektaş Ö, Jacobson L, Tutkak H, et al. Epilepsy and autoimmunity in pediatric patients. Neuropediatrics 2015;46:13-9.
35. Constantin T, Kalovics T, Ponyi A, et al. Prevalence of antiphospholipid and antinuclear antibodies in children with epilepsy. Med Sci Monit 2009; 15: CR164-CR169.
36. Eriksson K, Peltola J, Keranen T, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. Epilepsy Res 2001; 46: 129-137.
37. Cimaz R, Meroni P, Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). Lupus 2006; 15: 191-197.
38. Krause I, Leibovici L, Blank M, Shoenfeld Y. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. Lupus 2007;16:176-180.
39. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 2017;76:10-20.
40. Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. Semin Arthritis Rheum 2010; 40: 97-108.
41. Noureldine MH, Harifi G, Berjawi A, et al. Hughes syndrome and epilepsy: when to test for antiphospholipid antibodies? Lupus 2016;25:1397-1411.
42. Appenzeller S, Cendes F, Costallat L. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. Neurology 2004;63:1808-1812.
43. Sanna G, Bertolaccini M, Cuadrado M, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 2003;30: 985-992.
44. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, et al. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1994;37:568-71.
45. Cimaz R, Romeo A, Scarano A, et al. Prevalence of anti-cardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. Epilepsia 2002;43:52-59.
46. Andrade RM, Alarcón GS, González LA, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). Ann Rheum Dis 2008;67:829-834.
47. Verrot D, San-Marco M, Dravet C, et al. Prevalence and signification of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. Am J Med 1997; 103: 33-37.
48. Liimatainen S, Peltola M, Fallah M, et al. The high prevalence of antiphospholipid antibodies in refractory focal epilepsy is related to recurrent seizures. Eur J Neurol 2009;16:134-41.

49. Ranua J, Luoma K, Peltola J, et al. Anticardiolipin and antinuclear antibodies in epilepsy: a population-based cross-sectional study. Epilepsy Res 2004; 58: 13-18.
50. Peltola JT, Haapala AM, Isojarvi JI, et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. Am J Med 2000; 109: 712-717.
51. Cojocaru IM, Cojocaru M. Reactions of the immune system in epilepsy. Maedica (Buchar) 2010;5:201-6.
52. Hawro T, Bogucki A, Krupińska-Kun M, et al. Intractable headaches, ischemic stroke, and seizures are linked to the presence of anti-β2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. PLoS One 2015;10:e0119911.
53. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Fouka P, et al. Epileptic syndrome in systemic lupus erythematosus and neuronal autoantibody associations. Lupus 2016;25:1260-5.
54. Hanly JG,. Urowitz MB, Su L, et al. Seizure disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Results from an international, prospective, inception cohort study. Ann Rheum Dis 2012; 71:1502-1509.
55. Echaniz-Laguna A, Thiriaux A, Ruolt-Olivesi I, et al. Lupus anticoagulant induced by the combination of valproate and lamotrigine. Epilepsia 1999; 40: 1661-1663.
56. Noureldine MH, Haydar AA, Berjawi A, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria? Immunol Res 2016; DOI: 10.1007/s12026-016-8831-9
57. Montalban J, Cervera R, Font J, Ordi J, et al. Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. Neurology 1992;42:681-682.
58. Islam MA, Alam F, Wong KK. Comorbid association of antiphospholipid antibodies and migraine: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2017; doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.005.
59. Tietjen GE, Day M, Norris L, et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. Neurology 1998;50:1433-1440.
60. Verrotti A, Cieri F, Pelliccia P, et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. Int J Clin Lab Res 2000;30:109-111.
61. Asherson R, Mercey D, Phillips G, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis 1987;46:605-611.
62. Mosek A, Yust I, Treves TA, et al. Dementia and antiphospholipid antibodies. Dement Geriatr Cogn Disord 2000;11:36-8.
63. Denburg SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. J Int Neuropsychol Soc 1997;3:377-386.

64. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;728-734.
65. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, et al. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:735-741.
66. Chapman J, Abu-Katash M, Inzelberg R, et al. Prevalence and clinical features of dementia associated with the antiphospholipid syndrome and circulating anticoagulants. J Neurol Sci 2002;203-204:81-84.
67. Westerman EM, Miles JM, Backonja M, Sundstrom WR. Neuropathologic findings in multi-infarctd ementia associated with anticardiolipin antibody. Evidence for endothelial injury as the primary event. Arthritis Rheum 1992;35:1038-1041.
68. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Cognitive disorders and antiphospholipid antibodies. Autoimmun Rev 2016;15:1193-1198.
69. Coín MA, Vilar-López R, Peralta-Ramírez I, et al. The role of antiphospholipid autoantibodies in the cognitive deficits of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2015;24:875-9.
70. Kozora E, Erkan D, Zhang L, et al. Cognitive dysfunction in antiphospholipid antibody (aPL)-negative systemic lupus erythematosus (SLE) versus aPL-positive non-SLE patients. Clin Exp Rheumatol 2014;32:34-40.
71. Kozora E, Uluğ AM, Erkan D, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of Working Memory and Executive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody-Positive Patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68:1655-1663.
72. Safarpour D, Buckingham S, Jabbari B. Chorea associated with high titers of antiphospholipid antibodies in the absence of antiphospholipid antibody syndrome. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2015;5:294.
73. Agrawal BL, Foa RP. Collagen vascular disease appearing as chorea gravidarum. Arch Neurol 1982;39:192-193.
74. Herd JK, Medhi M, Uzendoski DM, Saldivar VA. Chorea associated with systemic lupus erythematosus: report of two cases and review of the literature. Pediatrics 1978;61:308-315.
75. Peluso S, Antenora A, De Rosa A, et al. Antiphospholipid-related chorea. Front Neurol 2012;3:150.
76. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. Medicine (Baltimore) 1997;76:203-212.
77. Ijdo J, Conti-Kelly AM, Greco P, et al. Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? Lupus 1999;8:109-115.

78. Zivadinov R, Ramanathan M, Ambrus J, Hussein S, et al. Anti-phospholipid antibodies are associated with response to interfereon-beta1a treatment in MS: results from a 3-year longitudinal study. Neurol Res 2012; 34(8):761-9.
79. Filippidou N, Krashias G, Pericleous C, et al. The association between IgG and IgM antibodies against cardiolipin, β2-glycoprotein I and Domain I of β2-glycoprotein I with disease profile in patients with multiple sclerosis. Mol Immunol 2016;75:161-7.
80. Renaud M, Aupy J, Uring-Lambert B, et al. Isolated anti-β2-glycoprotein I antibodies in neurology: a frontier syndrome between multiple sclerosis and antiphospholipid syndrome? Eur J Neurol 2014:21:901-6.
81. Merashli M, Alves JD, Gentile F, et al. Relevance of antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis: A systematic review and meta analysis. Semin Arthr Rheum 2016; pii: S0049-0172(16)30320-1.
82. Tourbah A, Clapin A, Gout O, et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. Arch Neurol 1998;55:517-521.
83. Karussis D, Leker RR, Ashkenazi A, Abramsky O. A subgroup of multiple sclerosis patients with anticardiolipin antibodies and unusual clinical manifestations: do they represent a new nosological entity? Ann Neurol 1998;44:629-634.
84. Uthman I, Noureldine MH, Berjawi A, et al. Hughes syndrome and multiple sclerosis. Lupus 2015;24:115-21.
85. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, et al. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis? Analysis of 27 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2000;79:57-68.
86. Scott TF, Hess D, Brillman J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging. Arch Intern Med 1994;154:917-920.
87. Roussel V, Yi F, Jauberteau MO, et al. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. J Autoimmun 2000;14:259-265.
88. Sastre-Garriga J, Reverter JC, Font J, et al. Anticardiolipin antibodiesare not a useful screening tool in a nonselected large group of patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;49:408-411.
89. Baleva M, Stoilova D, Shotekov P, Nikolov K. Annexin V antibodies in patients with multiple sclerosis and SLE/APS. Centr Eur J Med 2013; 8/2: 220-224.
90. Magro Checa C, Cohen D, Bollen EL, et al. Demyelinating disease in SLE: is it multiple sclerosis or lupus? Best Pract Res Clin Rheumatol 2013;27:405-24.

СИНДРОМ НА SNEDDON

Чайка Дикова

През 1965 г. английският дерматолог I. B. Sneddon описва 6 болни – 5 жени и 1 мъж, наблюдавани в продължение на няколко години със своеобразно съчетание на дифузно идиопатично прогресиращо livedo racemosa с мозъчносъдова болест при липсващи данни за полиартериитис нодоза, дисеминиран лупус еритематодес, тромбоцитемия или васкулит с неизвестна етиология [1]. Анализирайки клиничните особености и данните от направените изследвания, той стига до извода, че се отнася вероятно за рядко системно съдово заболяване, като артериопатията е от типа на ендартериитис облитеранс или подобна на артериопатията на Takayasu. Клиничните прояви са разнообразни и включват рецидивиращи мозъчносъдови инциденти, кожни лезии по типа на livedo racemosa, наричано от някои автори livedo reticularis.

Според M. Rebollo и сътр. [2] честотата на този синдром е 0,26% от всички болни с мозъчносъдова болест. B. Zelger и сътр**.** [3] твърдят, че за Австрия заболяемостта е 4 души на един милион годишно.

Литературата постоянно се обогатява с описания на нови подобни случаи, наречени **синдром на Sneddon (CC**). От редица автори са описани сравнително немалки групи със CC и при всички тях прави впечатление преобладаването на жените, подобно на първото описание от Sneddon: T. Stamm и сътр. [4] – 6 жени и 1 мъж, M. Rebollo и сътр. [2] – 7 жени и 1 мъж, W. Rautenberg и сътр. [5] – 15 жени и 1 мъж, D. Lubach и сътр. [6] – 28 жени и 6 мъже, B. Zelger и сътр. [3] – 18 жени и 3 мъже, Л. А. Калашникова и сътр. [7] – 33 жени и 13 мъже, J. C. Antoine и сътр. [8] – 8 жени и 1 мъж, A. Tourbach и сътр. [9] – 20 жени и 6 мъже, S. M. Schellong и сътр. [10] – 31 жени и 1 мъж, Ч. Дикова [11] – 32 жени и 6 мъже.

Средната възраст на първите клинични прояви при повечето автори е най-често в четвъртото и петото десетилетие, макар да е описано най-ранно клинично начало на 5-годишна възраст от C.

Villaizan и сътр. [12] и най-късно – на 83 години [13]. Неврологичната симптоматика е изключително разнообразна, като симптомите от страна на централната нервна система преобладават над тези от периферната. B. Zelger и сътр. [3] смятат, че неврологичните прояви са с тенденция да преминават през три характерни стадия. ***Първият*** е на продромални прояви с главоболие, замайване, световъртеж. S. M. Boesch и сътр. [14] намират при 62% главоболие и при 54% световъртеж от общо 13 проследени болни със СС за период от 6 години. При Ч. Дикова [11] 27 от 38 болни (71%) се оплакват от вертиго, а 23 (61%) – от главоболие. При 10 то е с характер на мигренозно – едностранно пулсиращо с дразнене от шум и светлина, при някои с гадене и повръщане. При 12 главоболието е почти ежедневно с умерена по интензитет болка, „мътна глава“ и при една болна е с комбиниран характер.

През ***втория стадий*** заболяването се проявява напълно с фокални и мултифокални симптоми, демонстриращи се като транзиторни исхемични атаки и/или исхемични инсулти. Макар и порядко има съобщения и за хеморагични инсулти – Ч. Дикова и сътр. [15], F. Aquino и сътр. [16]. Мозъчни инсулти са преживели 24 (63%) при Ч. Дикова [11] – 22 само исхемичен, една жена – само хеморагичен и друга болна – и хеморагичен, и исхемичен, а транзиторни исхемични атаки са имали 13 болни (34,2%). Епилептични пристъпи са имали 13 болни (34,2%). С десностранна или левостранна хомонимна хемианопсия са 4 болни, амблиопия на едно или и на двете очи има при 3 болни, концентрично стеснени зрителни полета има при 2 болни, тунелно зрение – при една. Две болни са имали преходна диплопия, една е имала преходна пареза на n. oculomotorius. Още I. B. Sneddon [1] отбелязва, че исхемичните мозъчни инсулти са със сравнително доброкачествен характер, като оставят малък резидуален дефицит, което кореспондира и с нашите данни. Наблюдавахме бързо възстановяване на двигателните нарушения при няколко болни. За съжаление, афатичните нарушения, както и когнитивните нямаха доловимо подобрение.

Описаната в литературата неврологична симптоматика включва парези, парализи, екстрапирамидни хиперкинези, сетив-

ни, координационни, речеви нарушения по типа на афазиите, епилептични припадъци, тонусови промени, нарушения на съня, паметови, емоционални, зрителни и др.

През ***третия стадий*** B. Zelger и сътр. [3] наблюдават когнитивни нарушения – изразени паметови смущения до тежка деменция, а също и промени в емоционалната сфера – депресивност, емоционална лабилност и др. От нашите болни един мъж беше с дементни прояви и с нагонна разтормозеност, изразяваща се с хиперсексуалност. Напрегнати и тревожни бяха 3 от болните, а хиподепресивни настроения споделяха 6. Една жена разви остро епизод с налудни идеи за обедняване. Беше спазарила любимото си куче, защото нямала пари да го храни, не искаше да пие лекарства, за да не обеднее семейството ѝ. След 3 дни получи остро десностранна хемипареза. Постепенно за около месец налудните идеи избледняха. Подобри се и слабостта в десните крайници.

От най-честите асоциирани прояви се съобщава за умерена бенигнена артериална хипертония [1]. От нашите болни само 5 са с нормално кръвно налягане (13,1%), 7 са имали епизодично покачване на стойностите на кръвното налягане, а останалите 26 (68,4%) са с артериална хипертония, като средната възраст при първо регистриране на хипертонията е около 33 години.

Ехокардиографски промени има при 30 (93,6%) от 32 изследвани наши болни. Десет болни имат сърдечен порок, като 8 от тях са боледували от ревматизъм. При една жена от последната група е намерен пристенен тромб в лявото предсърдие. Още 7 болни или общо 15 (40,5%) от 37 са боледували от ревматизъм. От тях сърдечно-ставна форма са прекарали 9, двама – сърдечна, 3 – ставна и при един с деменция – неуточнена. Трима са имали пристъпи от хорея минор. Давността на прекарания ревматизъм е средно 35 години (при минимална 22, а максимална – 55 години). Провеждано им е продължително лечение с пеницилин, бензацилин, при някои – кортикостероиди и салицилати. Всички болни са в неактивна фаза. J. C. Antoane и сътр. [8] описват подобна комбинация – прекаран ревматизъм и след различен период от време (от 7 до 29 години) се манифестират неврологична и кожна симп-

томатика, характерни за СС. Тези данни налагат търсенето на обща етиологична нокса при двете страдания.

Репродуктивните смущения при голяма част от болните жени също е честа асоциирана проява на заболяването. При нашите болни 3 жени не са могли да забременеят по неизяснени причини, други 10 са имали общо 17 спонтанни аборта, като при 3 са хабитуални – повече от 3 последователни спонтанни аборта [11]. Подобни са данните на много други автори [3].

Периферното кръвообращение е фактор, на който много автори обръщат внимание. Тук влизат ранни, но не тежки белези на хронична исхемия на крайниците – акроцианоза, усещане за студенина в дисталните части, както и намиране на отслабени периферни пулсации при някои болни. Тези промени често корелират с измененията в ангиографиите на крайниците, изразяващи се в множество стеснения и обструкции на дигиталните артерии [2]. От нашите болни 23 (19 жени и 4 мъже) от 38 (60,5%) имат прояви на синдром на Рейно. Оплакванията са от студенина, изтръпване, посиняване или побеляване на пръстите на ръцете, краката, върха на носа – неприятни, но рядко труднопоносими. С периферна сонография се намериха данни за силно повишено съдово съпротивление в зоната на arcus palmaris и a. a. digitales palmares. Биомикроскопията на капилярите показа изразен спазъм и бели до бледи полета, а термометрията установи дистална хипотермия [15].

За първи път J. Jonas и сътр. [17] описват млада жена със СС, оклузия на централната ретинена артерия, транзиторна исхемична атака, удължено активирано парциално тромбопластиново време и увеличени антикардиолипинови антитела. След тази публикация почти всички описани след това болни със СС са изследвани за антифосфолипидни антитела.

R. S. Levine и сътр. [18] описват болна със СС и нормална ангиография на мозък и крак и повишени антикардиолипинови и лупус антикоагулант (ЛА) антитела. Л. А. Калашникова и сътр. [7] намират повишени антикардиолипинови антитела (АКА) при 19 от 33 изследвани болни със СС, като са по-чести при групата с исхемична болест на сърцето (ИБС) – 13 от 17 болни, отколкото при

групата без ИБС – 6 от 16. B. Boland и сътр. [19] описват една болна със СС и отрицателни АКА и ЛА. B. Martinez-Menendez и сътр. [20] не намират нито АКА, нито ЛА при своя болна със СС на третия ден след инсулт и на фона на лечение с аспирин. Според тях при антифосфолипиден синдром ангиографските находки обикновено показват стенози и оклузии на големи съдове, докато при СС артериопатията ангажира средните по размер съдове. Н. Цанков и сътр. [21] първи в България описват 2 болни със СС и повишени АКА. Авторите приемат, че вероятно се касае за два припокриващи се синдрома. Според P. L. Martinez Hernandez и сътр. [22] антифосфолипидните антитела (АФА) не могат да обяснят разнообразието на проявления при СС. B. Zelger и сътр. [3] намират при 4 от 21 болни със СС данни за дълбоки венозни тромбози и АФА не са повишени при нито един от тези 21 човека. M. Lousa и сътр. [23] изследват болна със СС и 12 нейни родственици от три поколения за АКА и ЛА. При 9 намират АКА и/или ЛА, като АКА са предимно IgM тип в стойности от 15 до 60 ед. J. C. Antoane и сътр. [8] проучват АКА при 3 болни със СС и прекаран ревматизъм – първата болна за 19-месечно проследяване е изследвана 5 пъти, като два пъти АКА са били положителни. Втората е проследена 27 месеца и от четирите изследвания едно е било положително. При третата нито едно от четирите изследвания през 26-месечното проследяване не е било положително. V. Fetoni и сътр. [24] не намират АФА при нито един свой болен и смятат, че СС е особено клиникопатологично състояние с вероятно няколко етиологии, но различно от първичния антифосфолипиден синдром. R. L. Boortz-Max и сътр. [25] споделят следното становище: не всички случаи със СС имат АФА и не всички с АФА имат СС. Негативно е изследването за АФА и при болните на F. Puisieux и сътр. [26].

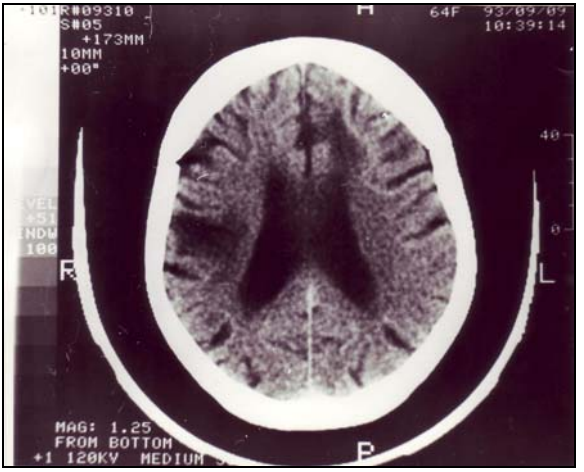
A. Tourbah и сътр. [7] проучват АКА и ЛА при 26 болни със СС и намират АКА повишени съответно при 8 (IgG и IgM при 5, само IgG – при 2, само IgM при 1). ЛА е положителен при 9, така че общо са положителни при 11 болни. Авторите не намират разлики в двете групи – АФА положителни и АФА отрицателни по отношение възраст при първия инсулт, пол, съдови рискови фактори, наличие на валвулопатия и неврологични промени. Има значител-

но повече положителни антинуклеарни антитела при болните с АФА. Сумирано съобщават за АФА при 42%.

S. M. Schellong и сътр. [10] изследват серийно 20 от 32 болни със СС за IgG АКА с ELISA тест в продължение на 36 месеца и го намират положителен при 3 болни, като двама от тях имат и автоимунна хемолитична анемия. Изследователите приемат, че при последните се касае за първичен АФС или за лупус-подобно заболяване. При Ч. Дикова [11] от 38 болни със СС в Имунологичната лаборатория на УМБАЛ „Александровска" са изследвани еднократно 23 болни за АКА. Стойностите за IgG са в границите от 3 до 100 GPL (приета норма на лабораторията до 22 GPL). Увеличени са при 8 болни – 34,8%. За IgM варират от 5 до 69 MPL и са увеличени при 14 болни – 60,1% (при норма до 11 MPL). Едновременно и двете стойности са завишени при 7 болни (30,4%). Характерните кожни изменения при една от нашите пациентки със синдром на Снедън са показани на фиг. 1, а измененията, наблюдавани с помощта на МРТ, – на фиг. 2.



Фиг. 1. Livedo racemosa при болна със синдром на Sneddon



Фиг. 2. MRT при болна със синдрома на Sneddon

L. A. Dutra и сътр. [27] описват 41-годишна жена със СС и негативни АКА и ЛА, като правят преглед на литературата по отношение връзката между СС и АФС. Според тях при съобщените в литературата случаи на болни със СС около 80% имат АФА. При СС те отбелязват по-бърза прогресия на заболяването с влошаване на двигателния дефицит, когнитивните функции, въвличане на артериите в по-голяма степен, докато според тях АФС има по-доброкачествен ход. И двата синдрома споделят някои общи клинични и лабораторни черти.

В заключение може да се каже, че по отношение на етиологията на СС все още няма яснота, но несъмнено при една част от случаите са налице прояви, характерни за антифосфолипидния синдром. Необходими са внимателни проучвания на това сравнително рядко диагностицирано страдание – синдром на Sneddon.

Литература

1. Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and levedo reticularis. Br J Dermatol 1965;77:180-185.
2. Rebollo M, Val JF, Carijo F, et al. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome – clinical, radiological and pathological features in eight cases). Brain 1983;106:965-979.

3. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, et al. Sneddon's syndrome. Arch Dermatol 1993; 437-447.
4. Stamm T, Schmidt RC, Lubach D. Livedo reticularis with neurological symptoms. Nervenarzt 1982; 53:211-218.
5. Rautenberg W, Hennerici M, Aulich A, et al. Immunosupressive therapy and Sneddon's syndrome. Lancet 1988;10:629-630. Letter.
6. Lubach D, Schwabe C, Weissenborn K, et al. Livedo racemosa generalisata: an evaluation of thirty-four cases. J Am Acad Dermatol 1990;22:633-639.
7. Калашникова ЛА, Назонов ЕЛ, Стоянович ЛЗ и сотр. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. Тер Арх 1993;65:64-70.
8. Antoane JC, Michel D, Garnier P, Genin C. Rheumatic heart disease and Sneddon's syndrome. Stroke 1994;25:689-691.
9. Tourbah A, Piette JC, Iba-Zizen MT, et al. The natural course of cerebral lesions in Sneddon syndrome. Arch Neurol 1997; 54:53-60.
10. Schellong SM, Weissenborn K, Niedermeyer J, et al. Classification of Sneddon's syndrome: Vasa 1997;26:215-221**.**
11. Дикова Ч. Синдром на Sneddon – клинико-лабораторно проучване. Дис., София, 1999, 113.
12. Villaizan C, Ferrada MJ, Legada I, et al. Vasculopathia asociada a anticuerpos antifosfolipido. Sindrome de Sneddon en la ninez [Sneddon's syndrome vasculopathy with antiphospholipid antibodies in a child]. Neurologia 1995;10:41-45.
13. Stephens WP, Ferguson LT. Livedo reticularis and cerebrovascular disease. Postgrad Med J 1982;58:70-73.
14. Boesch SM, Plörer AL, Auer AJ, et al. The natural course of Sneddon syndrome: clinical and magnetic resonance imaging findings in a prospective six year observation study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:542-4.
15. Дикова Ч, Узунов Н, Боснев В. Съчетание на livedo reticularis със цереброваскуларни лезии – синдром на Sneddon. Съвр мед 1985;12:34-38.
16. Aquino Gondim F, Leacock RO, Subrammanian TA, Cruz-Flores S. Intracerebral hemorrhage associated with Sneddon's syndrome: is ischemia-related angiogenesis the cause? Case report and review of the literature. Neuroradiology 2003 Jun;45:368-72.
17. Jonas J, Kölble K, Völcker HE, Kalden JR. Central retinal artery occlision in Sneddon's disease associated with antiphospholipid antibodies. Am J Ophthal 1986;102:37-40.
18. Levine RS, Langer SL, Albers JW, Weich KMA. Sneddon's syndrome: an antiphospholipid antibody syndrome? Neurology 1988;38:798-800.

19. Boland B, Lambert M, De Ridder F, Mathurin P**.** Sneddon's syndrome : a rare cause of diffuse vasculopathy. A case report with review of the literature. Acta Clin Belg 1990;45:107-112.
20. Martinez-Menendez B, Perez-Sempere A, Gonzalez-Rubio M, et al. Sneddon's syndrome with negative antiphospholipid antibodies. Stroke 1990;42:1510-1511.
21. Цанков Н, Кръстева М, Матеев Г, Стоянова Т, Николов К. Антифофолипиден синдром. Проблеми на дерматол венерол 1991;2;70-77.
22. Martinez Hernandez PL, Lopez Guzman A, Espinosa Arranz E, Monereo Alonso A. Sneddon's syndrome: Diagnostic value of antiphospholipid antibodies. Rev Clin Esp 1991;189:272-274.
23. Lousa M, Sastre JL, Cancelas JA, et al. Study of antiphospholipid antibodies in a patient with Sneddon's syndrome and her family. Stroke 1994;1071-1074.
24. Fetoni V, Berti E, Cecca E, et al. Sneddon's syndrome: clinical and immunohistochemical findings. Clin Neurol Neurosurg 1994;96:310-313.
25. Boortz-Max RL, Clark HB, Taylor S, et al. Sneddon's syndrome with granulomatous leptomeningeal infiltration. Stroke 1995;26:492-495.
26. Puisieux F, De Groote P, Millaire A, et al. Syndrome de Sneddon et valvulopathie mitrale. Ann Cardiol Angeol 1996;45:64-67.
27. Dutra LA, Braga-Neto P, Pedroso JL, Barsottini OG. Sneddon's syndrome: case report and review of its relationship with antiphospholipid syndrome. Einstein (Sao Paolo) 2012; 10:230-232.

КАТАСТРОФАЛЕН АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Марта Балева

През 1992 г. R. A. Asherson описва особена форма на антифосфолипиден синдром (APS), която нарича катастрофален антифосфолипиден синдром (CAPS) [1]. През 2003 г. синдромът е наречен в негова чест Asherson's syndrome [2]. Това е най-тежката форма на APS. Счита се, че по-малко от 1% от болните с APS имат CAPS [3], но смъртността въпреки приложеното лечение достига 50% [4, 5]. Има следните клинико-лабораторни характеристики: включване на множество органи и системи за кратък период от време, хистологични данни за запушване на малките съдове, наличие на антифосфолипидни антитела (aPL): лупусен антикоагулант (LA) и/или антикардиолипинови антитела (aCL) и/или анти-бета-2-гликопротеин I (aB2GPI).

Патофизиологичните механизми, определящи появата на CAPS, не са изяснени, но се предполага мултифакторна генеза на заболяването. Една от първите хипотези [6] от 1998 г. предлага концепцията за „тромботична буря", според която е възможно васкуларната оклузия да тригерира сама допълнително съсирване. Според автора на тази хипотеза тромбозите продължават да генерират тромбин и фибринолизата е намалена.

Наличието на aPL, изглежда, не е достатъчно да тригерира кръвосъсирване и е необходимо добавянето на т.нар. „second hit" – вирусни или бактериални инфекции [7]. Освен това може да се обсъжда и възможността за локална тромбоза, дисфункция на засегнатите органи, както и освобождаване на цитокини, водещо до системен възпалителен отговор [8].

През 2002-2003 г. се публикуват предварителните критерии за поставяне на диагнозата CAPS [9, 10]:

1. Засягане на 3 или повече органа, системи и/или тъкани*

2. Проява на симптомите едновременно или за период от време, по-малък от една седмица**

3. Хистологично потвърждаване на оклузията на малки съдове на поне един орган или тъкан***

4. Лабораторни данни за LA и/или aCL.

Сигурен CAPS – наличие на всички 4 критерия.

Вероятен CAPS:

– Всички 4 критерия, но само при 2 органа, системи и/или тъкани.

– Всички 4 критерия, с изключение на лабораторно потвърждаване, ако пациентът никога не е изследван, преди да позитивира антителата при появата на CAPS, който не е можел да се потвърди 6 седмици преди това поради ранна смърт на пациента.

– 1, 2 и 4

– 1, 3 и 4 и трета проява за период, по-дълъг от 1 седмица, но по-кратък от 1 месец въпреки антикоагулацията.

Все пак диагностичният алгоритъм при CAPS в редици случаи е значително затруднен. В съображение тук идват следните състояния:

– Позитивирането на aPL може да е свързано с инфекция, без да са налице данни за тромбоза. Обикновено тези антитела са транзиторни и в нисък титър [12, 13, 14], но са описани и пациенти с различни инфекции и CAPS [15].

– Описани са болни с класически данни за APS, но без антитела по време на поставяне на диагнозата, като по-късно антителата се появяват [16], както и такива с CAPS, при които антителата първоначално са негативни поради консумация и отлагане в тъканите, но впоследствие се позитивират [17].

– Наличието на aPL при тромботични микроангиопатии като тромботична тромбоцитопенична пурпура (TTP), хемолитично-

---

*Обикновено съдовата оклузия се доказва с образна диагностика. Включването на бъбрека се доказва с 50% покачване на серумния креатинин, тежка хипертония (> 180/100 mm Hg) и/или протеинурия (> 500 mg/24 h).

**Хистологична находка за тромбоза, понякога може да има и васкулит.

***Ако при пациента преди това не е диагностициран APS, лабораторното потвърждаване изисква наличие на aPL двукратно в течение на 6 седмици (не е необходимо това да е по време на събитието) според класификационните критерии за дефинитивен APS [11].

уремичен синдром (HUS), HEELP синдром, дисеминирана интравазална коагулация (DIC) не винаги означава, че антителата са патогенни. CAPS също е микроангиопатия, но няма проучвания за връзка между него и другите микроангиопатии.

– Сепсисът и CAPS имат много общо помежду си и може да се припокриват – така напр. сепсисът може да се усложни от DIC, при който се наблюдават кръвоизливи, тромбоцитопения и микротромбоза, които са чести и при CAPS. Така че патофизиологичните механизми и клиничната картина на CAPS и systemic inflammatory response syndrome (SIRS) включват увреждането на много органи и системи.

– Хепарин-индуцираната тромбоцитопения (HIT) и CAPS имат общи прояви и могат да се припокриват – при тежките форми на HIT се образуват антитела срещу heparin-platelet factor 4 (PF4) комплекса [18]. Това състояние е познато под името "white clot syndrome" – парадоксална тромбоемболия по време на прием на хепарин. Не е ясно дали тези антитела предразполагат пациентите с позитивни aPL към HIT, но те могат да доведат до проблеми в диагнозата при aPL положителни болни, лекувани с хепарин и имащи тромбоцитопения и множествена тромбоза.

Диагностични алгоритми

През 2010 г. се публикуват актуализираните алгоритми за CAPS, в които се препоръчва поставянето на тази диагноза да става "step-by-step" [19]:

– Първият въпрос, който се поставя, е „Дали болният има анамнеза за APS, или персистиращо наличие на положителни aPL?". На първо място трябва да се уточни дали пациентът има предишни данни за APS според установените за това критерии [20], или има само позитивни aPL. Независимо че IgA aPL не са част от тези критерии, те трябва също да се вземат под внимание. Освен това наличието на SLE увеличава възможността за поява на CAPS. При наличие на мултиорганна тромбоза без данни за предишен APS или персистиращо позитивни антитела се прилагат допълнителни алгоритми.

– Вторият въпрос е „Има ли болният нови тромбози на 3 или повече органа в рамките на 1 седмица?"

– Третият въпрос се отнася до хистологичното потвърждение на микротромбоза.

– Четвъртият въпрос е дали има друго обяснение за тромбозата – състояние след оперативна интервенция, инфекция със или без сепсис, DIC, HIT, и присъствие на LA и слабо позитивни aPL. Като се има предвид възможността за припокриване както на клиничните, така и на лабораторните данни на тези състояния с CAPS, е необходимо внимателно проследяване на симптомите при наличие на многоорганна тромбоза.

CAPS регистър

Основан е през 2000 г. в рамките на European Forum on Antiphospholipid Antibodies [21]. Към края на 2016 г. в него са включени 500 пациенти с тази диагноза. Средната възраст на пациентите е 38 г., в 69% това са жени, с първичен APS са 60%, а със SLE – 30%, останалите са с lupus-like и други заболявания. При почти половината от болните (49%) причина за CAPS са инфекциите, при 17% – оперативна интервенция, при 16% – злокачествен процес, при 10% – употреба на контрацептиви, при 8% – проблемна бременност, при 5% – прием на различни медикаменти, при 3% – висока активност на SLE, 2% – травма, и при 13% – други причини [22]. На табл. 1 са представени клиничните изяви на CAPS.

Таблица 1. Клинични симптоми на CAPS

Симптом	**%**	**Симптом**	**%**
Нефрологични симптоми	73	Тромбоцитопения	67
Белодробни прояви	60	Шистоцити	22
Мозъчни симптоми	56	LA	83
Сърдечни усложнения	50	IgG aCL	81
Кожни прояви	47	IgM aCL	49
Чернодробни прояви	39	IgG aB2GPI	78
Периферни съдове	37	IgM aB2GPI	40
Гастро-интестинални прояви	24	ANA	57
Слезка	18	Anti-DNA	57
Надбъбречни жлези	10	Anti-ENA	10
Тромботична микроангиопатия	14		
DIC (ниски тромбоцити, висок D-димер, ниско протромбиново време)	11		

Пациентите със SLE по-често са по-млади и от женски пол от тези с първичен APS и при тях се наблюдава по-висока смъртност (48%). Освен това по-често при тях са засегнати мозъкът и кожата. Болните с първичен APS имат по-често злокачествено заболяване [22].

Лечението на CAPS има за цел да: контролира всички фактори, довели до това състояние (инфекции, операции, травми, инвазивни процедури, неоплазии, акушерски проблеми, системен лупус, антиконцепционни средства); да се приложи адекватна антикоагулация; и да се предотврати ексцесивната „цитокинова буря" [4, 5, 6, 23]. Няма стандартна схема за лечение на CAPS. В съображение тук идват: интравенозният хепарин, последван от орални антикоагуланти, кортикостероиди (КС), плазмафереза, интравенозен гамаглобулин, циклофосфамид. По данни на CAPS Регистър [22] най-често се прилагат: комбинация от КС и антикоагуланти (19%); тройна комбинация от кортикостероиди, антикоагуланти и плазмафереза (18%); само антикоагулант (12%). Четворната комбинация – КС, антикоагуланти, плазмафереза и/или IVIG + циклофосфамид, се прилага при болни от SLE или друго автоимунно заболяване [24]. Rituximab трябва да се има предвид като втора линия на терапия при болни, рефрактерни на стандартната тройна комбинация [24].

Няма консенсус за продължителността на лечението, но при включване на жизнено важен орган – мозък, сърце, бели дробове, бъбреци, надбъбрек, то продължава през целия живот.

До този момент причините за мултиорганното засягане при CAPS не са достатъчно изяснени. Независмо от това ранната диагноза на този синдром и адекватната, понякога агресивна терапия са от особена важност за спасяването на живота на болния.

Литература

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992; 19:508-512.
2. Piette JC, Cervera R, Levy RA, et al. The catastrophic antiphospholipid syndrome – Asherson's syndrome. Ann Med Interne (Paris) 2003;154:195-6.
3. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002; 46: 1019-1027.

4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine (Baltimore) 1998; 77: 195-207.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 355-376.
6. Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. Am J Med 1998; 104: 381-384.
7. Cervera R, Bucciarelli S, Plasırn MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the „CAPS Registry". J Autoimmun 2009; 32: 240-245.
8. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, et al. Laboratory studies on pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev 2006; 6: 68-71.
9. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003;12:530-5344.
10. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Proposed guidelines for diagnosis and treatment. J Clin Rheumatol 2002; 8:157-165.
11. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42: 1309-1311.
12. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. Curr Rheumatol Rep 2007;9:212-218.
13. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. J Thromb Haemost 2007;5: 925-30.
14. Wenzel C, Stoiser B, Locker GJ, et al. Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. Crit Care Med 2002;30:763-70.
15. Kim S, Moskowitz NK, Dicarlo EF, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by sepsis. HSS J 2009;5:67-72.
16. Miret C, Cervera R, Reverter JC, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient 'seronegative' antiphospholipid syndrome? Clin Exp Rheumatol 1997;15:541-4.
17. Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1989;16:614-617.
18. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. J Intensive Care Med 2006;21:144-159.

19. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. Autoimmun Rev 2010;10:74-79.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.
21. Cervera R. CAPS Registry. Lupus 2012;21:755-757.
22. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Irene Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. Autoimmun Rev 2016; http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.010.
23. Amital H, Levy Y, Davidson C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: remission following leg amputation in 2 cases. Semin Arthritis Rheum 2001; 31: 127-132.
24. Cervera R, Rodrıguez-Pinto I, Espinosa G on behalf of the Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. Lupus 2014; 23:1283-1285.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Боряна Върбанова

През последните десетилетия многобройни проучвания дефинираха, изследваха и разкриха патофизиологичните, клиничните и диагностичните характеристики на антифосфолипидния синдром (APS) при възрастни. За детската възраст обаче до края на миналото десетилетие са налице само няколко проучвания, предимно основаващи се на единични случаи или малки серии [7]. Първата педиатрична серия, публикувана през 1996 г., включва девет пациенти. В края на 90-те години при преглед на 50 публикувани случая на деца с APS, A. Ravelli и A. Martini стигат до заключение, че детският APS е подобен на този при възрастните [13]. По-късно става ясно, че при пациенти с дебют на заболяването в детска възраст се наблюдават значително повече епизоди на хорея и церебрална тромбоза [4, 11]. Първичният APS е много рядък и начало на болестта преди 15-годишна възраст се наблюдава само при 2,8% от пациентите от голяма кохорта. Честотата на вторичен APS при деца със СЛЕ е 9-14% [7]. Ревизираните критерии за диагноза на APS при възрастни в момента се използват за педиатрични пациенти, тъй като няма валидирани критерии за деца [6].

Епидемиология

Освен при деца с APS, нисък титър антикардиолипинови (aCL) и анти-β2GP1 антитела се установяват при 11% и съответно 7% от здравите деца [7]. Наблюдавана е увеличена честота на анти-β2GP1 антитела при кърмачета с атопичен дерматит и при деца с ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) [3, 4, 7]. Наши проучвания установяват наличие на IgG aCL при 31% и IgM aCL при 32% от децата с ЮИА; съответно 17% и 18% при контролна група от деца с неавтоимунни възпалителни заболявания и при 6% и 2% здрави контроли. При нито едно от изследваните от нас деца не е наблюдаван антифосфолипиден синдром [1, 2].

По литературни данни разпространението на антифосфолипидните антитела (aPL) корелира с предишни инфекции и ваксинации в общата педиатрична популация. В повечето от тези случаи антителата са били преходни и непатогенни. Серумните нива на IgA aPL са по-ниски при деца, отколкото при възрастни, докато най-високи нива на анти-β2GP1 IgG са открити при деца в предучилищна възраст [3].

Персистиращите aPL са свързани с повишен риск от артериална тромбоза (главно мозъчносъдови инциденти) и води до повисок риск от инсулт при деца, но асоциацията на aPL с венозна тромбоза е спорна. При деца със SLE се наблюдава по-висока честота и нива на aPL, отколкото при здравите контроли, като те се намират при 27-57%, а лупусен антикоагулант (LA) при 16-29% от болните. При педиатрични пациенти със SLE е доказана връзка на aPL с тромбоза, заболяване на централната нервна система, цитопения, левкопения и остеонекроза [5, 7, 11].

Етиология и патогенеза

Много вирусни и бактериални инфекции в детската възраст могат да доведат до продукция на aPL. В болшинството от случаите тези антитела са преходни и не водят до развитие на APS. Най-често те са свързани с парвовирус B 19, CMV, HIV, VZV, стрептококи, стафилококи, Gram-негативни бактерии и Mycoplasma pneumonie. В последните години се натрупват доказателства за значението на инфекциозните агенти като „отключващ" механизъм на APS, извън контекста на транзиторното повишение на aPL [5, 7].

Патогенезата на APS при деца включва подобни ефекти върху пътищата на коагулацията, ендотела и тромбоцитите, както и комплементната каскада. Тези механизми не са достатъчно добре проучени в детската популация и екстраполирани от вече установените при възрастните. Специален интерес представлява ефектът на aPL върху невралната тъкан и последиците за нервно-психичното развитие на децата. Необходими са бъдещи проучвания в тази насока [7].

Клинична картина

Най-детайлизирана информация относно клиничните симптоми и имунологичните особености на APS в детска възраст дава регистърът Ped-APS, базиран върху 121 болни с потвърдено заболяване. Регистърът е създаден като колаборативен мултинационален мултицентров проект под егидата на PReS (Peadiatric Rheumatology European Society). Данните показват, че доминиращи прояви са дълбоките венозни и артериални тромбози, хематологични нарушения, тромботични и нетромботични ЦНС прояви и др. [5] (табл. 1).

Таблица 1. Клинични прояви на педиатричния APS*

Тромботични прояви при дебюта	**%**	**Нетромботични клинични прояви**	**%**
Венозни тромбози	60	**Хематологични нарушения**	38
Дълбоки ВТ на долните крайници	40	Evans синдром	12
		Тромбоцитопения	8
Церебрални синус венозни тромбози	7	Левкопения/лимфопения	8
		Автоимунна хемолитична анемия	7
Портална венозна тромбоза	3		
Дълбоки ВТ на горни крайници	2	Коагулационни смущения	2
		Кожни прояви	18
Други (повърхностни, югуларни, ренални, вена кава, ретинални и т.н.)	по 1	Ливедо ретикуларис	6
		Синдром на Raynaud	6
		Кожни улцерации	3
Артериални тромбози	32	Други	3
Исхемичен инсулт	26	**Нетромботични неврологични прояви**	16
Периферни артериални тромбози	2	Мигрена	7
		Хорея/атетоза	4
Тромбоза на ретинални артерии	2	Епилепсия	3
		Други	2
Други (миокарден, спленичен инфаркт, тромбоза на ренална артерия)	по 1		
Тромбоза на малки съдове	6		
Смесени артериални и венозни тромбози	2		

**Адаптирана по T. Avcin и сътр. [5]*

Дълбоките венозни тромбози са основна клинична манифестация на APS както при деца, така и при възрастни и са приблизително еквивалентни (съответно 60 срещу 59%). От дълбоките венозни тромбози, при децата най-често се срещат такива на долните крайници – 40%, като имат тенденция към рецидивиране при липса на съответна терапия. По-редки са смесените артериални и венозни тромбози – 2%, срещу 13% при възрастните. По-чести в детска възраст са артериалните тромбози, както и цереброваскуларно заболяване (32% срещу 16-21% при възрастните) [6, 7, 11].

От нетромботичните прояви на APS, различия се наблюдават при кожните прояви, като ливедо ретикуларис се среща значително по-рядко при децата, а сърдечно, белодробно, гастроинтестинално и бъбречно засягане не е характерно. В сравнение с възрастните по-чести прояви в детската възраст са синдром на Evans, мигрена и хорея [5]. Катастрофален APS се наблюдава много рядко в детска възраст. В проучване върху 115 болни с катастрофален APS само 3 са деца [9].

В самата педиатрична популация различия се наблюдават и между децата с първичен APS и тези с асоцииран с друго автоимунно заболяване APS (табл. 2). При първичния APS преобладават артериалните тромбози с исхемични инсулти, докато при асоциирания – нетромботичните прояви на заболяване [5].

Таблица 2. Разлики между първичен APS и APS асоцииран с подлежащо автоимунно заболяване

	Първичен APS	**Асоцииран APS**
Възраст на дебют (години)	8.7 ± 5.3	12.7 ± 3.5
Момичета/момчета	29 : 31	36: 24
Венозни тромбози	31	41
Артериални тромбози	27	11
Исхемичен инсулт	23	7
Хематологични нарушения	9	37
Кожни прояви	7	15
Нетромботични неврологични прояви	6	13

По T. Avcin и сътр. [5]

Имунологични изследвания

Честотата на aCL и анти-β2GP1 антитела при децата е сравнима с тази при възрастните с APS. По-висока е честота на LA – 54-94%, спрямо установената 40% при възрастните. Позитивни тестове за трите изотипа aPL се установяват при 1/3 от болните деца, но същевременно при 67% се намира негативен тест за ≥ 1 изотип. Това подчертава необходимостта от изследване на трите класа антитела. При 45% от болните се откриват наследствени тромбофилични рискови фактори с мутации в съответните гени (фактор V Leiden, протромбин G20210A – мутация и др.), което подчертава мултифакторната патогенеза на педиатричния APS [5, 6].

Диагноза

На този етап няма валидирани критерии за диагноза на педиатричния APS. Използват се консенсусните критерии за възрастни, адаптирани за педиатричната популация (без повтарящи се аборти). Разработените предварителни класификационни критерии на педиатричен APS подлежат на валидиране (табл. 3) [5]. Педиатричният APS се диагностицира при наличие на клиничен критерий и поне 1 лабораторен критерий.

Таблица 3. Предварителни критерии за педиатричен APS

Клинични критерии	1. Васкуларна тромбоза: един или повече епизода на артериална, венозна или тромбоза на малките съдове в някоя тъкан или орган; тромбозата трябва да е потвърдена от обективни валидирани критерии (напр. подходящи образни методи или хистопатология). При хистологичното потвърждение тромбозата трябва да е налице без придружаващо възпаление на съдовата стена.
Лабораторни критерии	1. aCL от IgG и/или IgM изотип в серум или плазма: Трябва да са в среден или висок титър (напр. > 40 GPL или MPL, или > 99 персентил) при две или повече изследвания с интервал над 12 седмици, с ELISA 2. Анти-β2GP1 от IgG и/или IgM изотип в серум или плазма: Трябва да са в титър > 99 персентил при две или повече изследвания с интервал над 12 седмици, определени с ELISA 3. LA в плазма: Трябва да е налице при две или повече изследвания с интервал над 12 седмици, изследван съгласно препоръките на Международното дружество по тромбоза и хемостаза

Перинатален APS

Най-честото фетално усложнение на APS са рецидивиращите аборти. При 7-25% от случаите те се дължат на наличие на aPL-антитела (преди 10 седмица от бременността). Патогенезата на перинаталния APS не е добре изяснена. Първоначално за основен механизъм се счита интраплацентална тромбоза. Впоследствие липсата на хистологично доказани тромби в плацентата водят до хипотезата за наличие на други механизми. На този етап е доказано, че aPL нарушават трофобластната инвазия и ендометриалната ангиогенеза, което води до дефектна плацентация и компрометира началните стадии на бременността. Все още е обект на дебат ролята на възпалителните механизми, каквито са наблюдавани при експериментални модели. Това, което е сигурно, е, че нарушенията имат комплексна природа и че aPL засягат както майчината, така и феталната страна на плацентата, независимо от протромботични и възпалителни моменти [10, 12].

Клиничните и имунологичните характеристики на новородените от майки с APS са проучени благодарение на създадения проспективен регистър от 7 центъра в Европа. Резултатите показват наличие на недоносеност при 16% и интраутеринна хипотрофия при 17% от новородените. При 4% при раждането се открива LA, при 16% – aCL и анти-β2GP1 от IgG и IgM изотип – съответно при 15% и 3%. След 6-ия месец aCL са все още налични при 20%, а анти-β2GP1 при 33% от децата, като от последните 16% са de novo възникнали [8].

В клиничен аспект дългосрочното проследяване на децата на майки с APS показва когнитивни нарушения при 15-20%, както и 2 пъти по-чести нарушения в развитието в сравнение с общата популация. Тези нарушения включват хиперактивен синдром, забавяне на речевото развитие, аутизъм и др. Тези нарушения не са свързани с тромботични инциденти и не е ясно дали се дължат на aPL-медиирана неврологична увреда, или на недоносеност/интраутеринна хипотрофия. По-продължителното наблюдение в рамките на регистъра ще даде в бъдеще отговор на тези въпроси [7, 10].

От друга страна, проучвания при новородени, вече преживели перинатална тромбоза, показват наличие на aCL. При преоблада-

ващата част от тях са налице и други протромботични рискови фактори. Тромбозите са предимно артериални (80%) и исхемичен инсулт е наблюдаван при половината от тях [7, 8, 10, 12].

Терапевтичен подход

Все още няма достатъчно проучвания за определяне на оптимален подход на лечение и мониториране на децата с педиатричен APS. По данни на регистъра Ped-APS, децата с венозни тромбози са получавали продължителна антикоагулантна терапия. Но само 40% от тези с артериални тромбози са получавали антикоагуланти със или без допълнителна антиагрегантна терапия. Високият процент на рецидиви повдига въпроса относно оптималността и продължителността на лечението и степента на контрол на протромботичния риск [4, 7].

Заключение

APS е най-честото придобито автоимунно състояние на хиперкоагулация в детската възраст. Рядко може да се наблюдава като наследствено заболяване, свързано с рецидивиращи тромбози. Въпреки многото сходни черти, съществуват различия между педиатричния APS и този при възрастни. Различия се установяват и в клиничното представяне на първичния и автоимунния APS. Поради раритета на този синдром в педиатричната популация, напредъкът в изучаването му и бъдещите насоки на изследвания се базират на интернационални колаборативни проучвания, обхващащи неонаталния период и детската възраст.

Литература

1. Върбанова Б. Нарушения в хуморалния и клетъчен имунен отговор при болни с олигоартритна и полиартритна форма на ювенилен хроничен артрит. Дисертация, Варна, 2006 г.
2. Б. Върбанова, М. Балева, К. Николов. Антикардиолипинови антитела при деца с ювенилен хроничен артрит. Изотипова характеристика и някои аспекти на клиничната интерпретация. Ревматология 1994; 2: 30-35.
3. Avcin T, Ambrozic A, Bozic B, et al. Estimation of anticardiolipin antibodies, anti-beta2 glycoprotein I antibodies and lupus anticoagulant in a prospective lon-

gitudinal study of children with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20: 101- 108.
4. Avcin T. Antiphospholipid syndrome in children. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 595-600.
5. Avcin T, Cimaz R, Silverman E, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and Immunologic features of 121 patients in an international registry. Pediatrics 2008; 122: 1100-1107.
6. Avcin T, Cimaz R, Dozman B, et al. The ped – APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. Lupus 2009; 18: 894-899.
7. Berkun Y, Kenet G. Pediatric antiphospholipid syndrome. IMAJ 2008; 10: 45-47.
8. Boffa M., Lachassinne E, Boinot C, et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: a result update. Lupus 2009; 18: 900-904.
9. Cervera R, Bucciarelli S, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: lessons from the "CAPS Registry" – a tribute to the late Josep Font. Ann N Y Acad Sci 2007;1108:448-56.
10. D´Ippolito S, Meroni P, Koike T, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. Autoimmun Rev 2014; 13: 901-908.
11. Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. Circulation 2003;108:1362-7.
12. Nali C, Iodice A, Andreoli L, et al. The effect of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes. Lupus 2014; 23: 507-517.
13. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. Rheum Dis Clin North Am 1997;23: 657-76.

Кожни симптоми на антифосфолипидния синдром

Красимир Николов и Марта Балева

Кожните симптоми на антифосфолипидния синдром (APS) много често са едни от първите изяви на това заболяване [1], а честота им варира от 4 до 55% [2, 3, 4, 5, 6]. Счита се, че съдовата оклузия е основната причина за поява на клиничната симптоматика [2, 7, 8], както и маркер за диагнозата.

Най-честите кожни симптоми на APS са: livedo reticularis (LR), livedo vasculitis (LV), кожни язви, гангрена на пръстите, subungueal splinter hemorrhages, тромбофлебит, тромбоцитопенична пурпура, язви по долните крайници, наподобяващи пиодерма, некротизиращ васкулит, болезнени кожни нодули, първична анетодерма, продължителна кожна некроза [9, 10, 11]. Не бива да забравяме обаче, че LR и кожните язви са едни от най-честите дерматологични заболявания [12].

Хистологичната картина е следната: обикновено няма данни за васкулит, налице е тромбоза на малките артерии и вени в дермата и хиподермата [9]. В засегнатите съдове са увредени ендотелните клетки, налице са интрамурален лимфоцитен инфилтрат и интралуминални тромби, които може и да не се докажат. Установява се пролиферация на дилатираните капиляри в повърхностната и дълбоката дерма [13].

Livedo reticularis – това е най-честата кожна изява на APS – установява се при 20-55% от болните с този синдром [6, 14, 15]. Може да бъде част от синдрома на Sneddon (виж там). LR е чест симптом не само при APS, но и при системен лупус еритематозус (SLE), полиартериитис нодоза, криоглобулинемия, холестеролова емболизация, припокриващи синдроми, склеродермия, сифилис, туберкулоза. Може да се наблюдава и при здрави хора, особено жени при експозиция на студ. Появата на ливедо може да се дъл-

жи и на запушване на вътрешността на съда, запушване на съда поради външни причини, хипервискозитет на кръвта и др.

Livedoid vasculopathy (atrophy blanche или livedo vasculitis) е рядко идиопатично хронично заболяване, което първоначално се демонстрира с болезнени пурпурни макули по долните крайници, където впоследствие се разязвява. Боледуват обикновено млади хора. Понякога се асоциира със SLE, Sjögren's syndrome, polyarteritis nodosa, rheumatoid arthritis, scleroderma, Raynaud's phenomenon, cryoglobulinemia, macroglobulinemia, венозна васкуларна патология и диабет.

Липсата на голям периваскуларен инфилтрат или левкоцитоклазия не подкрепя наличието на васкулит, докато запушването на дермалните съдове без възпалителен инфилтрат е в подкрепа на тромбооклузивен процес.

Лечението на LR и LV включва ацетилсалицилова киселина, аценокумарол или хепарин, и локално – дезинфектанти, медикаменти, индуциращи гранулацията. Лезиите добре се повлияват от хипербарна оксигенация.

Кожни язви и гангрена – в тези случаи се установява тромбоза в съдовете на горната част на дермата без васкулитни изменения с придружаваща кожна некроза. Процесът започва с еритематозни макули, цианоза, псевдоцелулит, преминаващи в некроза. При пушачите, хипертониците и при приемащите антиконцепционни средства по-често се наблюдава некроза. Ангиографски се намират оклузии и сериозни стенози на средните и големи съдове. Улцерациите при APS са чести, болезнени, некротични, хронични и са разположени предимно по долните крайници. В диференциалната диагноза идват в съображение язви от съдов произход, вследствие на диабет, табес дорзалис или сирингомиелия, синдром на Gaucher, анемия, таласемия, левкемия, сфероцитоза, травма, измръзване, изгаряне, радиационен дерматит, неоплазма, лимфом, сарком, метастази, инфекции, паникулит, pioderma gangrenosum. При кожната гангрена и некроза при APS често освен антифосфолипидни антитела (aPL) се установяват криоглобулини, антитела срещу хепатитни вируси и антиендотелни антитела [7]. Постфлебитните язви особено при възрастни хора с разширени вени често са свързани с aPL. Персистиращите кожни инфаркти са показани за лечение с антикоагуланти.

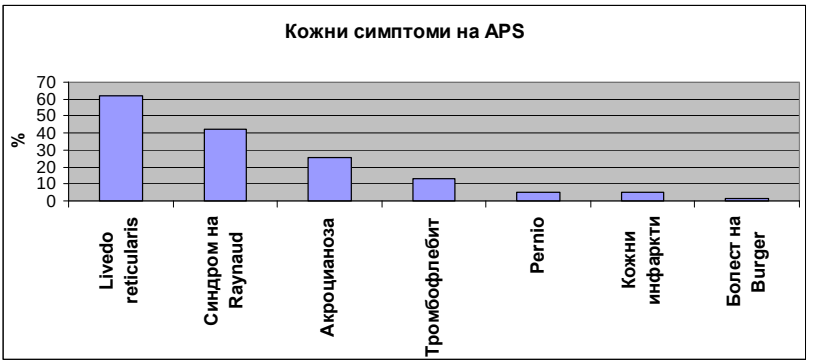
Макули и нодули – еритематозните кожни макули и болезнените нодули са обикновено разположени палмарно, плантарно и по пръстите, но не изчезват при натиск. Подобряват се при лечение със салицилати.

Subungual splinter hemorrhages – първоначално са описани при подострия бактериален ендокардит. При APS са редки, често съпровождат лечението с варфарин, появяват се по време на бременност. Предполага се, че са следствие от тромбоза.

Анетодерма (макулна атрофия) – на определени кожни участъци се наблюдава загуба на еластичността. Описана е при HIV-1, при автоимунни болести, APS, протромботични аномалии. Отлагането на имунни комплекси в дермата или в стените на капилярите може да доведе до исхемия, последваща дегенерация на еластичните фибри, като по този начин aPL могат да участват в процеса на разрушаване на еластоцитета и образуването на анетодерма [16].

Повърхностен тромбофлебит – патофизиологичните механизми са подобни на тези при дълбоките венозни тромбози.

Според наши непубликувани данни LR се установява при 61,5% от болните с APS, синдром на Raynaud – при 42%, акроцианоза – при 25%, пернио – при 5%, тромбофлебит – при 13%, Burger – при 1, 8% (фиг. 1). При 16% от болните се установиха от 4 до 6 симптома на АФС, включващи освен кожната симптоматика, БТЕ, спонтанни аборти, инсулти. Допълнително някои от тези болни имаха и други прокоагулантни фактори като прием на контрацептиви, фактор V Leiden и тютюнопушене.



Фиг. 1. Кожни симптоми на АФС

Кожните симптоми са едни от най-честите, определящи клиничната симптоматика на APS. Някои допълнителни фактори като прием на контрацептиви, тютюнопушене и фактор V Leiden още повече влошават състоянието на болните и довеждат почесто до появата на полиорганна симптоматика, включваща и заболявания, застрашаващи живота, като инсулт и БТЕ.

Литература

1. Asherson RA, Francès C, Iaccarino L, et al. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy. Clin Exp Rheumatol 2006;24 (1 Suppl 40):S46-51.
2. Marai I, Zandman-Goddard G, Schoenfeld Y. The systemic nature of antiphospholipid syndrome. Scand J Rheumatol 2004; 33:365-372.
3. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and pathological features. Medicine (Baltimore) 1989;68: 366-74.
4. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. Am J Med 1994;96:3-9.
5. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1989;16:482-6.
6. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002;46:1019-27.
7. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. J Am Acad Dermatol 1997; 36:970-982.
8. Diógenes MJN, Diógenes PCN, Carneiro RMM, et al. – Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. Int J Dermatol 2004; 43:632-637.
9. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002; 346:752-763.
10. Di Francesco LM, Burkart P, Hoehn JG. A cutaneous manifestation of antiphospholipid antibody syndrome. Ann Plast Surg 2003; 51:517-522.
11. Ishikawa O, Takahashi A, Tamura A, et al. Cutaneous papules and nodules in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. Br J Dermatol 1999; 140:725-729.
12. Cuadrado MJ, Hughes GRV. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27:507-524.
13. Alegre VA, Winklenmann RK. Histopathologic and immunofluorescence study of skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. J Am Acad Dermatol 1988; 19:117-124.
14. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1989; 16:482-488.
15. Devine DV, Brigden ML. The antiphospholipid syndrome. Postgrad Med 1996; 99:105-125.
16. Marzano A, Vanotti M, Alessi E. Anetodermic lupus panniculitis and antiphospholipid antibodies: report of three cases. Acta Derm Venereol 2004; 84:385-388.

Лекарствено индуцирани антифосфолипидни антитела и лекарствено индуциран антифосфолипиден синдром

Милена Николова-Влахова и Марта Балева

Антифосфолипидни антитела, индуцирани от хлорпромазин и фенотиазини, хинидин, прокаинамид, хидралазин, фенитоин

Първите болни с фенотиазин-индуциран лупусен антикоагулант (LA), но без данни за тромбоза, са описани през 1977 г. от R. T. Canoso и сътр. [1]. Две години по-късно M. H. Zarrabi и сътр. [2], изследвайки 41 болни с LA след лечение с хлорпромазин, установяват, че при тези, получавали медикамента повече от 2,5 години, LA персистира в 89% от случаите. Подобно на прокаинамида, и хлорпромазинът индуцира и образуването на ANA в 20-40% от асимптоматичните случаи, и в повече от 50% от тези с индуциран LA [3]. A. E. Gharavi и сътр. [4] доказват, че за образуването на антифосфолипидни антитела (aPL) при пациентите, лекувани с хлорпромазин, е неоходим кофактор – beta-2-glycoprotein I.

Счита се, че фенотиазин-индуцираните aPL имат бенигнен характер [5], докато индуцираните от прокаинамид и други медикаменти са по-често свързани с тромбоза [6]. Лекарствата, свързани с появата на LA и антикардиолипинови антитела (aCL), като хлорпромазин и други фенотиазини, хинидин, прокаинамид, хидралазин и фенитоин, са също така и медикаменти, индуциращи клинични симптоми на SLE [7, 8]. Важно изключение правят фенотиазините, които само индуцират антитялообразуване. Появата на LA и aCL при лечение на шизофрения с хлорпромазин зависи от дозата и продължителността на терапията [9, 10], но рядко се наблюдава тромбоза [5, 9, 10, 11, 12]. Пациентите, лекувани с нехлорпромазинови невролептици по-рядко образуват aPL [12]. Повечето от хлорпромазин-индуцираните aCL са от клас IgM [5, 12]. При пациентите, приемали по-дълго време хлорпромазин, са

установени високи нива на серумните aCL, антифосфатидил-серин, антифосфатидил-инозитол и удължено aPTT, но без данни за тромбоза [13]. Фенитоинът и валпроевата киселина по-рядо предизвикват образуване на aPL [3].

Първият случай на прокаинамид-индуциран LA е описан през 1976 г. [14]. В част от случаите наличието на LA е съпътствано от появата на лекарствено индуциран лупус, като най-честият клиничен симптом е серозитът [15]. Централната нервна система и бъбреците не са засегнати, но в 95% от случаите се позитивират ANA, които обикновено изчезват след спиране на медикамента [3]. При прокаинамид-индуцираните aPL са описани следните тромботични усложнения: мозъчносъдови инциденти [6, 16], рецидивиращ БТЕ [16, 17], дълбоки венозни тромбози [16, 18]. При пациентите, приемали прокаинамид продължително време, се наблюдава появата както на aCL, така и на DNA антитела и на антитела срещу хистони [6, 19, 20]. При част от тези пациенти се наблюдават тромбози в рамките на лекарствено индуцирания APS [6, 16, 17, 18, 19], но значително по-рядко, отколкото при APS, асоцииран със SLE [6, 17, 18]. Наличието на LA при пациент, приемал дълго време прокаинамид, може да доведе до проблеми по време на кардиопулмонален by-pass и изисква мониториране на хепариновата концентрация и постоперативен прием на варфарин продължително време [21]. За разлика от прокаинамида приемът на хидралазин и пропранолол много рядко е последван от появата на aPL, и само в единични случаи – на тромботични усложнения [3]. Едно от най-големите проучвания на индуциран от хинидин/хинин LA включва 23 болни: 11 – лекувани с хинидин, 10 – с хинин, и 2 – с двата медикамента. При 2 от тези с продължителен прием (7 и 10 години респективно), LA изчезва съответно след 20 и 16 месеца, а при останалите LA персистира [22].

На табл. 1 са представени някои от проучванията върху тези медикаменти.

Счита се че нелупусно болните с лекарствено индуцирани aPL имат по-малко усложнения от тези при лупусните пациенти с индуцирани от лекарства антитела. Освен това не е намерена асоциация между aPL и наличието на тромбози или спонтанни аборти при болни, които нямат лупус. Процентът на тромбози варира от 0% (при фенотиазина) до 56% (при прокаинамида).

Таблица 1. Хлорпромазин, прокаинамид, фенотиазини, хинидин и други медикаменти, индуциращи появата на aPL със или без тромбоза

Автор	Заболяване	Медикамент	aPL	Данни за APS
R. T. Canoso и R. M. de Oliveira [5], 1988 г.	психични заболявания	хлорпромазин	54/96 IgM aCL (+), 31/54 LA (+) и IgM aCL	3/96 – ДВТ или БТЕ
M. Schwartz и сътр. [11], 1999 г.	шизофрения	фенотиазини и/или бутирофенони	aCL, LA – 52% (+)	не
D. A. Triplett и сътр. [6], 1988 г.	34 болни с различни заболявания	хинидин (7), фенитоин (4), валпроева киселина (1), амоксицилин (1), хидралазин (1), пропранолол (1), хлорпромазин (4), прокаинамид (15)	100% LA (+)	10/34 – тромбози, аборти, мозъчни инциденти
J. H. Day и сътр. [23]	190 болни	прокаинамид	10-15% LA (+)	–
M. H. Zarrabi и сътр. [9], 1979 г.	шизофрения	хлорпромазин	85% LA (+)	–
J. T. Merrill и сътр. [19]	сърдечни заболявания	прокаинамид	21% aCL и aB2GPI	25,7% тромбози
Kameda H. и сътр. [24], 1998 г.	склеродермия	прокаинамид	aB2GPI (+)	гангрена на пръст
Kanjolia A. и сътр [25], 1997 г.	шизоафективно разстройство	клозапин	LA (+)	–

При част от психично болните, приемали хлорпромазин, фенотиазини, бутирофенони въпреки наличието на положителни aPL, рядко се установяват данни за APS [5], а при други aPL се откриват още преди началото на лечението [11]. Патогенетичната роля на медикаментите, индуциращи aPL, е различна при различните лекарства. Най-общо – фенотиазин-индуцираните aPL са с

по-бенигнени [5], докато прокаинамидът и други медикаменти се асоциират с тромбоза [6]. По данни на R.H.W.M. Derksen и I. Kator [26] 78 от 650 пациенти имат положителен LA и са приемали следните лекарства: фенотиазин – 69, прокаинамид – 5, хидралазин – 3, фенитоин – 1.

aPL изключително рядко се установяват при лечение с пеницилин, амоксицилин и стрептомицин, като по-вероятната причина за това е инфекциозният причинител [3].

Антифосфолипидни антитела, индуцирани от хормони и антиконцепционни средства

Хормон-заместителната терапия (ХЗТ) повишава прокоагулационния статус, какъвто ефект имат и антиконцепционните средства при жени, които не са в менопауза [27, 28]. Установено е, че естрогените повишават концентрацията на фибриноген, на факторите II, VII, IX, X и XII, фактора на Hagemann, на протеин С и плазминогена. Факторите V, VIII, XI, прекаликреина и високомолекулният кининоген не се променят, а протеин S и С1 естеразният инхибитор намаляват [29].

Известно е, че при жените с лупус е налице хиперестрогенен статус. От друга страна, употребата на антиконцепционни средства повишава риска от развитие на SLE [30]. По време на бременност концентрацията на естроген се повишава и се увеличава рискът от тромбообразуване и аборт, особено при наличие и на aPL [31]. При болните с aPL има допълнителен риск от тромбоза, особено ако е налице съпътстваща патология като антиендотелни антитела, васкулит или тромбоцитопения. Според някои автори жени, приемали антиконцепционни медикаменти, имат двукратно по-високи aPL, особено IgG aB2GPI в сравнение с тези, които не са приемали тези лекарства [32].

Наши данни показват че ХЗТ с 2 mg 17-beta estradiol и 1 mg norethisterone acetate дневно в продължение на 6 месеца при жени в менопауза не повлиява концентрацията на IgG aCL, но IgM aCL се увеличават на третия и шестия месец от лечението, като никоя от пациентките нямаше клинични данни за APS [33]. Не установихме промени в нивата на aCL след прием на Tibolone [34].

Антифосфолипидни антитела, индуцирани от биологични средства

Моноклонални анти-TNF-alpha-антитела

Данните за образуването на aPL след приложението на моноклонални анти-TNF-alpha са противоречиви. Така напр. R. Davies и сътр. [35], изследвайки данните на Регистъра на Британското дружество по ревматология за биологични медикаменти, не намират увеличение на венозните тромбози при болни, получавали анти-TNF-alpha. C. Ferraro-Peyret и сътр. [36] през 2004 г. правят проспективно проучване за връзката между aPL и Infliximab. При 21% и 27% от пациентите съответно с ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит са позитивни aCL, а aB2GPI – при 8% и 13%. Не са намерени клинични данни за APS.

Според S. Visvanathan и сътр. [37] при едновременно приложение на Infliximab и Methotrexate не се наблюдава увеличение на процента на положителните aCL в сравнение с група болни, лекувани с Methotrexate и плацебо.

Други, като T. Jonsdottir и сътр. [38] доказват, че пациентите, получавали анти-TNF-alpha за 3 и повече месеци образуват почесто IgG и IgM aCL и това е свързано с по-лоша прогноза на болестта. В периода 2000-2006 г. N. Petitpain и сътр. [39] докладват за 85 случая на тромботични събития, свързани с приложението на този медикамент, като пациентите не са имали никакви или малко традиционни рискови фактори за венозен тромбоемболизъм. Друго проучване, сумиращо данните от приложението на анти-TNF-alpha-агенти в периода 1990-2006 г. [40] установява като усложнение на терапията поява на SLE при 92/233 лекувани пациенти, като при 8 от тях (11%) aPL са позитивни. На следващата година този авторски колектив сумира данните от 379 случая на автоимунни заболявания, свързани с лечението с TNF инхибитори и намира 32 болни с клинични данни за APS или APS подобно състояние, но само при 6 болни са изследвани aPL, като при 4 те са позитивни. 14 от болните са лекувани с Inflihimab, 16 – с Etanercept, 2 – с Adalimumab [41].

Лечение с интерферони

Терапията с интерферон се прилага най-често при мултиплена склероза (MS), хепатит С и хронична миелоидна левкоза (CML). Най-честите странични ефекти от лечението с интерферони са: остро грипоподобно състояние, миалгия, артралгия, главоболие, умора, анорексия, треска, загуба на тегло, автоимунни нарушения, бъбречна токсичност, симптоми от страна на нервната, хематопоетичната, кардиоваскуларната, ендокринната и гастроинтестиналната система. На табл. 2 са представени данни за пациенти, лекувани с интерферон с последващо образуване на aPL със или без тромбоза.

Таблица 2. Лечение с интерферони, индуциращи появата на aPL със или без тромбоза

Автор	**Заболяване**	**Медикамент**	**Антитела**	**Данни за APS**
T. Hansen и сътр. [42], 2009	MS	Rebif (Interferon beta)	IgG aPL (+), DNA Ab (+), ANA(+)	мозъчен инсулт, ренална TMA*
C-H. Hsiao и сътр. [43], 2015г.	HCV	PEG-IFN** и ribavirin	IgG aCL (+)	ITP***
C. C. Magee и сътр. [44], 2000г.	CML****	Interferon alpha	aPL	бъбречна тромботична микроангиопатия
D. C. Balderramo и сътр. [45], 2009 г.	HCV	PEG-IFN-alpha-2a	aPL	тромбоза на v. subclavia и двустранен адренален хематом

*TMA – тромботична микроангиопатия, **PEG-IFN – pegylated interferon alpha, ***ITP – имунна тромбоцитопения, ****CML – хронична миелоидна левкемия

Има данни че приложението на алфа-интерферон (IFN-alpha) или комбинация от интерлевкин-2 (IL-2) и IFN-alpha при меланом води до образуването на aPL, докато при самостоятелно лечение с IL-2 не се наблюдава антитялообразуване [46]. При пациентите

с антитела са налице и клинични симптоми на APS – дълбоки венозни тромбози и БТЕ.

Антифосфолипидни антитела, индуцирани от наркотици

Пациентите с наркотик-индуцирани усложнения имат редица характерни клинични белези на колагенозите, васкулопатиите, бъбречните увреждания, както и лабораторни промени. В серума им са доказани различни автоантитела, вкл. aPL. Антителата са доказани както при пациенти, позитивни за HIV, HBV, HCV, така и при негативни за вирусните маркери. Наличието на антителата и тежестта на болестта са свързани с продължителността на прием на наркотика, като титърът им намалява след прекратяването му. На табл. 3 са представени някои данни при прием на различни наркотици.

Таблица 3. Антифосфолипидни антитела при наркозависими със или без тромбоза

Автор	**Наркотик**	**Антитела**	**Данни за APS**
M. Nikolova и съавт. [47], 2002 г.	хероин	10/10 болни – IgG и IgM aCL в ниски и средно високи титри; 1 – IgG aB2GPI (+)	1 – ДВТ
E. L. Williams и съавт. [48], 2007 г.	кокаин	1 пациент с aPL (+)	миокарден инфаркт
B. Sussman и B. Brent Simmons [49], 2010 г.	кокаин	1 пациент с LA (+)	миокарден инфаркт
N. Simonovska и сътр. [50], 2011 г.	хероин	37 пациенти с високи IgG aB2GPI	–
D.G. Schmoeller и сътр. [51], 2015 г.	кокаин	1 пациент с LA (+), IgG и IgM aCL (+)	ретиформен васкулит (некротични лезии по ушите, езика, скротума и краката)
N. Milman и C. D. Smith [52], 2011 г.	кокаин	3/8 LA (+), 1/8 IgG aCL (+), 6/8 IgM aCL (+), 2/8 IgM aB2GPI (+)	некротичен васкулит

Причини за поява на aPL след прием на различни медиксменти

Причините за появата на aPL могат да се обобщят така:

1. Статусът на ацетилиране – бавните ацетилатори произвеждат антитела по-рано от бързите.

2. HLA-DR4 алелът се среща по-често при хидралазин-индуцирания лупус.

3. HLA-DR7 и HLA-B44 са по-чести при болни с хлорпромазин индуциран LA [53].

4. Наличие на нулеви алели за C4A и CB4 локусите [54, 55].

5. За TNF-alpha-инхибиторите се обсъждат: индуцирането на апоптоза след свързването на инхибитора с трансмембранния TNF-alpha, което води до освобождаването на нуклеарни антигени и образуването на автоантитела [56, 57], но тази хипотеза важи само за Infliximab, тъй като Etanercept се свързва с разтворимия TNF-alpha. Според друга хипотеза TNF-alpha-инхибиторите супресират Th1 отговор, което води до Th2 отговор, продукция на автоантитела и появата на lupus-like симптоми [57, 58]. На трето място се обсъжда фактът, че TNF-alpha-инхибиторите предразполагат към появата на бактериална инфекция, последвана от поликлонална B-клетъчна активация и продукция на антитела [57, 58]. На четвърто място се предполага че TNF-alpha-инхибицията води до свръхпродукция на интерферон-алфа, което в комбинация с индивидуалната предиспозиция към lupus-like симптоми и APS, води до тромбоемболия [59].

6. За да осъществят своето действие, част от медикаментите разрушават клетъчната мембрана – прокаинамид, хинидин, фенитоин, които намаляват акционните потенциали. В резултат на това или се образуват имуногенни неоантигени, или криптоантигени, или се натрупват голям брой антигени като B2-glycoprotein I или протромбин, които се свързват на повърхността на клетката [60, 61].

7. Образуване на B-клетъчни клонове, които произвеждат автоантитела към собствени протеини като B2-glycoprotein I или протромбин, чиято експресия нормално е супресирана [9].

Лечение

Лечението на лекарствено индуцираните aPL изисква прекъсване на приложението на медикамента, който ги е индуцирал. В

тези случаи лупус-подобните симптоми отзвучават за няколко дни, антителата могат да персистират месеци и години. В някои случаи е необходимо приложението и на аникоагуланти. Използването на кортикостероиди не е препоръчително. Лечението може да продължи различно дълго време.

Литература

1. Canoso RT, Hutton RA, Deykin D. A chlorpromazine-induced inhibitor of blood coagulation. Am J Hematol. 1977;2:183-91.
2. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F, et al. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients. Ann Intern Med. 1979;91:194-9.
3. Dlott JS, Roubey RAS. Drug-Induced Lupus Anticoagulants and Antiphospholipid Antibodies. Curr Rheumatol Rep 2012; 14:71-78.
4. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, et al. Characteristics of human immunodeficiency virus and chlorpromazine induced antiphospholipid antibodies: Effect of β2-glycoprotein I on binding to phospholipid. J Rheumatol. 1994;21:94-9.
5. Canoso RT, de Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: absence of thrombosis. Am J Hematol 1988;27:272-275.
6. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipids. JAMA 1988;259:550-554.
7. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. Ann Intern Med 1990;112:682-98.
8. Gastineau, DA, Kazmier, FJ, Nichols, WL, et al, Lupus anticoagulant: An analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. Am J Hematol 1985;19:265-275.
9. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F, et al. Immunologic coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. Ann Intern Med 1988;81:262-264.
10. Metzer WS, Canoso RT, Newton JO. Anticardiolipin Antibodies in a Sample of Chronic Schizophrenics Receiving Neuroleptic Therapy. South Med J 1994; 87:190-192.
11. Schwartz M, Rochas M, Toubi E, Sharf B. The presence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in patients undergoing long-term neuroleptic treatment. Rev psych neurosci 1999; 24: 350-351.
12. Canoso RT, de Oliveira RD, Nixo RA, et al. Heterogeneity of Laboratory Test Results for Antiphospholipid associated autoantibodies a prevalence study. J Biol Psychiatry 1990; 27: 863-870.
13. Lillicrap DP, Pinto M, Benford K, et al. Antibodies in Patients Treated With Chlorpromazine and Other Phenothiazines. Am J Clin Pathol 1990; 93: 771-775.

14. Sleider M, Nachman RI, Jaffe EA, Coleman M. A clinical study of the lupus anticoagulants. Blood 1976; 48: 499-509.
15. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. Ann N Y Acad Sci. 2007;1108:166-82.
16. List AF, Doll DC. Thrombosis associated with procainamide induced lupus anticoagulant. Acta Hematol 1989; 82: 50-52.
17. Asherson RA, Zulman J, Hughes GR. Pulmonary thromboembolism associated with procainamide induced lupus syndrome and anticardiolipin antibodies. Ann Rheum Dis 1989; 48: 232-235.
18. Li GC, Greenberg S, Currie MS. Procainamide-induced lupus anticoagulants and thrombosis. South Med J 1988; 81:262-4.
19. Merrill JT, Shen C, Gugnani M, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in patients taking procainamide. J Rheumatol. 1997;24:1083-8.
20. Totoritis MC, Rubin RL. "Drug-induced lupus". Postgrad Med 1985; 78: 149-61.
21. Metzdorff MT, Hansen KS, Whight GL, Fried SJ. Interference With Anticoagulation Monitoring by Procainamide- Induced Lupus Anticoagulant. Ann Thorac Surg 1996; 61: 994-995.
22. Bird MR, O'Neill AI, Buchanan RR, et al. Lupus anticoagulant in the elderly may be associated with both quinine and quinidine usage. Pathology 1995;27:136-9.
23. Day JH, Cherrey R, O'Hara D, Carabello J. Incidence of procainamide-induced lupus anticoagulants [abstract]. Thromb Haemost 1987;58:394.
24. Kameda H, Mimori T, Kaburaki J, et al. Systemic sclerosis complicated by procainamide-induced lupus and antiphospholipid syndrome. Br J Rheumatol 1998;37:1236-9.
25. Kanjolia A, Valigorsky JM, Joson-Pasion ML. Clozaril-induced lupus anticoagulant. Am J Hematol. 1997;54:345-6.
26. Derksen RHWM, Kator I. Lupus anticoagulant: revival of an old phenomenon. Clin Exp Rheumatol 1985;3:349-357.
27. Julkunen H. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. Scand J Rheumatol 1991; 20: 427-433.
28. Julkunen H. Hormone replacement therapy in women with rheumatic diseases. J Rheumatol 2000; 29: 146-153.
29. Wessler S. Estrogen associated thromboembolism. Ann Epid 1992; 2: 439-443.
30. Sanchez-Guerro J, Liang MH, Karlson EW, et al. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. Ann Int Med 1995; 122: 430-433.
31. Shoenfeld Y, Sherer Y, Blank M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy – animal models and clinical implications. Scand J Rheumatol 1998; 27, suppl 107: 33-36.
32. Vad S, Lakos G, Kiss E, et al. Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14:57-60.

33. Todorova M, Kamenov Z, Baleva M, Christov V, Nicolov K. Anticardiolipin antibodies during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Maturitas 2004;48:393-7.
34. Todorova M, Kamenov Z, Christov V, Baleva M. Inflammatory activity and anticardiolipin antibodies during tibolone treatment of healthy postmenopausal women. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006;28:147-9.
35. Davies R, Galloway JB, Watson KD, et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2011; 70;1831-1834.
36. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, et al. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. Arthr Res Ther 2004; 6: R535-R543.
37. Visvanathan S, Wagner C, Smolen J, et al. IgG and IgM Anticardiolipin Antibodies Following Treatment With Infliximab Plus Methotrexate in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. Arthr Rheum 2006; 54: 2840-2844.
38. Jonsdottir T, Forslid J, vanVollenhovenA, et al.Treatment with tumour necrosis factor α antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. Ann Rheum Dis 2004;63: 1075-1078.
39. Petitpain N, Gambier N, Wahl D, et al. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. Bio-Medical Mat Eng 2009; 19: 355-364.
40. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies. Analysis of 233 Cases. Medicine 2007;86:242-251.
41. Ramos-CasalsM, Brito-Zeron P, SotoMJ, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:847-61.
42. Hansen T, New D, Reeve R, et al. Acute renal failure, systemic lupus erythematosus and thrombotic microangiopathy following treatment with beta-interferon for multiple sclerosis: case report and review of the literature. NDT Plus 2009; 2: 466-468.
43. Hsiao C-H, Tseng K-C, Tseng C-W, Tung C-H. Late-Onset Immune Thrombocytopenic Purpura After Withdrawal of Interferon Treatment for Chronic Hepatitis C Infection. A Case Report. Medicine 2015; 94; 1-4.
44. Magee CC, Abraham K, Farrell J, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with interferon-alpha treatment of chronic myeloid leukemia. Am J Kidney Dis 2000;36:E5.
45. Balderramo DC, Garcıa O, Colmenero J, et al. Antiphospholipid syndrome during pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic hepatitis C. Dig Liver Dis 2009;41:e4-e7.

46. Becker JC, Winkler B, Klingert S, Brocker E-B. Antiphospholipid syndrome associated with lmmunotherapy for patientswith melanoma. Cancer 1994; 73: 1621-1624.
47. Nikolova M, Liubomirova M, Iliev A, et al. Clinical Significance of Antinuclear Antibodies, Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies and Anticardiolipin Antibodies in Heroin Abusers. IMAJ 2002; 4 (Suppl): 908-910.
48. Williams EL, Endean AL, Edwards CJ. Myocardial infarction in a young man with antiphospholipid syndrome and cocaine use. Lupus 2007;16:444-6.
49. Sussman B, Brent Simmons B. Antiphospholipid antibody syndrome causing acute myocardial infarction in a young adult. Osteopathic Family Physician 2010; 2: 139-143.
50. Simonovska N, Chibishev A, Bozinovska Cv, et al. Evaluation of Circulating Immune Complexes and Antiphospholipid Antibodies (anti Beta 2 Glycoprotein 1) in Heroin Addicts and their Clinical Significance. Med Arch 2011; 65: 324-326.
51. Schmoeller DG, da Silva BM, Staub HL. Cocaine abuse, retiform purpura and antiphospholipid syndrome (Letter). Rheumatology 2015;54:1533-1534.
52. Milman N, Smith CD. Cutaneous Vasculopathy Associated With Cocaine Use. Arthritis Care Res 2011; 63: 1195-1202.
53. Vargas-Alarcon G, Yamamoto-Furusho JK, Zuniga J et al. HLA-DR7 in Association with Chlorpromazine-induced Lupus Anticoagulant (LA). J Autoimmunity 1997; 10:579-583.
54. Spiers C, Fielder AHL, Chapel H, et al. Complement system protein C4 and susceptibility to hydralazine-induced systemic lupus erythematosus. Lancet 1989; i:922-924.
55. Sim E, Gill EW, Sim RB. Drugs that induce systemic lupus erythematosus inhibit complement component C4. Lancet 1984;ii:422-424.
56. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, et al. Anti-TNFα therapy inrheumatoid arthritis and autoimmunity. Rheumatol Int 2006*;* 26:209-214.
57. Dedeoglu F. Drug-induced autoimmunity. Cur Opinion Rheumatol 2009;21:547-551.
58. de Bandt M, Sibilia J, X. le LoË X, et et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. Arthr Res Ther 2005; 7: R545-R551.
59. Masson PL. Thromboembolic events and anti-tumor necrosis factor therapies. Int Immunopharmacol 2012; 14: 444-445.
60. Sheng Y, Kandiah DA, Krilis SA. Anti-b2-glycoprotein I autoantibodies from patients with the "antiphospholipid" syndrome bind to b2-glycoprotein I with low affinity: dimerization of b2-glycoprotein I induces a significant increase in anti-b2-glycoprotein I antibody affinity. J Immunol 1998;161:2038-43.
61. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: b2-glycoprotein I (apolipoprotein H). Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:4120-4.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ И ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Марта Балева

През 1865 г. за пръв път A. Trousseau [1] съобщава за връзка между онкологичните заболявания и тромбозата. В негова чест този синдром е наречен „синдром на Trousseau". През следващите столетия тази връзка получи многобройни потвърждения. Сега се знае, че туморните клетки активират коагулационната и фибринолитичната система [2]. Във връзка с участието на антифосфолипидните антитела (aPL) в този процес се изказват следните хипотези: 1. Антителата са отговор към туморни антигени; 2. Секреция на антикардиолипинови антитела (aCL) от туморните клетки; 3. Продукция на моноклонални имуноглобулини с активност на лупусен антикоагулант (LA) и aCL [3]. От друга страна, такива фактори като продължителната имобилизация на тежко болните пациенти, химиотерапията и интравенозните катетри, също улесняват тромбообразуването [4]. В подкрепа на становището, че aPL имат връзка с неоплазиите, е наблюдението, че те изчезват по време на ремисия на болестта, но персистират при пациентите, при които не е постигната ремисия [5]. На табл. 1 са представени някои от най-значителните проучвания по този въпрос.

Пациентите с неоплазми по-често имат тромботични усложнения по причини, обсъдени по-горе. При наличие на aPL възможността за тромбоза при тези пациенти е още по-голяма. В този контекст онкологичното заболяване може да бъде "second hit", което при болни с aPL ще доведе до тромбоза според „Two hits hypothesis" [13]. Това предположение се подкрепя от проучвания, показващи по-чести тромбози при aPL положителни онкологично болни в сравнение с контролите и пациентите с негативни антитела [6]. Тромбозите при класическия APS и при пациенти с онкологични болести засягат предимно венозната система [14, 15]. Важно е да се подчертае, че при онкохематологичните заболявания по-често наличието на aPL не е свързано с тромбоза [13]. От друга страна, се счита, че предимно IgG и IgA антителата се асоциират с тромботични усложнения, като особено важни са антителата срещу домен I на B2GPI [13].

Таблица 1. Проучвания за връзката между aPL/APS и злокачествените заболявания

Източник	Солидни тумори	Хематологични неоплазми	aPL	APS	Клиника
E. Zuckerman и сътр., 1995 г. – 216 болни [6]	колоректален карцином – 17%, белодробен карцином – 12%, карцином на гърдата – 9%	не-Hodgkin лимфом – 10%, мултиплен миелом – 5%	22% (+)	NA	13 болни с тромбози
K. H. Yooon и сътр., 2003 г. – 33 болни [7]	недребноклетъчен белодробен рак – 27%, колоректален – 15%, овариален – 12%	не-Hodgkin лимфом – 6%	aPL – 60% IgA aB2GP1 – 46% IgG aCL – 6,7% IgM aCL – 16,7%	NA	венозни – 87%, артериални – 24%
J. A. Gómez-Puerta и сътр., 2006 г. – 120 болни [3]	бъбречен – 6%, с неизвестен произход – 5%, белодробен аденокарцином – 5%, на гърдата – 5%	B кл. лимфом – 8%, далачен лимфом – 7% хр. миелоидна левкемия – 5%	LA – 67% aCL – 67% (54 aCL IgG и 20 IgM aCL, aB2GP1 – 6%)	PAPS – 18%	тромбози – 71%, APS Saporo критерии – 21%
W. Miesbach и сътр., 2006 г. – 58 болни [8]	солидни тумори – 67%	не-Hodgkin лимфом – 15%, миелопролиферативни заболявания – 8%, остра левкемия – 3%	LA – 48% IgG aCL – 40% IgM aCL – 62%	3 болни с APS и SLE	46% – при солидни тумори, 32% – при хематологични
E. de Meis и сътр., 2009 г. – 105 болни [9]	белодробен карцином – 100%	–	при болните с тромбоза – LA 36%, aB2GP1 9%	NA	IgM aB2GPI негативно корелират с тромбозата

Продължение на таблица 1

Източник	**Солидни тумори**	**Хематологични неоплазми**	**aPL**	**APS**	**Клиника**
M. Bazzan и сътр., 2009 г. – 137 болни [10]	рак на гърдата – 56% колоректален карцином – 16% рак на главата и шията – 12%	хематологични заболявания – 11%	всички aPL – 24%, LA – 5,8%, IgG aCL – 8,8%; IgM aCL – 3,6%; IgGaB2GP – 13,6%; IgM aB2GP1 – 2,2%	5 болни изпълняват APS критериите	6,5% с венозен тромбоемболизъм
C. Font и сътр., 2011 г. – 258 болни [11]	колоректален карцином – 24% белодробен карцином – 14% рак на гърдата – 14% тумори на отделителната система – 14%	–	aPL (+) – 8%	4 болни изпълняват APS критериите	4 болни изпълняват APS критериите
J. Vassalo и сътр., 2014 г. – 95 болни [12]	солидни тумори – 79% гастроинтестинални – 23% рак на главата и шията – 12% тумор на мозъка – 11%	хематологични заболявания – 21% не-Hodgkin лимфом – 10% лимфом на Hodgkin – 4%, остра левкемия – 4%	LA – 61% IgA B2GP1 – 31% aCL – 1%	NA	венозна тромбоза – 4%

NA – не е изследвано

Дискусионен е и въпросът за заболяемостта от неопластични заболявания при болни с положителни aPL. Някои автори установяват, че при 10% от болните с идиопатична тромбоза това е първата проява на туморно заболяване в следващите 5-10 г. [16]. Обсъжда се и възможността aPL да са рисков фактор за развитие на онкохематологични заболявания [3, 17]. Изказано е предположението, че при по-възрастни пациенти с APS и/или aPL е необходимо внимателно изследване за туморно заболяване [18]. Петгодишното проучване на R. Cervera и сътр. [19] доказва, че злокачествените заболявания са едни от най-честите причини за смъртност при болни с APS. С лоша прогноза са пациентите с катастрофален APS и неоплазия [13].

Литература

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique Medical de L'Hotel Dieu de Paris; New Sydenham Society: London, UK, 1865; 3: 94.
2. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. Chest 2003; 124: 58S-68S.
3. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: Clinical and pathological characteristics of 120 patients. Semin Arthr Rheum 2006; 35: 322-332.
4. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: Focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. Cancer 2011; 117: 1334-1339.
5. Pham C, Shen Y. Antiphospholipid antibodies and malignancy. Hematol Oncol Clin North Am 2008;22:121-30.
6. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, et al. Increased thromboembolic incidence in anticardiolipin-positive patients with malignancy. Br J Cancer 1995; 72: 447-451.
7. Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, Sivalingam P. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. Lupus 2003; 12: 112-116.
8. Miesbach W, Scharrer I, Asherson R. Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. Clin Rheumatol 2006; 25:840-844.
9. de Meis E, Pinheiro VR, Zamboni MM, et al. Clotting, immune system, and venous thrombosis in lung adenocarcinoma patients: A prospective study. Cancer Invest 2009; 27: 989-997.
10. Bazzan M, Montarulli B, Vaccarino A, et al. Presence of low titre of antiphospholipid antibodies in cancer patients: A prospective study. Intern Emerg Med 2009; 4: 491-495.

11. Font C, Vidal L, Espinosa G, et al. Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism. Autoimmun Rev 2011; 10: 222-227.
12. Vassalo J, Spector N, de Meis E, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: A prospective cohort study. J Crit Care 2014; 29: 533-538.
13. Tincani A,Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. Autoimmun Rev 2010; 9: 200-202.
14. Battistelli S, Stefanoni M, Petrioli R, et al. Antiphospholipid antibodies and acute-phase response in non-metastatic colorectal cancer patients. Int J Biol Markers 2008;23:31-5.
15. Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. Clin Rev Allergy Immunol 2007;32:184-7.
16. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. N Engl J Med 2000;342:1953-8.
17. Finazzi G. The Italian registry of antiphospholipid antibodies. Haematologica 1997;82:101-5.
18. Schiavo N, Lottermann AL, Costa FP, Staub HL. Antiphospholipid antibodies, thrombosis, and adenocarcinoma. Clinics 2005;60:257-8.
19. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period:a multicenter prospective study of 1,000 patients. Ann Rheum Dis 2008 doi:10.1136/ard.2008.093179

СЕРОНЕГАТИВЕН АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Милена Николова-Влахова и Марта Балева

Между автоимунитета и автоантителата съществува добре известна зависимост. Въпреки това при някои пациенти с автоимунни болести не се доказват специфични автоантитела. Тези случаи се означават като „серонегативни автоимунни болести". Те могат да бъдат проблем, тъй като трудно се диагностицират. От друга страна, автоантитела се установяват и при здрави. В тези случаи се обсъждат следните три варианта: латентна автоимунна реакция, предклинично автоимунно състояние, постклинично автоимунно състояние [1].

Класическите лабораторни критерии за поставяне на диагнозата APS изискват определянето на следните антитела: срещу кардиолипин (aCL), срещу бета-2-гликопротеин I (aB2GPI) и лупусен антикоагулант (LA). Позитивирането на едно от тези 3 антитела самостоятелно или едновременно с някое от другите две е критерий за поставянето на диагнозата [2, 3]. Според класификационните критерии пациентите с APS се разделят на 4 групи: I – болни с повече от един позитивен тест във всякаква комбинация; II – болни с един позитивен тест (IIa – позитивен LA, IIb – позитивни aCL, IIc – позитивни aB2GPI) [2]. Едновременното позитивиране на LA, на aCL в средни и високи титри и на aB2GPI над 99 персентил (triple positivity) се счита за най-предиктивен профил за клинична изява на синдрома, изискваща конвенционално лечение [4, 5]. Счита се, че болните от група II имат по-малък риск от поява на APS, а LA се смята за най-предиктивен тест, като B2GPI зависимият LA е най-сериозният рисков фактор за тромбоза и загуба на плода [6, 7]. Антителата срещу кардиолипин не се считат за сигурен рисков фактор за тромбоза или загуба на плода [6, 8, 9]. Най-голяма диагностична стойност имат антителата от клас IgG и по-малко тези от клас IgM. Данните за IgA са противоречиви [2].

Възприетите клинични симптоми за диагноза на APS в настоящия момент са: венозни и артериални тромбози и/или проблемна бременност при наличие на някое от посочените по-горе 3 антитела [2]. Най-често това са: дълбоки венозни тромбози на долните крайници, белодробен тромбоемболизъм, исхемични мозъчни атаки, ранни и късни загуби на плода [2, 10]. При катастрофалния APS тромбозите са на различни места, като са придружени от системен инфламаторен синдром [11]. Към тази първоначална дефиниция редица автори добавят и други симптоми [12]. През последните години се обсъжда и въпросът за т. нар. "non-criteria" aPL [13] и "non-criteria" клинични симптоми на APS [14]. Пример за това са болните със засягане на сърдечните клапи, вкл. и тези със SLE. Метаанализът на публикациите по този въпрос показва, че позитивните aPL са свързани с 5-кратно по-голям риск от засягане на сърдечните клапи, вкл. и пациентите с Libman-Sacks ендокардит. Това налага системно ехокардиографско изследване при болните с aPL и SLE поради високия риск от артериални тромбози [15].

Тромбоцитопенията, нефропатията, ливедо ретикуларис, кожните язви са чести симптоми на APS, но до този момент не са включени в класификационните критерии поради по-малката им специфичност [14, 16-19]. Към тази група на „non criteria APS" могат да се включат и нелекуваното главоболие, мигрената, епилепсията, хорея-та, амаврозис фугакс и тромбозата на ретината [20, 21]. Случаите на мултиплена склероза и положителни aPL трябва да се диференцират с помощта на ядрено-магнитен резонанс [20].

През последните години се натрупаха много данни, които показват че антифосфолипидните антитела (aPL) са хетерогенна група, които реагират с фосфолипид-свързани кофакторни протеини, включващи не само B2GPI [22, 23], но и фосфолипиди, различни от кардиолипина, протеини (протромбин), комплекси от фосфолипиди и протеини, като протеин S, протеин C, анексини V и II, oxidized low-density lipoprotein, lysobisphosphatidic acid (LBPA), sulfatides, виментин, aB2GPI-домен I и др. [2, 24-36]. Заговори се за т.нар „серонегативен APS (SN-APS)". Още през 2003 г. G. R. Hughes и M. A Khamashta [37] по аналогия със „серонегативния ревматоиден артрит" (ревматоиден артртит без ревматоиден фактор) и „серонегативния системен лупус еритематозус" (системен лупус без антинук-

леарни антитела) въвеждат и термина „серонегативен APS". Основание за това са наблюденията, че много често има несъответствие между титъра на aPL и клиничната изява на синдрома [37, 38]: от една страна – наличие на негативни aPL (aCL, aB2GPI, LA), при класически клинични симптоми за APS (спонтанни аборти, артериални и венозни тромбози), от друга страна – при наличие и/или липса на aPL – прояви и на други симптоми, като главоболие, ливедо ретикуларис, спонтанни аборти, клапни увреди, инсулти, тромбоцитопения. Според G. R. Hughes и M. A. Khamashta [37] зад диагнозата SN-APS могат да се крият следните състояния: друга коагулопатия, лабораторен проблем (не винаги се определят подходящите антитела или не се използват подходящи методи за изследване), възможност предишни положителни антитела да се променят и да се негативират. Както при класическия APS, така и при SN-APS клиничните симптоми еволюират и прогресират, вкл. до полиорганна недостатъчност [39]. Според G. R. Hughes [40] диагнозата SN-APS представлява една нова група от пациенти, които трябва да бъдат диагностицирани и лекувани.

Антитела срещу други фосфолипиди и клиничното им значение

Най-много са проучванията върху антителата срещу фосфатидилетаноламин (aPE), протромбин (aPT), фосфатидилсерин (aPS) и анексин V (aAnV) при пациентки с неуспешна бременност и различни тромботични състояния. Данните за участието на тези антитела в патогенезата и диагнозата на APS често са противоречиви.

Антитела срещу протромбин и фосфатидилсерин

За пръв път през 1959 г. A. Loeliger [41] изказва становището, че протромбинът (PT) може да е кофактор на LA при болни от СЛЕ. В края на 80-те и началото на 90-те години на миналия век няколко авторски колектива изказват мнението, че PT е антиген за aPL при болни с хипопротромбинемия [42, 43, 44], както и при пациенти с LA и абнормна имуноелектрофореза на протромбин [43, 45].

Протромбинът (фактор II) е витамин К плазмен протеин, който се синтезира в черния дроб. В присъствието на тромбо-

пластин и калциеви йони PT се трансформира в тромбин върху анионни фосфолипидни клетъчни повърхности, най-често – активирани тромбоцитни мембрани. Антителата срещу протромбин се свързват с PT, претромбин I и фрагмент I, но не и с тромбин [46]. LA изглежда разпознава липид-свързания PT и така инхибира фосфолипид-зависимата коагулация [47]. Повече от 20 г. се дискутира значението на aPT при APS [47, 48, 49]. До голяма степен разнопосочните резултати при изследването на тези антитела при болни с акушерски проблеми и тромбози, докладвани от различните автори, вероятно се дължат на различните ELISA китове, използвани за определянето им – плаки, буфери, детергенти, блокиращи субстанции [50]. Обсъжда се и значението на едновременното определяне на aPT и aPS.

Фосфатидилсеринът е отрицателно зареден фосфолипид, разположен по вътрешната страна на клетъчната мембрана, главно в клетките на главния мозък. По данни на S. Donohoe и сътр. [45] LA, aCL (IgG/IgM), IgG aB2GPI и IgM aPT сигнификантно са асоциирани с тромбоза и/или загуба на плода, а IgG aPT не се асоциират. При малка група от болни с проблемна бременност L. R. Lopez и сътр. [51] намират положителни aPS само в 6% от случаите, но предиктивната стойност на позитивните aB2GPI и aPS достига 87-95% при болните с артериални тромбози и 80-92% при тези с венозни тромбози. Според T. Atsumi и T. Koike [52] клиничните симптоми на APS, вкл. и тези със спонтанни аборти са еднакви при болни с aCL и при болните с IgG aPS/PT. A. Vlagea и сътр. [53] намират антитела срещу комплекса PT/PS при голяма част от болните. Според M. L. Bertolaccini и сътр. [54], въпреки че aPT се установяват при 28% от болните със SLE, те не са статистически значимо по-чести при пациентките със загуба на плода. WASP study [55] установява, че няма сигнификантна асоциация между IgM и IgG aPS антителата и акушерските усложнения.

Антитела срещу фосфатидилетаноламин

Фосфатидилетаноламинът е неутрален фосфолипид, локализиран по вътрешната клетъчна стена. Представлява 20-50% от общите фосфолипиди на биомембраните. Има както прокоагулантни, така и антикоагулантни свойства [56]. Установено е, че

една част от аРЕ са независими от познатите РЕ-свързващи плазмени протеини, докато други зависят от наличието на кининогени и протромбин [57]. Счита се, че кининогените (KG), и особено високомолекулните кининоген-свързващи протеини, са кофактори особено за IgM аРЕ [58]. Фосфатидилетаноламинът предизвиква конформационни промени в кининогените, разпознати от аРЕ [59]. аРЕ се свързват с третия домен на KG [60], а антителата срещу комплекса KG/PE усилват тромбин-индуцираната плазмена агрегация [61]. Други аРЕ разпознават фактор XI и прекаликреина, независимо или в допълнение на свързването с KG [62]. Предполага се, че при акушерските форми на APS разкъсването на каликреин-кининовата система участва в патогенезата на ранната загуба на плода [63].

В редица статии се подчертава, че аРЕ са свързани с главните клинични симптоми на APS – тромбоза и загуба на плода при липса на лабораторни критерии за това (отрицателни aCL, aB2GPI и LA). Многоцентровото проучване по този проблем при 234 болни с венозни тромбози, 37 с артериални тромбози и 236 контроли показва че 15% от пациентите с тромбози имат аРЕ, докато при здравите този процент е 3% [64] без връзка с вида на тромбозата. Освен това 25/40 от аРЕ позитивните болни (63%) са били негативни за трите класически aPL. 21/25 от тези болни са с венозни тромбози, като половината от тях са повтарящи се, а 4 от болните са със загуба на плода.

Голяма част от проучванията върху аРЕ са предимно клинични случаи, серии от клинични случаи и cross-sectional studies [65]. За изясняване на ролята им са необходими проспективни добре контролирани студии. От друга страна, важен проблем при изследването на аРЕ е, че няма международно призната стандартизация на методите за тяхното определяне [65]. В този аспект въпреки редицата статии в продължение на повече от 25 години, няма категорично становище за ролята им при неясни тромбози, проблемна бременност и SLE. Въпреки че тези антитела все още не са включени в класификационните критерии на APS, не трябва да се неглижира ролята им за диагнозата „серонегативен APS" [39]. От друга страна, остава отворен въпросът за лечението на болните с този синдром и положителни аРЕ. Все пак редица ав-

тори подчертават че аРЕ са важен рисков фактор при идиопатичните загуби на плода [66, 67], като J.C. Gris и сътр. [66] изтъкват, че важни ретроспективни маркери за тази диагноза са IgM аРЕ, IgG аАnV, IgG аВ2GPI и LA.

Антитела срещу анексин аV

Анексин аV е 36 kDa протеин, който е представен в редица тъкани и клетки – плацента, ендотел, периферни кръвни клетки. Участва в регулацията на апоптозата и коагулацията. През 90-те години на миналия век J. Matsuda и сътр. [68] при болни с повтарящи се аборти [68, 69] и при лупусно болни подчертават значението на аАnV за APS [69]. На следващата година N. Nakamura и сътр. [70] установяват, че има припокриване между аАnV и LA, а C. Kuragaki и сътр. [71] предполагат, че тези антитела са насочени към антиген, различен от този, срещу който е насочен LA. Последвалите проучвания изясняват участието на аАnV в тромбогенезата и загубата на плода [72-76]. Както и при другите антитела, така при проучванията върху аАnV данните са противоречиви. Някои автори считат, че тези антитела не са сигнификантно увеличени при пациентки с APS и спонтанни аборти [77, 78], а други, въпреки че ги намират при значителна част от пациентките със спонтанни аборти, не подкрепят важността им като рисков фактор при тези болни [79]. N. Bizzaro и сътр. [80], изследвайки 1038 бременни жени, обръщат внимание на аАnV като предиктивен фактор за загуба на плода. W. Zammiti и сътр. [81] намират, че позитивните аАnV и аВ2GPI са независими рискови фактори за повтарящи се аборти.

Участието на аАnV в тромбообразуването при болни с лупус се подчертава от много автори [69, 82, 83]. При болните с автоимунни болести аРТ и аАnV имат ниска чувствителност (съответно 51,4% и 34,2%), но висока специфичност (съответно 85,7% и 94,2%) за диагнозата на APS [84], като специфичността е сравнима с тази на аВ2GPI и LA. J. Nojima и сътр. [85] подчертават, че при болните от лупус аАnV могат да бъдат единствен рисков фактор за загуба на плода. Според M. Galli и T. Barbui [86] несъответствията между отделните проучвания се дължат на различията в диагностичните китерии, различните стадии на болестта и на различия в използваните методи за определяне на антителата.

По наши данни само 1/3 от пациентките със спонтанни аборти в първия триместър на бременността имаха положителни антитела срещу кардиолипин и/или бета-2-гликопротеин I [87]. При голяма част от останалите 2/3 жени с този проблем, както и при жените с APS, ние установхме други антитела: aPS, aPE, aPT, aAnV. По наше мнение наличието на тези антитела в серума на пациентките може и да не е свързано с APS, но във всички случаи присъствието им показва патология и изисква изясняване.

В друго проучване [88] установихме, че в 85% от случаите със SLE/APS са положителни IgG aCL, в 62% – IgG aPE, в 50% – IgM aB2GPI, в 46% – IgM aCL, и в 35% – IgG aB2GPI. Нашите резултати поставят няколко въпроса: 1. Трябва ли да изследваме при всички лупусно болни антителата срещу фосфолипиди? 2. Ако ги изследваме, кои да препоръчаме? 3. Какво е значението на положителните антитела в случаите, когато няма анамнестични и клинични данни за тромбоза? 4. Може ли положителните антитела да предшестват тромбозата? Като се има предвид, че APS е много по-системна болест от SLE и вероятно е една от най-честите болести в света, изследването на антитела срещу различни фосфолипиди и съпоставянето на резултатите с клиничните симтоми е много важно. Y. Schoenfeld и M. Blank [89] също считат, че освен aCL и aB2GPI и други антитела, като aPS, aPE, aPT, aAnV и пр., имат връзка с репродуктивните неуспехи.

Дефиницията „позитивни aPL" се поставя на обсъждане, тъй като, от една страна, има проблеми със специфичността на методите за определяне на антителата с ELISA и появата на фалшиво положителни или фалшиво отрицателни резултати, а от друга – позитивирането на aPL при болни с инфекциозни, злокачествени и други автоимунни болести (клинично фалшиво положителни) без клинични симптоми за APS. Антифосфолипидните антитела са хетерогенни както по отношение на специфичността си, така и по своята функция и още няма категорично становище кое от тях е патогенно. Ситуацията се усложнява още повече в случаите, когато пациентите изпълняват клиничните критерии, но никога не са имали положителни aPL (лабораторно и/или клинично фалшиво положителни). Всички тези факти са в подкрепа на хи-

потезата за наличието на SN-APS и затрудняват изследователите в идентифицирането на „истинските aPL".

Диагнозата SN-APS се подкрепя от редица автори [1, 37], но други са скептични спрямо това твърдение [90, 91]. Така напр. A. S. Jawad [91] приема, че този термин е удобен за клиничната практика, но не счита, че може да се прави аналогия със серонегативния ревматоиден артрит и серонегативния лупус, а C. Miret и сътр. [90] предлагат термина „транзиторен SN-APS", тъй като класическите антитела могат да се позитивират по-късно.

Не трябва да забравяме, че отначало съчетанието тромбоза и/или загуба на плода е било възприемано като лабораторна грешка или "black swan" [92, 93]. J.-Ch. Piette предлага случаите с APS, негативен LA и ниски нива на aCL да се обозначат като "grey swan" синдром, като се предприеме съответно лечение [по 94].

През 2000 г. E. N. Harris и сътр. [94] въвеждат термина "Equivocal" Antiphospholipid syndrome, за да обозначават случаите, при които не са налице „класическите" клинични и лабораторни критерии за APS, използвани към този момент [95]. Според тях тези пациенти също могат да бъдат причислени към диагнозата APS. От друга страна, неправилната диагноза APS може да доведе до продължително и неправилно антикоагулантно и антиагрегантно лечение с всички последващи рискове.

В статията "Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist?" с R. Cervera и сътр. [96] привеждат аргументи „за" и „против" наличието на SN-APS:

- *аргументи за SN-APS:* 1. Наличие на антитела, различни от „класическите" 3 антитела, с които се поставя диагнозата APS – aCL, aB2GPI и LA. Такива са aPS, aPE, антифосфатидилинозитол (aPI), aAnV, aPT, срещу виментин и много други при пациенти с тромбози или неблагополучна бременност. 2. Използване на нови техники като immunostaining on thin layer chromatography plates. 3. Сериозни заболявания като миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, неблагополучна бременност без данни за APS трябва да бъдат изследвани по-обширно.
- *аргументи против SN-APS:* 1. Неподходящ избор на метод за определяне на антителата. 2. Възможност за положителни IgA антитела. 3. Загуба на антителата с урината (нефротичен синд-

ром); повишен катаболизъм или намалено производство на антителата; консумация на антителата по време на тромботичния инцидент. 4. Понижена серумна концентрация след лечение с кортикостероиди. 5. Сероконверсия.

Авторите препоръчват да се направят следните стъпки, преди да се реши, че един пациент има SN-APS:

- Определянето на LA трябва да става само след цялостното отстраняване на тромбоцитите от плазмата чрез ултрацентрофугиране и филтрация на плазмата
- Определяне на IgA aCL
- Определяне на aPE, aPI и антителата срещу фосфатидилова киселина
- Определяне на aPT, антителата срещу протеин C, протеин S и тези срещу плацентарен антикоагулант
- Да се вземат под внимание ефектите от нефротичния синдром
- Да се вземе под внимание ефектът от приложението на кортикостеродите
- Да се повтарят тестовете за aPL след тромботичния инцидент за период от 3-6 месеца.

SN-APS, изглежда, представлява мозайка от антитела и клинични симптоми. Възможно е определянето на други антитела освен „класическите" aCL, aB2GPI и LA да спомогнат за поранното доказване на APS, но са необходими още многоцентрови, интерлабораторни, лонгитудинални проучвания при голям брой пациенти и здрави лица, както и стандартизирането на лабораторните методи за определяне на новите антитела, за да може със сигурност да се постави диагнозата SN-APS [97].

Литература

1. Alessandri C, Conti F, Conigliaro P, et al. Seronegative Autoimmune Diseases. Annals of the New York Academy of Sciences. Contemporary Challenges in Autoimmunity 2009; 1173: 52-59.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Thromb Hemost 2006; 4: 295-306.
3. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun 2014; 48-49: 20-25.

4. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood 2011; 118: 4714-4718.
5. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre case-control study. Rheumatology 2011; 50: 1684-1689.
6. Pengo V, Banzato A, Denas G, et al. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. Autoimmun Rev 2013; 12: 832-834.
7. De Laat HB, Derksen RHWM, Urbanus RT, et al. B2-glycoprotein I dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Blood 2004; 104: 3598-3602.
8. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat Rev Rheum 2011; 7: 330-339.
9. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1083-1086.
10. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1428-1432.
11. Cervera R, Espinosa G: Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the 'CAPS Registry'. Semin Thromb Hemost 2012; 38: 333-338.
12. Shoenfeld Y, Meroni PL, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 495-500.
13. Bertolaccini ML, Amengual O, Atsumi T, et al. "Non criteria" aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International congress on antiphospholipid antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. Lupus 2010; 20: 191-205.
14. Erkan D, Lockshin MD: Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. Lupus 2010; 19: 424-427.
15. Zuily S, V. Regnault V, Selton-Suty C, et al. Increased Risk for Heart Valve Disease Associated With Antiphospholipid Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. Circulation 2011; 124: 215-224.
16. Atsumi T, Furukawa S, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. Lupus 2005; 14: 499-504.
17. Frances C. Dermatological manifestations of Hughes' antiphospholipid antibody syndrome. Lupus 2010; 19: 1071-1077.
18. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, et al. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 2013; 15: 320.

19. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. Clin Rev Allergy Immunol 2009; 36: 131-140.
20. Brey RL, Muscal E, Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: a consensus report. Lupus 2011; 20: 153-157.
21. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. Ann Rheum Dis 2012; 71:1502-1509.
22. Galli M, Barbui T, Zwaal FA, et al. Antiphospholipid antibodies: involvement of protein cofactors, Haematologica 1993; 78: 1-4.
23. De Laat HB, Deksen RHWM, de Groot PG. B2-Glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome. Clin Immunol 2004; 112:161-168.
24. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, et al. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. Blood 2009; 113: 985-94.
25. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. Lupus 2009; 18: 889-93.
26. Arvieux J, Darnige L, Caron C, et al. Development of an ELISA for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulants. Thromb Haemost 1995; 74: 1120-1125.
27. Sorice M, Arcieri P, Griggi T, et al. Inhibition of protein S by autoantibodies in patients with acquired protein S deficiency. Thromb Haemostas 1996; 75: 555-559.
28. Sorice M, Griggi T, Circella A, et al. Protein S antibodies in acquired protein S deficiencies. Blood 1994; 83: 2383-2384.
29. Oosting JD, Derksen RHWM, Bobbink IWG, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? Blood 1993; 81; 2618-2625.
30. Kaburaki J, Kuwana M, Yamamoto M, et al. Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patient with systemic lupus erythematosus. Am J Hematol 1997; 54: 209-213.
31. Salle V, Mazière JC, Smail A, et al. Anti-annexin II antibodies in systemic autoimmune diseases and antiphospholipid syndrome. J Clin Immunol 2008; 28: 291-297.
32. Kobayashi T, Stang E, Fang KS, et al. A lipid associated with the antiphospholipid syndrome regulates endosome structure and function. Nature 1998; 392: 193-197.
33. Alessandri C, Bombardieri M, Di Prospero L, et al. Antilysobisphosphatidic acid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 2005; 140: 173-180.
34. Valesini G, Alessandri C. New facet of antiphospholipid antibodies. Ann N Y Acad Sci 2005; 1051: 487-497.
35. Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, et al. Vimentin/cardiolipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. Blood 2010; 116: 2960-2967.

36. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players andemerging biomarkers. Arthr Res Ther 2014; 16: 209.
37. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1127.
38. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Hughe´s syndrome crosses boundaries. Autoimmun Rev 2002; 1: 43-48.
39. Sanmarco M. Clinical significance of antiphosphatidylethanolamine antibodies in the so-called "seronegative antiphospholipid syndrome". Autoimmun Rev 2009; 9: 90-92.
40. Hughes GR. Antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome): 10 clinical topics. Lupus 2010; 19: 343-346.
41. Loeliger A. Prothrombin as co-factor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? Thromb Diathes Haemorrhag 1959; 3: 237-256.
42. Bajaj SP, Rapaport SI, Barclay S, Herbst KD. Acquired hypoprothrombinemia due to non-neutralizing antibodies to prothrombin: mechanism and management. Blood 1985; 65: 1538-1543.
43. Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. Blood 1988; 72: 512-519.
44. Bernini JC, Buchanan GR, Ashcraft J. Hypoprothrombinemia and severe hemorrhage associated with a lupus anticoagulant. J Ped 1993; 123: 937-939.
45. Edson JR, Vogt JM, Hasegawa DK. Abnormal prothrombin crossed-immunoelectrophoresis in patients with lupus inhibitors. Blood 1984; 64: 807-816.
46. Triplett DA. Antiphospholipid antibodies. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1424-1429.
47. Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T. Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and beta 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipd antibodies. Blood 1995; 86: 617-623.
48. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to beta-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. J Thromb Jaemost 2005; 3:1231-1238.
49. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. J Thromb Haemostasis 2007; 5: 1158-1164.
50. Donohoe S, Mackie IJ, Isenberg D, Machin SJ. Anti-prothrombin antibodies: assay conditions and clinical associations in the anti-phospholipid syndrome. Br J Haematol 2001; 113: 544-549.
51. Lopez LR, Dier KJ, Lopez D, et al. Anti-beta-2-glycoprotein-I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Am J Clin Pathol 2004; 121: 142-149.
52. Atsumi T, Koike T. Antiprothrombin antibody: Why do we need more assay? Lupus 2010; 19: 436-439.

53. Vlagea A, Gil A, Cuesta MV, et al. Antiphosphatidyl-serine/prothrombin antibodies (APS/PT) as potential markers of antiphospholipid syndrome. Clin Appl thrombosis/hemostasis 2013; 19: 289-296.
54. Bertolaccini ML, Atsumi T, Khamashta M, et al. Autoantibodies to human prothrombin and clinical manifestations in 207 patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1998; 25: 1104-1108.
55. Galli M, Borrelii G, Jacobson EM, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in WASP (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. Hemostasis, thrombosis and vascular biology. Blood 2007; 110: 1178-1183.
56. Sanmarco M, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies and the antiphospholipid syndrome. Lupus 2009; 18: 920-923.
57. McIntyre JA, Wagenknecht DR. Anti-phosphatidylethanolamine (aPE) antibodies: a survey. J Autoimmun 2000;15:185-93.
58. Boffa MC, Berard M, Sugi T, McIntyre JA. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies detected by ELISA. II. Kininogen reactivity. J Rheumatol 1996; 23:1375-9.
59. Sugi T, Mclntyre JA. Phosphatidylethanolamine induces specific conformational changes in the kininogens recognizable by antiphosphatidylethanolamine antibodies. Thromb Haemost 1996;76:354-60.
60. Katsunuma J, Sugi T, Inomo A, et al. Kininogen domain 3 contains regions recognized by antiphosphatidylethanolamine antibodies. J Thromb Haemost 2003; 1: 132-8.
61. Sugi T, McIntyre JA. Autoantibodies to kininogen-phosphatidylethanolamine complexes augment thrombin-induced platelet aggregation. Thromb Res 1996; 84: 97-109.
62. Sugi T, McIntyre JA. Certain autoantibodies to phosphatidylethanolamine (aPE) recognize factor XI and prekallikrein independently or in addition to the kininogens. J Autoimmun 2001; 17: 207-14.
63. Sugi T, Makino T. Antiphospholipid antibodies and kininogens in pathologic pregnancies: a review. Am J Reprod Immunol 2002; 47: 283-8.
64. Sanmarco M, Gayet S, Alessi M-Ch, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis – A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost 2007: 97; 949-954.
65. Staub HL, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Anti-phosphatidylethanolamine antibody, thromboembolic events and the antiphospholipid syndrome. Autoimm Rev 2012; 12: 230-234.
66. Gris JC, Quéré I, Sanmarco M, et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nimes Obsteticians and haematologists study – NOHA. Thromb Haemost 2000; 84: 228-236.

67. Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pragnancy loss. J Obstet Gynecol Res 2004; 30: 326-332.
68. Matsuda J, Gotoh M, Saitoh N, et al. Anti-annexin V antibody in the sera of patients with habitual fetal loss or preeclampsia. Thromb Res 1994; 75: 105-106.
69. Matsuda J, Saitoh N, Gohchi K, Tsukamoto M. Anti-annexin V antibody in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibody. Am J Hematol 1994; 47: 56-58.
70. Nakamura N, Kuragaki C, Shidara Y, et al. Antibody to annexin V has antiphospholipid and lupus anticoagulant properties. Am J Hematol 1995; 49: 347-348.
71. Kuragaki C, Kidoguchi K, Nakamura N, Wada Y. Anti-annexin V antibodies in plasma and serum from patients with lupus anticoagulant. Am J Hematol 1995; 50: 68.
72. Rand JH, Wu XX, Andree HA, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. N Engl J Med 1997; 337: 154-160.
73. Rote NS. Antiphospholipid antibodies, annexin V and pregnancy loss (Letter). N Engl J Med 1997; 337: 1630-1631.
74. Cheng HM. Antiphospholipid antibodies, annexin V and pregnancy loss (Letter). N Engl J Med 1997; 337: 1630-1631.
75. Rand JH, Lockwood CJ. Antiphospholipid antibodies, annexin V and pregnancy loss (Letter). N Engl J Med 1997; 337: 1630-1631.
76. Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, Caruso A. Monoclonal anti-annexin V antibody inhibits trophoblast gonadotropin secretion and induces syncytiotrophoblast apoptosis. Biology of reproduction 2001; 65: 1766-1770.
77. Siaka C, Lambert M, Caron C, et al. Low prevalence of anti-annexin V antibodies in antiphospholipid syndrome with fetal loss. Rev Med Intern 1999; 20: 762-765.
78. Arai T, Matsubayashi H**,** Sugi T, et al. Anti-annexin A5 antibodies in reproductive failures in relation to antiphospholipid antibodies and phosphatidylserine. Am J Reprod Immunol 2003; 50: 202-208.
79. Arnold J, Holmes Z, Pickering, et al. Anti-beta 2 glycoprotein 1 and anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. Br J Haematol 2001; 113: 911-914.
80. Bizzaro N, Antico A, Musso M, et al. A prospective study of 1038 pregnancies on the predictive value of anti-annexin V antibodies for fetal loss. Ann NY Acad Sci 2005; 1050: 348-356.
81. Zammiti W, Mtiraoui N, Kallel C, et al. A case-control study on the association of idiopathic recurrent pregnancy loss with autoantibodies against beta2-glycoprotein I and annexin V. Reproduction 2006; 131: 817-822.
82. Kaburaki J, Kuwana M, Yamamoto M, et al. Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Hematol 1997; 54: 209-213.

83. Satoh A, Suzuki K, Takayama E, et al. Detection of antiannexin IV and antiannexin V antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26: 1715-1720.
84. Lakos G, Kiss E, Regeczy N, et al. Antiprothrombin and anti annexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol 2000; 27: 924-929.
85. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, et al. Association between the prevalence of antibodies to β2-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. Clin. Chem 2001; 47: 1008-1015.
86. Galli M, Barbui T. Prevalence of different antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and their relationship with antiphospholipid syndrome. Clin Chem 2001; 47: 985-987.
87. Baleva MP, Karagyozova Zh P, Nikolova-Vlahova MK, Nikolov KV, Nikolov PK. Bouquet variety of antiphospholipid antibodies in recurrent pregnancy loss. Centr Eur J Immunol 2014; 39: 352-356.
88. Балева М, Николова М. Антитела срещу фосфолипиди при болни от системен еритематозен лупус със и без данни за антифосфолипиден синдром. Мед преглед 2012; 48 (4): 51-57.
89. Schoenfeld Y, M. Blank. Autoantibodies associated with reproductive failure. Lupus 2014; 13: 643-648.
90. Miret C, Cervera R, Reverter JC, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient "seronegative" antiphospholipid syndrome? Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 541-544.
91. Jawad AS. Seronegative antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2004;63: 608 author reply 608.
92. Harris EN. Syndrome of the black swan. Br J Rheumatol 1987; 26: 324-326.
93. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli SS, and Harris EN. "Black swan in the kidney": Renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. Kidney International 2002; 62: 733-744.
94. Harris EN, Pierangeli SS. "Equivocal" Antiphospholipid syndrome. J Autoimmunity 2000; 15: 81-85.
95. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthr Rheum 1999; 42: 1309-11.
96. Cervera R, Conti F, Doria A, et al. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? Autoimmun Rev 2012; 11: 581-584.
97. Nayfe R, Uthman I, Aoun J, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 1358-1367.

Клетъчен имунен отговор срещу β2GPI/CL

Доброслав Кюркчиев и Искра Алтънкова

Въведение

За разлика от множеството задълбочени изследвания, свързани с антифосфолипидните антитела, ролята на клетъчния имунитет при АФС остава в сянка, като публикациите по въпроса са доста ограничено количество. Вероятната причина за това е, че клетъчната имунопатогенеза изглежда малко или много изяснена. Почти всички автори са единодушни по въпроса, че в патогенезата на АФС се касае за класически хуморален автоимунен отговор, осъществяван от HLA-II рестриктирани CD4+Т-лимфоцити, които взаимодействат с В-лимфоцитите, като вследствие на това се стига до синтез и секреция на антифосфолипидни антитела. Този тип отговор е логичен, тъй като автоимунният процес се осъществява срещу екзогенни антигени, екстернализирани антигени и/или образувалите се комплекси между едните и другите. Характерно за образувалите се автоантигени е, че част от тях се екстернализират вследствие на процеса на апоптоза, промените, в който дават възможност за развитие на автоимунен отговор към тях и/или към образувалите се комплекси с тяхно участие. Поради това се счита, че нарушенията в процеса на апоптоза се явяват ключови за патогенезата на АФС. Тези нарушения са широко дискутиран механизъм в патогенезата на множество други автоимунни заболявания, като системния лупус (СЛЕ), основното заболяване придружаващо АФС.

В настоящата глава са разгледани основните клетки, участващи в имунния отговор при АФС, като се обсъждат теоретичните концепции за патогенезата най-вече при АФС в рамките на СЛЕ, в контекста на собствени данни за антигенното представяне, първичния и вторичния имунен отговор.

Първичен имунен отговор срещу β2GPI/CL

Ендоцитоза и антигенно представяне

Точните антигени, срещу които са насочени антифосфолипидните антитела, са предмет на множество дискусии, но въпреки това за основна се счита ролята на комплекса β2GPI/CL, получен най-често в процеса на клетъчна апоптоза.

Един от най-ранните белези на апоптозата е процесът на "флипаза", или преразпределение на мембранните фосфолипиди от вътрешните структури на клетката към нейната повърхност. В случая с кардиолипина той се транслокира от митохондриите към външната повърхност на мембраната на апоптотичната клетка. При нормални обстоятелства екстернализираният кардиолипин се свързва със своя плазмен белтъчен кофактор β2GPI, като тази връзка води до т.нар. „find me" сигнал, привличащ макрофагите. Те разпознават екстернализирания комплекс със своя мегалинов рецептор и поглъщат апоптотичната клетка, осъществявайки нормални „почистващи" функции спрямо апоптотичните материи [1]. Образувалият се комплекс би могъл да бъде ендоцитиран и от дендритните клетки (ДК), които при поглъщане на продукти на нормална апоптоза, какъвто е β2GPI/CL, остават в незряло състояние. Незрелите толерогенни дендритни клетки се характеризират с висока способност за фагоцитоза и ниска експресия на костимулаторни молекули, което им дава възможност ефективно да поглъщат и представят антигени без наличието на „втори сигнал", което от своя страна води до индуциране на анергия в Т-клетките, разпознали представения епитоп [2]. Функционирайки по този начин, дендритните клетки имат основна роля в предотвратяването на автореактивните състояния и в индукцията на имунен толеранс към „свое", формирало се в рамките на апоптотичния процес.

При АФС се наблюдава нарушаване на механизма, изразяващо се в това, че дендритните клетки получават „сигнали", които след поглъщането на комплекса β2GPI/CL водят до тяхната активация, съзряване и имуногенност. Тези сигнали са известни като DAMPs (damage associated molecular patterns) и представляват фактори от страна на организма, отделяни в екстрацелуларното

пространство вследствие на клетъчната увреда. Понятието, първоначално известно като danger signals, е въведено от Polly Matzinger през 1994 г. [3], за да означи ендогенни молекули, отделяни при клетки в състояние на некроза или клетъчен стрес, които са в състояние да активират дендритните клетки. След активирането си дендритните клетки стартират сигнална каскада с участието на адапторните молекула MyD88 и NFκB, както и интерферон регулаторни фактори, които водят до съзряването им. Зрелите дендритни клетки представят β2GPI/CL комплекса на Т-лимфоцитите вече при условия на костимулация („втори сигнал"), което води до активация на Т-хелперите и последвалия автоимунен отговор. Няколко вида междурецепторни взаимодействия между ДК и Т-клетките, представени на табл. 1, определят имуногенния фенотип дендритни клетки, осъществяващи костимулация по отношение на Т-лимфоцитите [4].

Таблица 1. Костимулаторни рецепторни взаимоотношения, водещи до имуногенност на ДК и Т-клетъчна активация

Дендритни клетки	**Т-лимфоцити**
CD80/CD86	CD28
CD40	CD40L
ICOSL (inducible T cell co-stimulator ligand)	ICOS (inducible T cell co-stimulator)
CD70	CD27
OX40L	OX40
4-BBL	4-1BB
GITRL (Glucocorticoid induced TNFR related gene ligand)	GITR (Glucocorticoid induced TNFR related gene)
LIGHT	HVEM (herpes virus entry mediator)
TIM 3 (T cell Ig domain and mucin domain)	Galectin 9
TIM 4	TIM 1
ICAM 1 (intracellular adhesion molecule 1)	LFA-1
LFA-3 (lymphocyte function associated antigen)	CD2

Трудно би могло да се каже каква е природата на danger сигналите, получени от ДК и водещи до тяхната имуногенност. Известно е, че при дефекти в процеса на апоптоза се увеличава количеството на β2GPI/CL комплекса, като се наблюдава "презентация на апоптотичен автоантиген", срещу който се образуват антитела. Антителата срещу β2GPI неутрализират нормалните процеси на фагоцитиоза на апоптичните клетки, блокират β2GPI на повърхността им, като се стига до присъствие на неоантигенен β2GPI, който не може да се елиминира и срещу когото действат антитела, увреждащи биологичната му функция [5]. Описаният механизъм на дефекти в процеса на апоптоза е твърде вероятен фактор, който води до рухване на имунния толеранс и проява на автоимунен отговор при АФС.

При изследване на част от тези механизми наши данни доказват способността на незрелите дендритни клетки да поглъщат комплекса β2GPI/CL, като в подкрепа на това е описаната в литературата способност на клетъчната моноцитна линия U937 да фагоцитира β2GPI [6]. В нашата постановка при използването на LPS като екзогенен "danger" сигнал за съзряването им, дендритните клетки показаха зрял фенотип и чрез коктейл моноклонални антитела установихме представяне на комплекса β2GPI/CL на тяхната повърхност [7].

β2GPI/CL специфична цитокинова секреция

Имуногенното действие на нашия модел дендритни клетки, „заредени" с β2GPI/CL, беше изследвано чрез кокултивирането им с автоложни периферни кръвни мононуклеарни клетки (PBMC) и като индикатор за развитието на първичен имунен отговор беше изследвана тяхната антиген-специфична цитокинова секреция. На третия ден след култивирането на клетките, в супернатантите на лимфоцитите, стимулирани чрез натоварени с β2GPI/CL дендритни клетки, беше установена увеличена антиген-специфична секреция на IL-2. Характерно е, че секрецията намаляваше с времето, което е в съгласие с литературните данни за динамиката на секреция на IL-2, която е свързана с ранна автокринна активация на CD4+ Т-клетките. Алтернативно IL-2 секре-

цията би могла да се приеме като насочване на имунния отговор в посока Th1, но ранната секреция (ден 3) и липсата на секреция на IFN-γ до голяма степен отхвърлят тази възможност.

При изследването на IL-4 също се установи антиген-специфичната му секреция в супернатантите на лимфоцитите, стимулирани с дендритни клетки, натоварени с β2GPI/CL комплекса. За разлика от IL-2 антиген-специфична концентрация на IL-4, която се установи също на 3-ти ден, показа увеличение с течение на времето, като достигна своя пик на 6-и ден след стимулацията. Изследванията на IFN-γ и IL-10 не показаха антиген-специфична секреция.

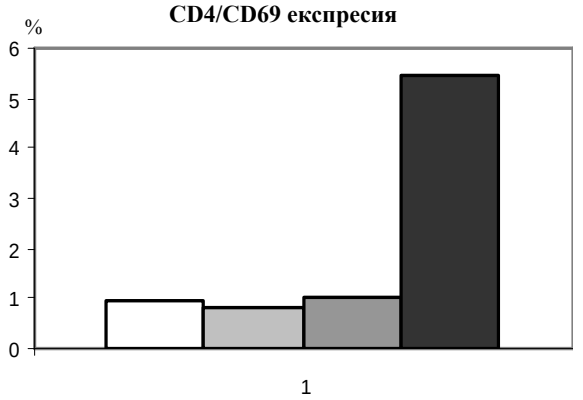
Тези данни насочват към развитието на един първичен антиген-специфичен имунен отговор, осъществяван по типа на Th2, което е в съгласие с наличието на антитела срещу променения β2GPI, както и срещу други антигени в патогенезата на АФС. Нашите данни са в синхрон с повечето изследвания, които установяват, че при стимулация на клетки с променен β2GPI се наблюдава пролиферация на реактивни анти – β2GPI CD4+ Т-лимфоцити, които са MHC клас II рестриктирани и активират В-клетките, водейки до продукцията на анти-β2GPI антитела [8, 9]. Патогенетичната роля да автореактивните Т-лимфоцити се доказва и на животински модели, като при трансфер на периферни кръвни лимфоцити от АФС пациенти в мишка с тежък комбиниран имунодефицит се наблюдават прояви на антифосфолипиден синдром и анти-β2GPI антитела [10]. В човешки атеросклеротични плаки се установява наличието на β2GPI, автореактивни CD4+ Т-клетки, като съществува корелация между тяхното количество и количеството β2GPI в плаката [6].

Вторичен имунен отговор срещу β2GPI/CL

За изследване на вторичния или паметов имунен отговор в нашите изследвания беше използвана кръв от 23 пациенти с доказан АФС в рамките на СЛЕ, като за контроли беше използван материал от 10 здрави лица и 5 лица с полигландуларен автоимунен синдром. Кръвта на пациентите и контролите беше стимулирана с различни концентрации от β2GPI/CL комплекса и беше

изследвана експресията на активационния маркер CD69 на повърхността на CD4+ Т-лимфоцитите.

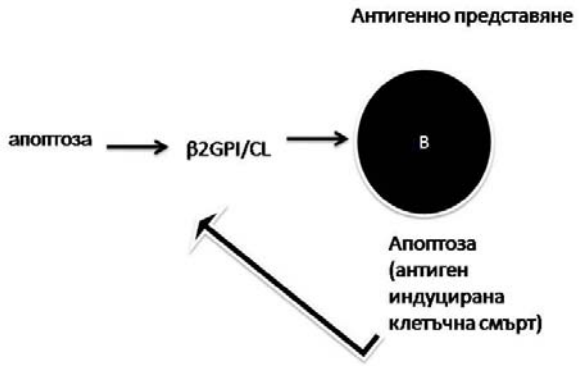
Резултатите показаха антиген-специфична активация при пациентите с АФС в рамките на СЛЕ (фиг. 1), за разлика от здравите контроли [11].



Фиг. 1. Обобщени данни за процента на активирани CD4+ Т-лимфоцити при нестимулирана и стимулирана с β2GPI/CL кръв на 23 пациенти с АФС в рамките на СЛЕ и 10 здрави контроли: □ Нестимулирана кръв при 10 здрави лица; ■ Стимулирана кръв с β2GPI/CL при 10 здрави лица; ■ Нестимулирана кръв при 23 пациенти с АФС в рамките на СЛЕ; ■ Стимулирана кръв с β2GPI/CL при 23 пациенти с АФС в рамките на СЛЕ. По ординатата са дадени процентите активирани клетки

Както може да се види от фигурата, при здрави лица комплексът β2GPI/CL не стимулира активацията на Т-лимфоцитите. За разлика от това добавянето му към кръв от пациенти с АФС води до активация на средно до 5% от Т-хелперните клетки, които най-вероятно представляват реактивните клонове срещу зададения им антиген. Експресията на CD69 на повърхността на β2GPI/CL стимулираните Т-лимфоцити се установява 4 часа след стимулирането, което повдига въпроса за типа имунен отговор и типа клетки, които го осъществяват. Очевидно е, че за разлика от първичния имунен отговор, в рамките на вторичния имунен отговор ролята на дендритните клетки не е определяща, тъй като те се нуждаят от повече време за своята активация, съзряване и анти-

генно представяне. От друга страна, количеството дендритни клетки в периферната кръв е изключително ниско. Ние предполагаме, че β2GPI/CL се ендоцитира и представя от активирани В-лимфоцити от паметов тип. Според литературни данни В-клетките са много ефективни в ролята си на антиген-представящи клетки при вторичен имунен отговор, като поемат екзогенни антигени (какъвто е β2GPI/CL) чрез рецептор-медиирана ендоцитоза и представят епитопи на повърхността си в контекста на MHC клас II [12]. Ролята на В-клетките като антиген-представящи се описва като ключова в автоимунитета, като множество данни обръщат внимание на основната роля на антиген-представящите В-клетки в "порочния кръг" на автоимунните процеси. Характерно е, че те са особено ефективни антиген-представящи клетки по отношение на автоантигени, получени в процеса на апоптоза, като тези антигени се ендоцитират и представят от В-лимфоцитите, но и едновременно предизвикват апоптоза в самите В-лимфоцити – процес, известен като „антиген-индуцирана клетъчна смърт" [13]. Така, В-клетките са както основни антиген-представящи клетки при вторичния автоимунен отговор в патогенеззата на АФС, така и източник на нови апоптотични антигени поради своята „антиген-индуцирана клетъчна смърт" (фиг. 2).



Фиг. 2. Предполагаем „порочен кръг" с участието на В-лимфоцитите в патогенезата на АФС. βGPI/CL е показан като представител на антигени, получени вследствие на промени в процеса на апоптоза при АФС, без да се претендира, че е единственият

Наред с това антигените, получени вследствие на апоптотични процеси с висока интензивност, въздействат на някои Toll-like рецептори, експресирани от моноцити неутрофили, дендритни клетки и макрофаги, вследствие на което се секретира фактор, известен като В-лимфоцитен стимулатор (BLys). BLys (известен още като BAFF), както и подобният на него протеин APRIL, са ключови за оцеляването и хомеостазата на периферните В-клетки и плазматичните клетки. Увеличеният синтез на BLys е описан при АФС рамките на СЛЕ, където води до повишена способност за оцеляване на автореактивни клонове В-лимфоцити [14].

В заключение би могло да се каже, че въпреки че автоимунният отговор при АФС е до известна степен „класически", съществуват множество неизвестни, свързани с отключването и поддържането му, като дендритните клетки, Т-хелперните лимфоцити и В-лимфоцитите се явяват основните „мишени" в търсене на отговорите.

Литература

1. Balasubramanian K, Chandra J, Schroit AJ. Immune clearance of phosphatidylserine-expressing cells by phagocytes. J Biol Chem 1997;272:31113-31117.
2. Manicassamy S, Pulendran B. Dendritic cell control of tolerogenic responses. Immunol Rev 2011; 241L 206-227.
3. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. Ann Rev.Immunol 1994*;* 12: 991-1045.
4. Bakdash G, Sittig S, Dijk T, et al. The nature of activatory and tolerogenic dendritic cell- derived signal II. Frontiers Immunol 2013; 4: Article 53.
5. Mevorach D. The immune response to apoptotic cells. Ann NY Acad Sci USA 1999; 887:191-198.
6. George J, Blank M, Levy Y, et al. Differential effect of anti-b2-glycoprotein I antibodies on endothelial cells and on the manifestation of experimental antiphospholipid syndrom. Circulation 1998;97:900-906.
7. Kyurkchiev D, Aleksandrova K, Altankova I, Lefcovits I, Kyurkchiev S. Cellular autoimmune response against beta-2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: I. Antigen presentation and activation of normal lymphocytes. Compt Rend Bulg Acad Sci 2003; 56:69-74.
8. Hattori N, Kuwana M, Kaburaki J, et al. T-cells that are autoreactibe to β2-glicoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome and healthy individuals. Arthr Rheum 2000;43:65-75.

9. Arai T, K. Yoshida et al.Autoreactive CD4+ T cells clones to beta2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome:preferential recognition of the major phospholipid binding site 2002 Blood;98:1889-1896.
10. Levy Y, Ziporen L, Gilburg B, et al. Membranous nephropaty in primery antiphospholipid syndrome:description of a case and induction of renal injury in SCID mice. Hum Antibodies Hybridomas 1996;7:91-96.
11. Kyurkchiev D, Aleksandrova K, Altankova I, et al. Cellular autoimmune response against beta-2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: II Activation of T ceells in patients with antiphospholipid syndrome. Compt Rend Bulg Acad Sci 2003; 56:75-80.
12. Kouskoff V, Famigloetti S, Lacaud G, et al. Antigens varying in affinity for the B cell receptor induce differential B lymphocytes responses J Exp Med 1998;188:1453-1464.
13. Dorner T, Giesecke C, Lipsky P. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. Arthr Res Ther 2011;13:243-255.
14. Cnacro M, D'Cruz D, Khamashta A. The role of B lymphocyte stimulator (BLys) in systemic lupus erythematodes. J Clin Invest 2009;119:1066-1073.

АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ И HLA

Марта Балева

Антифосфолипидният синдром (APS) е мултифакторно заболяване, в етиопатогенезата на което участват както фактори на външната среда, така и някои генетични фактори. До този момент не е изолиран ген, отговорен за това заболяване, но някои автори намират връзка с гените на HLA II региона [1-6]. Тъй като APS се наблюдава при различни заболявания – системен лупус (SLE), проблемна бременност, белодробен тромбоемболизъм, дълбоки венозни тромбози, инсулт, инфаркт и пр., той представлява твърде хетерогенна популация, която трудно може да се анализира. Освен това при пациентите се установяват голям набор от антитела – лупусен антикоагулант (LA), антикардиолипинови антитела (aCL), анти-бета-II гликопротеин 1 (aB2GPI), антипротромбин (aPT), антифосфатидилсерин (aPS) и пр., което също затруднява обособяването на по-хомогенна група за изследване.

Редица автори изказват предположението, че както при SLE, HLA алелите са само част от генетичното предразположение за поява на APS. Всъщност изглежда, че някои HLA алели само определят риска за производство на aPL и това може би не е във връзка с клиничните симптоми.

Фамилни проучвания

Предположението, че aPL са свързани с генетично предразположение, датира от 1966 г. с наблюдението за хронично персистиране на фалшиво положителна реакция за сифилис при членовете на семейство години преди появата на автоимунно заболяване [7], фамилно персистиране на LA [8], положителни aCL при най-близките роднини на болни от SLE или PAPS [9, 10], наличие на aPL, както и ANA при семейство, много от членовете на които имат инсулти, дълбоки венозни тромбози, спонтанни аборти [11]. Описана е и майка на двама близнаци, всички с данни за SLE и APS с общ хаплотип, който включва DR4, DRw53 и DQw7 [12],

но без дефицит на C4A и C4B. Други автори не намират връзка между APS и HLA, Fas, и други кандидат-гени като този за beta2-glycoprotein 1, T cell receptor beta chain, Ig heavy chain, antithrombin III, Fas ligand, factor V, complement factor H, Ig kappa и Fas [13]. През 1998 г. M. Schutt и сътр. [14] описват 11-членна фамилия, в която 4 души, принадлежащи към 3 поколения, имат фактор V Leiden, 4 – високи aCL (3 от тях с тромбоза), 1 – LA, 6 – тромбоцитопения. Авторите не установяват зависимост в носителството на DR и DQ гените. Интересна е работата на E. L. Radway-Bright и сътр. [15], които оценяват aPL при болни с различни форми на APS, при техните първостепенни родственици и съпрузи и установяват, че родствениците от първа линия имат почесто антитела, докато процентът на положителните резултати при съпрузите не се отличава от този при здравите лица.

Ние наблюдавахме 33-ма членове от 14 фамилии. 92,3% от всички изследвани имат aCL. Най-честият кожен симптом беше ливедото (73%), а най-редкият – болестта на Burger (3%). Освен това 30% от болните имат спонтанни аборти и мъртво раждане, 18% – БТЕ, 15% – главоболие. 15% от болните са хетерозиготни носители на фактор V Leiden, 6% са приемали контрацептиви, 3 от болните имат прояви на лупус, 1 – на ювенилен артрит, 1 е с полиноза, 1 – съобщава за професионални вредности – работа с калай [16].

Данни от различни проучвания

Данните на отделните автори за връзката между HLA и APS са представени на табл. 1.

Имуногенетичните проучвания не дават категоричен отговор за връзката на APS с определен HLA алел при различните етноси, както и за това има ли разлика между тези алели при болни с PAPS и SAPS. Все пак изглежда, че HLA гените играят роля не само за появата на автоимунните болести, но и за автоантителата, които се установяват при тези заболявания. При APS се доказват много антитела както срещу негативно заредени фосфолипиди (кардиолипин, фосфатидилсерин), така и към протеини (протромбин) и гликопротеини (бета-2-гликопротеин I), което още повече затруднява формирането на клинично добре диференцирани пациенти за генетично изследване.

Таблица 1. HLA, APS, aPL

Автор	Заболяване	HLA антигени	APL
T. Horita [17], 2004 г.	PAPS	DR4, -DR7, -DRw53, DQB1*0302	aCL
F. C. Arnett [18], 1991 г. – бели и черни американци с лупус	SAPS	DQw7 (DQB1*0301 allele)	LA
R. A. Asherson [19], 1992 г. – англичани	PAPS	DR4 and DRw53	
R. Caliz [1], 2001 г. – англичани	PAPS	DQB1*0301/4-DQA1*0301/2-DRB1*04 и DQB1*0604/5/6/7/9-DQA1*0102-DRB1*1302	aB2GPI
M. L. Bertolaccini [20], 2000 г.		DQB1*0301/DQA1*0301/DRB1*04	aPS/aPT*
G. Vargas-Alarcon [21], 1995 г. – мексиканци	PAPS	DR5 (DRB1*1201)	
M. Savi [22], 1988 г. – италианци от Северна Италия	SAPS	DR7	aCL
N. J. McHugh [23], 1989 г. – англичани	SAPS	DR4	aCL
M. V. Freitas [3], 2004 г. – бразилци	SAPS	DRB1*03	aCL
M. L. Sanchez [4], 2004 г. – англичани		DMA*0102	
S. Trabace [24], 1991 г. – италианци	спонтанни аборти	DR7	aCL
K. Hartung [25], 1992 г. – Централна Европа	SLE	DRw53	aCL
S. Panzer [26], 1997 г. – австрийци	SLE	DQB1*06	LA
O. B. Christiansen [2], 1998 г. – датчани и чехи	спонтанни аборти	DR3	aCL
D. G. Sebastiani [5], 2003 г. – италианции	PAPS; SLE	DR4, DR7, DRw53, DQB1*0302	aCL
J. P. A. Ioannidis [27], 1999 г. – гърци, афро-американци, мексиканци	APS	DQA1*0301; DQB1*1302	aB2GPI
F. C. Arnett [28], 1999 г. – мексиканци, бели американци, черни	при всички	DQB1*0302; 01;03	aB2GPI
	черни	DR6 (DR13),DRB1*1302; DQB1*0604/5	
	мексиканци	DR53(DRB4*0101)	

*aPS/aPT – антитела срещу фосфатидилсерин/протромбин

Трудностите и ограниченията, които възникват при генетичните изследвания, свързани с APS, I. Uthman и сътр. [29] резюмират по следния начин:

1. Въпреки стандартизирането на методите за определяне на антифосфолипидните антитела, съществуват значителни различия между отделните автори, особено по отношение на стойността на положителния резултат.

2. Различия в дефинирането на APS и оттам на подбора на болните, особено като се има предвид, че част от тях са с лупус.

3. Влияние на използваните лекарства, както и значение за тромбофилните състояния на носителството на фактор V Leiden, 20210 мутацията на протромбиновия ген и др.

4. Активност на болестта.

5. Географски и расови различия.

Според данните от фамилните проучвания съществува генетично предразположение към APS главно при носителите на DR4 и DRw53. Лупусният антикоагулант и aCL, изглежда, също имат тази асоциация. Данните при болни с PAPS също показват връзка с определени HLA алели, но са в зависимост от етническата принадлежност. При болните от SLE е трудно да се прецени доколко тези с APS и тези без APS се различават генетично и доколко генетичното предразположение е свързано по-скоро със самата лупусна болест [30].

Интересът към генетичната предиспозиция за развитие на APS продължава да интересува учените от много страни. Остават неизяснени много от аспектите както на синдрома, така и на неговата връзка с автоимунните и други заболявания, неговата етиология и патогенеза. В този смисъл многоцентровите, многонационални проучвания имат голямо значение, тъй като се очаква да допринесат за изясняване на проблемите около това заболяване.

Литература

1. Caliz R, Atsumi T, Kondeatis E, et al. HLA class II gene polymorphisms in Antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 Caucasoid patients. Rheumatology 2001; 40: 31-36.
2. Christiansen OB, Olchova-Gallova Z, Mohapeloa H, et al. Studies on associations between human leukocyte (HLA) class II alleles and Antiphospholipid an-

tibodies in Danish and Czech women with recurrent miscarriages. Human Reproduction 2005; 13:3326-3331.
3. Freitas MVC, da Silva LM, Deghaide NHS, et al. Is HLA class II susceptibility to primary antiphospholipid syndrome different from susceptibility to secondary antiphospholipid syndrome. Lupus 2004; 13:125-131.
4. Sanchez ML, Katsumata K, Atsumi T, et al. Association of HLA-DM polymorphism with the production of antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1645-1648.
5. Sebastiani D, Minisola G, Galeazzi M. HLA class II alleles and genetic predisposition to the Antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev 2003; 6: 387-94.
6. Sebastiani D, Galeazzi M, Tincani A, et al. HLA DPB1 allels association of anticardiolipin and anti beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2003; 12: 560-563.
7. Harvey AM, Shulman LE.. Connective tissue disease and the chronic biologic false-positive test for syphilis (BFP reaction). Med Clin North Am 1966; 50: 1271-1279.
8. Exner T, Barber S, Kronenberg H, Rickard KA. Familial association of the lupus anticoagulant. Br J Haematol 1980; 45: 89-96.
9. Mackworth-Young C, Chan J, Harris N, et al. High incidence of anticardiolipin antibodies in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1987; 14: 723-726.
10. Goldberg SN, Conti-Kelly AM, Greco TP. A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. Am J Med 1995; 99: 473-479.
11. Ford PM, Brunet D, Lillicrap DP, Ford SE. Premature stroke in a family with lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. Stroke 1990; 21: 66-71.
12. May KP, West SG, Moulds J, Kotzin BL. Different manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome in a family with systemic lupus erythematosus. Arthr & Rheumatol 1993; 36: 528-533.
13. Goel N, Ortel T L, Bali D, et al. Familial antiphospholipid antibody syndrome: criteria for disease and evidence for autosomal dominant inheritance. Arthritis Rheum 1999*;* 4: 318-327.
14. Schutt M, Kluter H, Hagedorn-Greiwe M et al. Familial coexistence of primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden. Lupus 1998; 7: 176-182.
15. Radway-Bright EL, Ravizajan CT, Isenberg DA. The prevalence of antibodies to aniionic phospholipids in patients with primary antiphospholipid syndrome, SLE and their spouses. Rheumatology 2000; 39: 427-431.
16. Николов К, Божикова Е, Балева М. Фамилност и антифосфолипиден синдром. Ревматология 2010; 18 (2): 42-45.
17. Horita T, Merrill JT. Genetics of antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 2004; 6: 458-462.

18. Arnett FC, Olsen ML, Anderson L, Reveille JD. Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant. J Clin Invest 1991; 87: 1490-1495.
19. Asherson RA, Doherty DG, Vergani D, et al. Major histocompatibility complex associations with primary antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 1992: 35: 124-125.
20. Bertolaccini ML, Atsumi T, Caliz AR, et al. Association of antiphosphatidylserine/prothrombin autoantibodies with HLA class II genes. Arthritis Rheum 2000; 43: 683-688.
21. Vargas-Alarcon G, Granados J, Bekker C, et al. Association of HLA-DR5 (possibly DRB1*1201) with the primary antiphospholipid syndrome in Mexican patients. Arthritis Rheum 1995; 38: 1340-1341.
22. Savi M, Ferraccioli GF, Neri TM, et al. HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies in northern Italian systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1988; 31: 1568-1570.
23. McHugh NJ, Maddison PJ. HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus (letter). Arthritis Rheum 1989; 32: 1623-1624, 1989.
24. Trabace S, Nicotra M, Cappellacci S, et al. of HLA-DR and DQ antigens and anticardiolipin antibodies in women with recurrent spontaneous abortions. Am J Reprod Immunol 1991; 26: 147-149.
25. Hartung K, Coldewey R, Corvetta A, et al. MHC Gene Products and Anticardiolipin Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus Results of a Multicenter Study. Autoimmunity 1992; 13: 95-99.
26. Panzer S, Pabinger I, Gschwandtner ME, et al. Lupus anticoagulants: strong association with the major histocompatibility complex class II and platelet antibodies. Br J Haematol 1997; 98: 342-345.
27. Ioannidis JPA, Tektonidou MG, Vlachoyiannopoulos PG, et al. HLA associations of anti-beta2 glycoprotein I response in a Greek cohort with antiphospholipid syndrome and meta-analysis of four ethnic groups. Hum Immunol 1999; 60: 1274-1280.
28. Arnett FC, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille JD. Associations of anti-β_2-glycoprotein I autoantibodies with HLA class II alleles in three ethnic groups. Arthr Rheum 1999; 42: 268-274.
29. Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1671-1676.
30. Sebastiani GD, Iuliano A, Cantarini L, Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. Autoimmun Rev. 2016;15:433-9.

Антифосфолипидни антитела и вродени тромбофилни фактори

Марта Балева

Антифосфолипидните антитела (aPL) са едни от най-честите придобити фактори, свързани с повишена заболяемост от тромбоза. Други фактори са продължителната имобилизация, големите оперативни интервенции, възрастта, неоплазмите, приема на контрацептиви и хормон-заместителната терапия, хипертоничната болест, захарният диабет, хиперхолестеролемията и хиперлипидемията, пушенето, фамилността за кардиоваскуларен риск и др. Едновременно с това известни са и многобройни вродени фактори, които са асоциирани с тромбоза: дефицит на протеин С, протеин S и антитромбин III; точкови мутации в гените на коагулационния фактор V (factor V506 Leiden), който причинява резистентността на протеин С; полиморфизъм С677Т в гена на метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR), поради което се повишават серумните нива на хомоцистеина; G20210A мутацията на протромбиновия ген; на мутации в гена за PAI и др. Някои автори считат, че едновременното присъствие на придобити и вродени фактори в един и същи индивид повишава многократно възможността от поява на тромботични усложнения [1]. M. Kaul и сътр. подчертават, че повече от 50% от болните с антифосфолипиден синдром (APS) имат и друг вроден протромбогенен фактор: factor V Leiden (FVL), MTHFR, G20210 A мутацията, дефицит на антитромбин III [2].

Според наши данни 100% от лупусно болните жени със спонтанни аборти имат високи нива на aCL, но нито една не е носител на FVL. Обратно – 13,3% от болните само със спонтанни аборти са носителки на тази мутация, а 44,2% от тях имат и високи aCL, но няма припокриване на носителството на антитела и FVL [3]. Като се има предвид, че честотата на тази мутация в нашата стра-

на е сравнително висока – 9% [4], този процент при жените със спонтанни аборти е завишен.

Ние изследвахме 33 болни от 14 фамилии с различни прояви на APS. aCL бяха положителни в 92,3%, а хетерозиготно носителство на FVL намерихме при 15%. Най-честият кожен симптом бе ливедото – 73%, а най-редкият – болестта на Бюргер – 3%. При 30% от жените се установиха анамнестични данни за спонтанни аборти или мъртво раждане, при 18% – белодробен тромбоемболизъм, 3 са с лупус, 1 с ювенилен ревматоиден артрит [5].

Едно от първите съобщения за фамилност на APS и FVL е на M. Schutt и сътр. [7] при семейство от 11 души, 6 от които с тромбоцитопения (трима от тях са хетерозиготни носители на FVL). Само при тези пациенти са наблюдавани и други тромбози. B. Brenner и сътр. [8] също описват членове на фамилия с тромбоцитопения, APS и FVL. N. Chopra и сътр. [9] установяват, че 15% от болните с APS и артериална тромбоза имат FVL. Такава зависимост не е намерена при носителите на G20210A мутацията. P. R. Ames и сътр. [10] докладват, че хетерозиготните носители на G20210A в групата болни без APS са 18%, в контролната група – 4%, при aPL (+) – 11%, а при болни с APS – 12%, докато хомозиготното носителство на MTHFR C677T е равномерно разпределено. Нивото на хомоцистеина обаче е по-високо в групата с хомозиготното носителство на MTHFR C677T, като при тях възрастта на първата проява на тромбозата е по-ниска, а проявите са по-многобройни. Други автори също считат, че хиперхомоцистеинемията над 15 mmol/l е важен допълнителен протромботичен фактор при 30,8% от болните с APS [11].

M. J. Kupferminc и сътр. [6] при изследваните от тях 110 пациентки с различни форми на проблемна бременност установяват едновременно наличие на aCL и хетерозиготно носителство на FVL при 1 болна, aCL и дефицит на протеин S – при 2.

Доказването както на aPL, така и на вродени тромбофилни фактори има значение не само за изясняване на причината за повтарящи се и тежки тромботични състояния при болни с APS, но и за избора на терапия – аспирин, нискомолекулни хепарини, интравенозни имуноглобулини или кортикостероиди. При данни само за генетични причини не е уместно прилагането на имуно-

модулираща терапия с кортикостероиди или интравенозни имуноглобулини.

Литература

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353:1167-73.
2. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, et al. Assessement of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis 2007; 66: 927-930.
3. Бояновски Б, Русева М, Ганев В, Карагьозова Ж, Младенова А, Николов К, Балева М и сътр. Честота на антифосфолипидни антитела и Лайденова мутация на фактор V на кръвосъсирването при повтаряща се необяснима фетална и ембрионална загуба. Акуш гинекол 2001; 40 (3): 11-14.
4. Boyanovsky B, Russev M, Ganev V, Penev M, Baleva M. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin 20210 A variant in Bulgarian patients with pulmonary thromboembolism and deep venous thrombosis. Blood Coagul Fibrinol 2001; 12:639-642.
5. Николов К, Божикова Е, Балева М. Фамилност и антифосфолипиден синдром. Ревматология 2010 ; 18 (2): 42-45.
6. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased Frequency of Genetic Thrombophilia in Women with Complications of Pregnancy. N Engl J Med 1999; 340:9-13.
7. Schutt M, Kluter H, Hagedorn-Greiwe M, et al. Familial coexistence of primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden. Lupus 1998; 7: 176-182.
8. Brenner B, Vulfsons SL, Lanir N, Nahir M. Coexistence of familial antiphospholipid syndrome and factor V Leiden: impact on thrombotic diathesis. Br J Haematol 1996; 94: 166-167.
9. Chopra N, Koren S, Greer WL, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 2002; 29: 1683-1688.
10. Ames PR, Margaglione M, Tommasino C, et al. Impact of plasma homocysteine and prothrombin G20210A on primary antiphospholipid syndrome. Blood Coagul Fibrinol 2001; 12: 699-704.
11. Avivi I, Lanir N, Hoffman R, Brenner B. Hyperhomocysteinemia is common in patients with antiphospholipid syndrome and may contribute to expression of major thrombotic events. Blood Coagul Fibrinol 1002; 13: 169-172.

В последните десетилетия на XX век две нови заболявания привлякоха интереса на учените: синдромът на придобита имунна недостатъчност (HIV/AIDS) и антифосфолипидният синдром (APS). Благодарение на работата на множество авторски колективи по света бе отбелязан значителен напредък в изучаването на механизмите, лежащи в основата на тези болести, и начина на лечение.

Антифосфолипидният синдром е автоимунно заболяване, което се характеризира с рецидивиращи артериални и/или венозни тромбози, проблемна бременност, тромбоцитопения и наличие в серума на антитела срещу различни фосфолипиди. Интензивните проучвания върху различни аспекти на APS по света започват още в началото на 80-те години на миналия век и продължават вече повече от 35 години. В България различни колективи разработват тази проблематика само няколко години след първите световни публикации по APS.

Книгата представя в исторически аспект данните от множеството проучвания на този синдром, включително и резултатите на българските автори.

Проф. д-р Марта Балева, дмн