

Современные вопросы патогенеза и диагностики антифосфолипидного синдрома (обзор литературы)

А.В. Чернышов, В.В. Талько, С.В. Андрейченко

Государственное учреждение «Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины», Киев

В обзоре приведены новые, Сиднейские, критерии клинической и лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС), рассмотрены вопросы диагностической ценности определения различных типов и классов антифосфолипидных антител (АФА). Указаны отличия Сиднейских критериев от ранее принятых критериев Саппоро. Отмечены возможные концептуальные ошибки в диагностической тактике выявления АФА лабораторными методами с целью установления диагноза АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, Сиднейские критерии.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это аутоиммунное заболевание, определяемое наличием тромбозомболических осложнений (ТЭО) или осложнений беременности в присутствии персистентно повышенных титров антифосфолипидных антител (АФА). Хотя в настоящее время АФС является хорошо описанным, комплексным в диагностическом плане синдромом, потребовались десятилетия для выработки его диагностических критериев (Чернышов А.В. и соавт., 2011).

Этиология АФС недостаточно изучена и мультифакториальна. В современный список диагностических критериев включены только сосудистый тромбоз и повторяющиеся спонтанные прерывания беременности (Miyakis S. et al., 2006). Синдром характеризуется наличием гетерогенной популяции аутоантител, направленных против связанных с фосфолипидами белков. АФА также определяются при аутоиммунных заболеваниях, у пациентов, получающих прокаинамид, хлорпромазин, у детей с частыми вирусными инфекциями, у больных гепатитом, малярией, другими инфекциями, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, больных онкологического профиля и даже у здоровых лиц (Pengo V. et al., 2010).

Значительное повышение уровня АФА у лабораторных животных отмечено после воздействия ионизирующего излучения и применения биостимулятора (Чернышов А.В. та співавт., 2008а; 2010; Chernyshov A. et al., 2009).

В настоящее время все еще трудно выявить пациентов с риском развития ТЭО. Диагноз АФС зависит в основном от лабораторных результатов, важнейшим из которых является определение АФА. Однако лабораторная диагностика осложняется отсутствием всеми признанного стандарта. Сиднейская классификация критериев определения АФА (Miyakis S. et al., 2006)

привела к существенному улучшению в установлении диагноза АФС. Однако серологические критерии, свидетельствующие об АФС, являются предметом дебатов. Кроме того, недавно были предложены дополнительные детали и уточнения относительно определения волчаночного антикоагулянта (ВА), по которым был достигнут международный консенсус (Pengo V. et al., 2009).

Критерии Саппоро можно считать впервые сформулированной классификацией клинических и серологических критериев АФС (Wilson W.A. et al., 1999). После появления новых клинических, лабораторных и экспериментальных данных критерии Саппоро были подвергнуты ревизии и по новому опубликованы в 2006 г. как Сиднейские критерии (Miyakis S. et al., 2006). По состоянию на сегодня существует разделение на клинические и лабораторные критерии, и требуется как минимум один клинический и один лабораторный критерий, чтобы установить диагноз АФС.

Классический вид клинических проявлений АФС — это угрожающий жизни сосудистый тромбоз, и в других случаях — акушерская патология, включающая повторяющееся спонтанное невынашивание беременности и тяжелую преэклампсию. Впрочем, заболевание может поражать любой орган, включая легкие, сердце, кожу, головной мозг, почки, надпочечники, глаза и печень, что во многих случаях затрудняет его выявление клиницистами (Rand J.H., 2003).

Вероятно, нет какого-то единственного механизма, объясняющего тромбоз при АФС, а эпизоды острого тромбоза имеют мультифакториальный патогенез. Тромбоз играет ключевую роль в большинстве клинических проявлений АФС. Ингибция антикоагулянтных факторов, нарушение фибринолитической активности, интерференция с факторами свертывания

и комплементом, прямое влияние АФА на клеточные функции — все это объясняет тромботические тенденции у пациентов с АФС (Giannakopoulos B. et al., 2007; Urbanius R.T. et al., 2008).

Неврологические осложнения и акушерская патология при АФС не могут быть объяснены только ишемией и тромбозом. Патофизиология спонтанного прерывания беременности у пациенток с АФС может происходить скорее от воспаления плаценты и нарушения нормальной функции трофобласта, нежели от протромботических явлений. Нарушения в цитокиновой и хемокиновой системах, а также функции хемотаксиса в трофобласте, индуцированные антителами против β_2 GPI (β_2 -glycoprotein I), могут быть причиной развития воспалительных инфильтратов в системе мать — плацента — плод, выявляемых у таких пациенток (Abrahams V.M., 2009).

Хроническое воспаление — это важный признак, присущий пациентам с АФС, который может предрасполагать их к ТЭО. Ключевую роль в процессах воспаления и тромбоза играют тромбоциты. Индикатором риска возникновения тромбоза может быть уровень тромбоцитарных рецепторов плазмы крови (Bugert P. et al., 2007; Devreese K. et al., 2010).

Клинические критерии в Сиднейских критериях были оставлены без изменений по сравнению с критериями Саппоро, за исключением транзитной церебральной ишемии и ишемического инсульта, которые теперь рассматриваются в качестве отражения сосудистого тромбоза. В клинические критерии не был включен поверхностный венозный тромбоз. Тромбоз глубоких вен с легочной эмболией или без нее является наиболее частым проявлением АФС, однако любая часть венозной или артериальной циркуляции может быть вовлечена, включая мезентериальные, портальные, внутричерепные

и ретинальные сосуды. Ишемический инсульт — наиболее частое артериальное тромботическое явление, однако возможны также проявления в виде инфаркта миокарда, периферической гангрены и тромботических окклюзий любой части артериальных сосудов, включая мезентериальные сосуды, сосуды почек и надпочечников (Robertson B., Greaves M., 2006).

Клинические признаки АФС, не включенные в критерии классификации — это поражение клапанов сердца, livedo reticularis, тромбоцитопения, нефропатия и неврологические проявления (Miyakis S. et al., 2006). Разнообразные гематологические проявления также были описаны в связи с АФС и наиболее частое из них — тромбоцитопения (Uthman I. et al., 2008). Тромбоцитопению при АФС следует дифференцировать с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), поскольку у пациентов с ИТП нет повышенного риска тромбозов. Что касается сердечных проявлений, то только поражение коронарных артерий соответствует тромботическим критериям АФС. Кожные проявления, помимо livedo reticularis, также наблюдаются и могут быть первыми клиническими проявлениями АФС, например изъязвления кожи, гангрена пальцев и др. (Blume J.E., Miller C.C., 2006; Чернишов П.В., Кісільський В.М., 2010). Помимо транзиторной церебральной ишемии и ишемического инсульта, никакие другие неврологические проявления не включены в список клинических критериев АФС.

Большинство пациентов, позитивных по АФА, лишь иногда страдают от тромботических явлений. Гипотеза «двойного удара» предоставляет возможное объяснение этого феномена. Согласно ей, помимо повышенного риска тромботических явлений, индуцируемого АФА посредством активации клеточного коагуляционного звена («первый удар»), требуется еще и другой, примиряющий фактор, чтобы запустить тромбообразование («второй удар»). В критериях после ревидирования уделяется дополнительное внимание — врожденным или приобретенным — факторам риска тромбоза, часто отмечающимся у пациентов с АФС, что показано в недавних исследованиях (Kaul M. et al., 2007). Эти дополнительные факторы риска включают возраст, установленные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, врожденные тромбофилии, применение пероральных контрацептивов, нефротический синдром, новообразования, иммобилизацию и хирургические вмешательства (Miyakis S. et al., 2006). Возможная генетическая предрасположенность к развитию АФС и продукции АФА изучалась в семейных и популяционных исследованиях. Описана связь АФС и АФА с человеческими лейкоцитарными антигенами DR и DQ и с полиморфизмом в β_2 GPI-антигене, генах, кодирующих тромбоцитарные гликопротеины, и генетическими дефектами иммунной системы, такими как система IgA и комплемента (Meroni P.L., 2008; Castro-Marrero J. et al., 2009).

У пациентов с АФС часто диагностируют системную красную волчанку (СКВ) или другие аутоиммунные заболевания, и такие больные относятся к группе вторичного АФС (Омельченко Л.И. и соавт., 2009). Когда синдром отмечается в отсутствие таких аутоиммунных заболеваний, он известен как первичный АФС. На сегодняшний день неизвестно, АФС и СКВ у одного человека — это совпадение, или СКВ каким-то образом приводит к развитию АФС, или же АФС и СКВ представляют собой два звена одного и того же процесса. Первичный и вторичный АФС не всегда различимы, поскольку они бывают представлены некоторыми одинаковыми клиническими и серологическими проявлениями (Tiscapri A. et al., 2009). Для интерпретации лабораторных тестов разделение на первичный и вторичный АФС может быть полезным: тест будет иметь высокую специфичность в популяции с высокой распространенностью данного заболевания, но может давать ложноположительные результаты в неотобранной популяции.

Тестирование на АФА у пациентов с большой вероятностью наличия у них АФС должно сводиться к следующему. В обновленных инструкциях по выявлению ВА уместность попыток выявления ВА разделяется в зависимости от клинических характеристик пациента на низкий, средний и высокий риск (Pengo V. et al., 2009). При этом принимается во внимание возраст, провоцировались или не провоцировались ТЭО, локализация ТЭО, а также было ли спонтанное прерывание беременности ранним или поздним. Всеобщий скрининг на АФА у пациентов с низкой претестовой вероятностью не рекомендуется с целью избежать ложно-положительного лабораторного диагноза, который может быть вызван низкой специфичностью некоторых тестов.

Отдельной формой заболевания с тяжелым течением и высокой смертностью является катастрофический АФС (Asherson R.A. et al., 2003). Термин «катастрофический» определяет ускоренную форму течения АФС, приводящую к мультиорганному поражению. Эта форма поражает <1% больных АФС.

В отечественных работах выявлены случаи АФС у участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) (Чернишов А.В. та співавт., 2006; 2008б; Chernyshov A. et al., 2006).

Для исключения или подтверждения клинического диагноза АФС требуется соответствующее лабораторное тестирование. Наиболее подходят лабораторные тесты, описанные в официальных критериях (Miyakis S. et al., 2006), которые делятся на две группы: иммунологические анализы (обычно ELISA), выявляющие антитела, и исследования свертывания крови, выявляющие АФА косвенно, измеряя их влияние на систему гемокоагуляции.

АФА представляют собой гетерогенную группу антител, вырабатываемых против множества антигенов (β_2 GPI, протромбин, протеин С, протеин S, аннексин V,

тромбомодулин, фактор XII и другие). Антитела против β_2 GPI и протромбина отмечаются достаточно часто в плазме крови у пациентов с АФС и поэтому им также приписывается роль в патогенезе АФС (Urbapus R.T. et al., 2008). Более того, все больше данных свидетельствуют о том, что патогенны только высокоавидные антитела (de Laat B. et al., 2006).

Лабораторные критерии были значительно модифицированы при принятии Сиднейских критериев. В настоящее время лабораторные критерии включают документирование наличия ВА, антикардиолипидных антител (аКЛ) или анти- β_2 GPI-антител. Включение антител против β_2 GPI в новые критерии как достаточного лабораторного критерия для того, чтобы определенно диагностировать АФС — это наибольшее изменение (Miyakis S. et al., 2006).

Сравнительная характеристика лабораторных критериев АФС

Рекомендуется определение профиля антител с подразделением пациентов на категории согласно количеству и типу положительных тестов (Miyakis S. et al., 2006). Категории включают пациентов с более чем одним лабораторным критерием в любой комбинации — только ВА, только аКЛ, или только анти- β_2 GPI-антитела. Считается также, что совпадение изотипа (преимущественно IgG) аКЛ и анти- β_2 GPI-антител идентифицирует пациентов с высоким риском (Pengo V. et al., 2009). Больные с полным профилем позитивности находятся в зоне высокого риска развития ТЭО в дальнейшем. Пациенты, позитивные только по аКЛ и анти- β_2 GPI-антителам, без ТЭО в анамнезе страдают исключительно от акушерских осложнений (Pengo V. et al., 2010). Пациенты, у которых позитивен только ВА, чаще всего не имеют клинических проявлений и могут быть даже ложно-позитивными; особенно это характерно для лиц старшего возраста (Pengo V. et al., 2007).

В новых критериях увеличен период между первоначальным тестом на антитела и подтверждающим тестом — с 6 до 12 нед (Miyakis S. et al., 2006), таким образом повышается вероятность исключения временных, ассоциированных с инфекцией антител. Постоянная позитивность лабораторных тестов является важной (Male C. et al., 2005), поскольку транзиторное присутствие АФА как эпифеномен может привести к ошибкам в диагностике. В настоящее время рекомендуется не диагностировать АФС, когда разница во времени между клиническим симптомом и позитивным лабораторным анализом >5 лет; временной интервал >12 нед между симптомом и анализом требует внимательной оценки возможной связи между клиническими проявлениями и АФА (Miyakis S. et al., 2006). Идея о том, что аКЛ-тест было бы лучше заменить определением анти- β_2 GPI-антител, осно-

вывалась на результатах метаанализа, показавшего, что ВА — более сильный фактор риска развития тромбоза, чем АФА, определяемые в аКЛ-тесте. Хотя это исследование вызвало определенную критику, другие исследователи тоже выявили недостаточную корреляцию между повышенными аКЛ-антителами, с одной стороны, и тромбозом или прерыванием беременности — с другой. Хотя дискуссия о роли аКЛ-антител продолжается, тест на аКЛ занимает свое место в диагностике АФС в связи с его высокой диагностической чувствительностью, хотя и низкой специфичностью. Принимая во внимание низкую специфичность анализа на аКЛ-антитела, его определение должно рассматриваться как дополнительный инструмент диагностики, и интерпретацию такого анализа необходимо проводить в свете сопутствующих клинических проявлений.

Многочисленные исследования показали связь между тромбозом и наличием анти- β_2 GPI-антител. Недавно роль анти- β_2 GPI-антител была описана у женщины молодого возраста с ишемическим инсультом. Есть данные, что анти- β_2 GPI-антитела связаны с презкламписией и эклампсией, и, кроме того, со спонтанным абортom (Гениевская М.Г., Макацария А.Д., 2000).

Циркулирующий протеин β_2 GPI не может взаимодействовать с клеточными рецепторами до его димеризации аутоантителами. Связывающийся с рецептором комплекс β_2 GPI/АФА, присоединившись к клетке-мишени, индуцирует внутриклеточный сигнал и прокоагулянтный и провоспалительный фенотип, что предопределяет клиническую симптоматику. Таким образом, нарушения в регуляции процессов активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов и моноцитов, возникающие вследствие влияния на них комплексом анти- β_2 GPI/ β_2 GPI, могут служить объяснением тромботической предрасположенности при АФС (Urbanus R.T. et al., 2008).

Различные рецепторы, активирующие тромбоциты, задействуются при такой активации (рецептор 2' апопротеина Е и гликопротеин Iba). В недавнем исследовании тромбоцитарный фактор 4 оказался важным связывающим белком для β_2 GPI, приводящим к стабилизации димерной структуры β_2 GPI, усиливающей связывание антител с прокоагулянтным потенциалом (Sikara M.P. et al., 2010). В активации эндотелия и моноцитов большую роль играют аннексин А2 и Toll-like рецепторы. Другие связывающие анти- β_2 GPI/ β_2 GPI-комплексы участки — это белки, связанные с рецептором для липопротеинов низкой плотности, в частности — мегалин, липопротеины очень низкой плотности и гликопротеиновый лиганд 1 Р-селектина (Giapkokopoulos B. et al., 2007).

Теоретически определение с помощью ELISA анти- β_2 GPI-антител предпочтительнее такого же определения аКЛ-антител, поскольку используемые при этом микротитровальные плашки покрыты одним хорошо определяемым гликопротеином. Хотя еще возможно улучшение стандартизации (Devreese K., Hoylaerts M.F., 2009),

в большей степени согласие уже достигнуто при постановке различных тестов в сравнении с тестом на аКЛ-антитела (Pepco V. et al., 2007). Для определения анти- β_2 GPI-антител рекомендуется следовать инструкции, предложенной группой стандартизации Европейского форума по антифосфолипидным антителам (Tinapani A. et al., 2004).

Улучшение специфичности данного теста достигается в настоящее время за счет снижения детекции антител с низкой аффинностью, что также повышает корреляцию этого теста с риском развития тромбоза. Антитела, имеющие своей мишенью домен I β_2 GPI, лучше коррелируют с риском развития тромбоза, чем антитела против других доменов β_2 GPI, однако степень корреляции варьирует в разных исследованиях, и не ясно, являются ли эти антитела единственными патогенными в данном случае антителами (de Laat B. et al., 2005; 2009).

Высокий риск развития тромбоза особенно связан с высокими титрами анти- β_2 GPI-антител. Пока не достигнут международный консенсус, тот же порог (>99-й перцентили от контроля) рекомендуется для расценивания как положительный тест на анти- β_2 GPI-антитела для пациентов с тромбозом и пациенток с акушерскими осложнениями (Miyakis S. et al., 2006).

Антипротромбиновые антитела (аПТa) — это гетерогенная группа, включающая антитела против протромбина (аПТ) и антитела против фосфатидилсерин-протромбинового комплекса (аФС/ПТ). Имеются данные, что антитела против аФС/ПТ более тесно связаны с АФС и наличием ВА, нежели антитела против одного протромбина. Исходя из вышеприведенного, данные антитела не были включены в Сиднейские критерии. Однако аФС/ПТ антитела продолжают изучаться как кандидаты на попадание в классификацию АФС (Oku K. et al., 2008).

Для подтверждения диагноза АФС в современных критериях рекомендуется определение повышенных уровней как IgG, так и IgM АФА. IgM АФА несколько реже связаны с клиническими проявлениями АФС, нежели IgG АФА (Galli M. et al., 2003). В большом проспективном исследовании аКЛ-, анти- β_2 GPI- и аПТ-антител классов IgG и IgM не выявлено какой-либо значимой связи между антителами IgM-изотипа и тромбозом, даже когда брались для анализа результаты с высокими числовыми значениями (Forastiero R. et al., 2005).

Нами установлено, что у лиц, принимавших участие в ЛПА на ЧАЭС, в основном преобладали IgG АФА. В отношении процентного распределения основных субклассов иммуноглобулинов показано, что АФА IgG отмечались в 51,6% случаев, а IgM — в 41,9% случаев (Чернишов А.В. та співавт., 2006; 2008б).

Недавнее исследование подтвердило, что только меньшинство пациентов с АФС имеют аКЛ- или анти- β_2 GPI-антитела класса IgM, причем у этих пациентов были и другие факторы риска развития тромбоза (Pepco V. et al., 2010). Анти- β_2 GPI-антитела класса IgA

не включены в текущий список диагностических критериев, поскольку их связь с клиническими проявлениями АФС неясна (Kumar S. et al., 2009). Анти- β_2 GPI-антитела класса IgA часто выявляются у определенных этнических групп, например у афроамериканцев (Miyakis S. et al., 2006). Также опубликованы случаи заболевания с исключительной IgA-серопозитивностью и сопутствующими клиническими проявлениями (Kumar S. et al., 2009).

ВА определяют на основе его функциональной активности, состоящей в интерференции с фосфолипидзависимыми этапами в каскаде свертывания. Таким образом выявляют различные АФА. ВА интерферирует с реакциями свертывания посредством более чем одного механизма. Определение АФА проводится согласно пересмотренным критериям, предложенным Научным подкомитетом по стандартизации Международного общества тромбоза, и во многошаговой процедуре, включающей скрининговые, смешивающие и подтверждающие тесты (Brandt J.T. et al., 1995). Определение ВА — важная процедура для диагностики АФС. Положительный тест на ВА находится в четкой связи с тромботическими явлениями и спонтанным абортom. С другой стороны, определение ВА имеет определенные недостатки, а его методология сложна и трудоемка (Devreese K., Hoylaerts M.F., 2009). До настоящего времени нет четких указаний, как проводить и интерпретировать анализ ВА. Научный подкомитет по стандартизации предоставил полезные дополнительные детали и спецификации определения ВА с более четкими указаниями, базирующимися на знаниях и опыте, накопленном за последние несколько десятилетий (Pepco V. et al., 2009).

Определение АФА переводит пациентов с обычными симптомами (например тромбоз) в группу с высоким риском рецидива. Анализы выявления АФА должны быть достаточно чувствительными для решения вопроса о том, что данный пациент имеет АФС. Требуется также высокая специфичность этих анализов для отсеивания ложноположительных результатов.

Несмотря на обновление диагностических критериев, установить диагноз АФС по-прежнему сложно. Некоторые аспекты Сиднейских критериев вызвали дебаты сразу после их принятия. Дальнейшие исследования и усовершенствование стандартизации аналитических процедур с целью выделения только клинически значимых антител могут принести большую пользу.

Список использованной литературы

- Гениевская М.Г., Макацария А.Д. (2000) Антитела к фосфолипидам и невынашивание. Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов, 1: 44–50.
- Омельченко Л.И., Ошлянская Е.А., Чернышов В.П. и соавт. (2009) Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке у детей. Перинатология и педиатрия, 1(37): 99–108.
- Чернишов А.В., Андрейченко С.В., Клепко А.В. (2010) Влияние биостимулятора та іонізуючої

радіації на виробку антифосфоліпідних антитіл. У кн.: XIII Конгрес СФУЛТ, 1–3 жовтня 2010 р., Львів. Львів — Київ — Чикаго, с. 404.

Чернишов А.В., Андрейченко С.В., Талько В.В. та ін. (2008а) Утворення антифосфоліпідних антитіл в залежності від іонізуючого опромінення і вживання відвару *Sideritis Clandestina*. Імунологія та алергологія, 4: 28–32.

Чернишов А.В., Талько В.В., Коваленко О.М. та ін. (2006) Антифосфоліпідні антитіла і показники ліпідного обміну в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддалений період після опромінення. Імунологія та алергологія, 2: 35–38.

Чернишов А.В., Талько В.В., Коваленко О.М., Андрейченко С.В. (2008б) Дискусійні питання виникнення антифосфоліпідного синдрому в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Укр. мед. часопис, 2(64): 144–149 (http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/64/pdf/43_ukr.pdf).

Чернишов П.В., Кісільський В.М. (2010) Посттравматична мікробна екзема у хворого з антифосфоліпідним синдромом. Укр. журн. дерматології, венерології, косметології, 4(39): 39–41.

Чернышов А.В., Андрейченко С.В., Талько В.В. (2011) Патогенетические механизмы развития антифосфолипидного синдрома. Імунологія та алергологія: наука і практика, 4: 26–31.

Abrahams V.M. (2009) Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb. Res.*, 124(5): 521–525.

Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group (2003) Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, 12(7): 530–534.

Blume J.E., Miller C.C. (2006) Antiphospholipid syndrome: a review and update for the dermatologist. *Cutis*, 78(6): 409–415.

Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharer I. (1995) Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb. Haemost.*, 74(4): 1185–1190.

Bugert P., Pabinger I., Stamer K. et al. (2007) The risk for thromboembolic disease in lupus anticoagulant patients due to pathways involving P-selectin and CD154. *Thromb. Haemost.*, 97(4): 573–580.

Castro-Marrero J., Balada E., Vilardell-Tarrés M., Ordi-Ros J. (2009) Genetic risk factors of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.*, 147(3): 289–296.

Chernyshov A., Andreychenko S., Talko V. et al. (2006) Antiphospholipid antibodies and lipoprotein metabolism in Chernobyl clean-up workers in long terms after radiation exposure. In: 1-st Joint Meeting of European National Societies of Immunology; 16-th European Congress of Immunology, Paris, France, p. 158.

Chernyshov A., Andreychenko S., Talko V., Klerko A. (2009) *Sideritis Clandestina* enhanced production of antiphospholipid antibodies in pregnant rats irradiated by gamma radiation. *Eur. J. Immunol.*, 39(Suppl. 1 — Abstracts from the 2nd European Congress of Immunology): Poster Sessions PC19 — Reproductive Immunology, PC19/26, S712 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.200990286/pdf>).

de Laat B., Derksen R.H., de Groot P.G. (2006) High-avidity anti-beta glycoprotein I antibodies highly correlate with thrombosis in contrast to low-avidity anti-beta glycoprotein I antibodies. *J. Thromb. Haemost.*, 4(7): 1619–1621.

de Laat B., Derksen R.H., Urbanus R.T., de Groot P.G. (2005) IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*, 105(4): 1540–1545.

de Laat B., Pengo V., Pabinger I. et al. (2009) The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J. Thromb. Haemost.*, 7(11): 1767–1773.

Devreese K., Hoylaerts M.F. (2009) Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. *Eur. J. Haematol.*, 83(1): 1–16.

Devreese K., Peerlinck K., Hoylaerts M.F. (2010) Thrombotic risk assessment in the antiphospholipid syndrome requires more than the quantification of lupus anticoagulants. *Blood*, 115(4): 870–878.

Forastiero R., Martinuzzo M., Pombo G. et al. (2005) A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 3(6): 1231–1238.

Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. (2003) Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*, 101(5): 1827–1832.

Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S., Krilis S.A. (2007) Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 109(2): 422–430.

Kaul M., Erkan D., Sammaritano L., Lockshin M.D. (2007) Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.*, 66(7): 927–930.

Kumar S., Papalardo E., Sunkureddi P. et al. (2009) Isolated elevation of IgA anti-beta2glycoprotein I antibodies with manifestations of antiphospholipid syndrome: a case series of five patients. *Lupus*, 18(11): 1011–1014.

Male C., Foulon D., Hoogendoorn H. et al. (2005) Predictive value of persistent versus transient antiphospholipid antibody subtypes for the risk of thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*, 106(13): 4152–4158.

Meroni P.L. (2008) Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: an additional example of the mosaic of autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 30(1–2): 99–103.

Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 4(2): 295–306.

Oku K., Atsumi T., Amengual O., Koike T. (2008) Anti-prothrombin antibody testing: detection and clinical utility. *Semin. Thromb. Hemost.*, 34(4): 335–339.

Pengo V., Biasiolo A., Gresele P. et al.; Participating Centres of Italian Federation of Thrombosis Centres (FCSA) (2007) Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J. Thromb. Haemost.*, 5(5): 925–930.

Pengo V., Ruffatti A., Legnani C. et al. (2010) Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 8(2): 237–242.

Pengo V., Tripodi A., Reber G. et al. (2009) Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 7(10): 1737–1740.

Rand J.H. (2003) Antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulants. In: J. Loscalzo, A. Schafer (Eds.) *Thrombosis and hemorrhage* (3rd ed.). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 612.

Robertson V., Greaves M. (2006) Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev.*, 20(4): 201–212.

Sikara M.P., Routsias J.G., Samiotaki M. et al. (2010) β 2 Glycoprotein I (β 2GPI) binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood*, 115(3): 713–723.

Tincani A., Allegri F., Balestrieri G. et al. (2004) Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb. Res.*, 114(5–6): 553–558.

Tincani A., Andreoli L., Chighizola C., Meroni P.L. (2009) The interplay between the an-

tiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 42(4): 257–259.

Urbanus R.T., Derksen R.H., de Groot P.G. (2008) Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.*, 22(2): 93–105.

Uthman I., Godeau B., Taher A., Khamash-ta M. (2008) The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.*, 22(4): 187–194.

Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.*, 42(7): 1309–1311.

Сучасні питання патогенезу та діагностики антифосфоліпідного синдрому (огляд літератури)

А.В. Чернышов, В.В. Талько, С.В. Андрейченко

Резюме. В огляді наведено нові, Сіднейські, критерії клінічної та лабораторної діагностики антифосфоліпідного синдрому (АФС), розглянуто питання діагностичної цінності визначення різних типів і класів антифосфоліпідних антитіл (АФА). Зазначено відмінності Сіднейських критеріїв від раніше прийнятих критеріїв Саппоро. Відзначено можливі концептуальні помилки у діагностичній тактиці виявлення АФА за допомогою лабораторних методів із метою встановлення діагнозу АФС.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, антифосфоліпідні антитіла, Сіднейські критерії.

Contemporary questions of pathogenesis and diagnostics of antiphospholipid syndrome (literature review)

A.V. Chernyshov, V.V. Talko, S.V. Andreychenko

Summary. New Sydney criteria of clinical and laboratory diagnostics of antiphospholipid syndrome are presented in the review, questions of diagnostic value of different types and classes of antiphospholipid antibodies are described. Differences of Sydney criteria in comparison with earlier Sapporo criteria are shown. Possible conceptual errors in diagnostic tactics of measuring of antiphospholipid antibodies by laboratory methods with the aim of putting the diagnosis of antiphospholipid syndrome are mentioned.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, Sydney criteria.

Адрес для переписки:

Чернышов Андрей Викторович
04050, Киев, ул. Мельникова, 53
ГУ «ННЦРМ НАМН Украины»,
лаборатория радиационной биохимии
E-mail: vichernyshov@yandex.ru