

## ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Т. М. Решетняк, С. Г. Раденска-Лоповок, Е. Н. Александрова,  
Л. В. Кондратьева, И. Б. Штивельбанд, А. А. Новиков, Э. С. Мач, Е. Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

### Lung Pathology in Antiphospholipid Syndrome

T. M. Reshetnyak, S. G. Radenska-Lopovok, Ye. N. Aleksandrova,  
L. V. Kondratyeva, I. B. Shtivelband, A. A. Novikov, E. S. Mach, Ye. L. Nasonov

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Функциональные повреждения органов зависят от калибра пораженного сосуда и часто требуют применения методов интенсивной терапии. Наиболее частым проявлением АФС является тромбоз глубоких вен голеней и тромбоэмболии легочных артерий. *Цель:* оценить частоту поражения легких при первичном АФС, вторичном (на фоне СКВ) и катастрофическом АФС и связь между патологией легких и другими клинико-лабораторными проявлениями заболевания. *Материал и методы.* В исследование включены 372 больных, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН с 1990 г., из которых 290 имели СКВ и 82 – ПАФС. Среди больных СКВ 96 из 290 были мужчины и 194 женщины. Возраст больных на момент исследования составлял  $31,2 \pm 11,1$  лет и длительность заболевания  $8,6 \pm 7,2$  лет. Группу больных с ПАФС составляли 20 мужчин и 62 женщины. Средний возраст был  $35,6 \pm 9,9$  лет и длительность заболевания –  $11,9 \pm 8,5$  лет. Тромботические исходы верифицировались только при инструментальном их подтверждении. Легочная патология подтверждалась инструментально, всем больным проводилась рентгенография легких, при необходимости скintiграфия и компьютерная томография легких. *Результаты.* Поражение легких, связанное с патологией сосудов, было выявлено у 28% (105 из 372) обследованных больных. Преобладало число больных с ТЭЛА и последующим развитием инфаркта легких, которая имела место у 96 из 105 (91%) больных с сосудистой патологией легких. Легочная микроангиопатия была выявлена при аутопсии у 12 больных и у 7 из них она сочеталась с очаговой пневмонией, у 5 – с пневмонитом и экссудативным плевритом. Геморрагический альвеолит, выявленный на аутопсии, в сочетании с окклюзиями артериол легких – у 3 больных, при жизни у них диагностировалась тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Тромбоз ствола легочной артерии определялся у 2 больных, оба пациента умерли из-за легочной недостаточности. Все 105 больных с сосудистой легочной патологией имели в крови серологические маркеры АФС. Сочетание повышенных уровней аКЛ и ВА отмечено в 61% случаев, тогда как в группе больных без сосудистой легочной патологии – в 28,5% (OR=3,92; [2,38–6,48]). Частота сосудистой патологии легких возрастала при наличии в крови обоих изоформ аКЛ (IgG; IgM). Число больных позитивных по обоим изотипам аКЛ в первой группе составило 48%, тогда как во второй – 19,5% (OR=3,76; [2,24–6,31]). *Заключение.* более одной четверти больных СКВ и ПАФС имеют патологию сосудов легких. Спектр легочной сосудистой патологии СКВ широк и варьирует от тромбоза ствола легочной артерии до окклюзивного поражения сосудов микроциркуляторного русла легких и ассоциируется с аФЛ.

Functional lesions of organs depend on the size of a diseased vessel and frequently require the use of intensive therapy methods. The commonest manifestation of antiphospholipid syndrome (APS) is deep vein thrombosis of the leg and pulmonary thromboembolism (PTE). *Objective:* to estimate the frequency of lung lesions in primary APS (PAPS), secondary (in the presence of systemic lupus erythematosus (SLE)) and catastrophic APS and to assess a relationship between lung pathology and other clinical and laboratory manifestations of the disease. *Subjects and methods.* The study covered 372 patients followed up at the Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, since 1990, of whom 290 and 82 patients had SLE and PAPS, respectively. Among the 290 patients with SLE, there were 96 males and 194 females. At the moment of the study, the patients' age was  $31.2 \pm 11.1$  years and the duration of the disease was  $8.6 \pm 7.2$  years. The group of patients with PAPS comprised 20 males and 62 females. Their mean age was  $35.6 \pm 9.9$  years and the duration of the disease was  $11.9 \pm 8.5$  years. Thrombotic events were verified only by instrumental studies. Lung pathology was instrumentally confirmed; all the patients underwent lung X-ray study, if required, scintigraphy and computed tomography. *Results.* Lung lesion associated with the pathology of vessels was revealed in 28% of the examined patients (105/372). There were prevalent patients with PTE, followed by the development of lung infarcts, which was present in 96 (91%) of the 105 patients with pulmonary vascular pathology. Autopsy revealed pulmonary microangiopathy in 12 patients, which was concurrent with focal pneumonia in 7 of them, with pneumonitis and exudative pleuritis in 5. Hemorrhagic alveolitis detected at autopsy in combination with occlusions of the pulmonary arterioles was in 3 patients who had been diagnosed as having thromboembolism of small branches of the pulmonary artery. Thrombosis of the pulmonary arterial trunk was detectable in 2 patients, both patients died from respiratory failure. All 105 patients with pulmonary vascular pathology had blood serological markers of APS. There was a combination of elevated levels of aKl and VA in 61% of cases and in 28.5% in the group of patients without pulmonary vascular pathology (OR = 3.92; [2.38-6.48]). The rate of vascular lung pathology increased in the presence of both blood aKl isotopes (IgG and IgM). The number of patients position in both aKl isotopes was 48% whereas in Group 2, that was 19.5% (OR = 3.76; [2.24-6.31]). *Conclusion.* More than a fourth of the patients with SLE and PAPS have pulmonary vascular pathology. The spectrum of pulmonary vascular diseases in SLE is broad and varies from thrombosis of the pulmonary arterial trunk to occlusive vascular lesion of the microcirculatory bed of the lung, and it is associated with aFL.

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к системным приобретенным аутоиммунным («гипокоагуляционным») тромбофилиям, которые характеризуются повышенным свертыванием крови. Симптомокомплекс, проявляющийся рецидивирующими тромбозами (артериальными или венозными), синдромом потери плода (более двух случаев потери плода) и часто умеренной тромбоцитопенией (до 100 000 в мм<sup>3</sup>) при наличии в крови антифосфолипидных антител (аФЛ) получил название АФС [1, 2, 3]. Дискуссии, связанные по поводу терминологии данного симптомокомплекса, привели к существованию различных названий — это первоначально предложенное — антикардиолипидный синдром. Выявление при этом симптомокомплексе антител к плазменным белкам или факторам свертывания крови в 1990 г. послужило поводом для предложения еще одного названия — антифосфолипид/кофакторного синдрома, а в 1994 г. на VI Международном Симпозиуме по аФЛ было предложено называть АФС синдромом Hughes, по имени английского ревматолога, впервые описавшего этот синдром и внесшего наибольший вклад в разработку этой проблемы [3, 4, 5, 6].

С момента описания АФС и по настоящее время разработка диагностических критериев симптомокомплекса сохраняет свою актуальность. Последние были приняты в 1999 г. в японском городе Саппоро, которые продолжают обсуждаться (табл. 1) [7].

Первоначально АФС описан при системной красной волчанке, позже — при других аутоиммунных, неопластических, реже при инфекционных за-

болеваниях [5]. В подобных случаях АФС верифицируется как вторичный. Отсутствие признаков какого-либо заболевания при наличии симптомокомплекса и серологических маркеров в крови делает правомочным диагноз первичного АФС (ПАФС) [5]. Несмотря на такое разделение, существование ПАФС, как нозологической самостоятельной единицы, продолжает оспариваться [8, 9].

Верификация ПАФС сложна, необходимо исключить целый ряд других тромбофилий — приобретенных и врожденных, которые по своему клиническому проявлению схожи. Кроме того, диагноз ПАФС правомочен при наблюдении не менее 5 лет с момента выявления первого признака заболевания. Возможна не только трансформация первичного варианта АФС во вторичный, но и начало аутоиммунного заболевания (чаще системная красная волчанка — СКВ) с тромбоцитопенией, тромбозов или синдрома потери плода.

Среди вариантов АФС выделен катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), как особый вариант АФС, требующий интенсивного, немедленного лечения [10]. Синонимами данного состояния являются «devasting syndrome — опустошительный синдром», «devasting noninflammatory vasculopathy — опустошительная невоспалительная васкулопатия», «acute disseminated coagulopathy vasculopathy — острая диссеминированная коагулопатия-васкулопатия», ассоциированные с антифосфолипидными антителами [11, 12, 13, 14]. Хотя КАФС отмечается менее чем у 1% больных АФС, обычно эти больные имеют состоя-

Таблица 1

## Саппоровские диагностические критерии АФС [7]

<p><b>Клинические критерии:</b></p> <p><b>1. Сосудистый тромбоз</b> Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.</p> <p><b>2. Патология беременности</b> а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или; б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или; в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 недель гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).</p> <p><b>Лабораторные критерии:</b></p> <p><b>1. Антикардиолипидные антитела (аКЛ) IgG и/или IgM</b> изотип в крови, представленные в средних или высоких уровнях, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 6 недель, определяемые стандартным иммуноферментным методом для β<sub>2</sub>-ГП I зависимых аКЛ.</p> <p><b>2. Волчаночный антикоагулянт (ВА) в плазме</b>, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 6 недель, определяемый согласно руководства Международного Общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам) следующими этапами: а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время; б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой; в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов; г) исключение других коагулопатий, как, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина.</p>
--

**Примечание.** Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия.

**Предварительные диагностические критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома [14]****Признаки:**

1. Очевидность вовлечения трех или более органов, систем и/или тканей.\*
2. Развитие полиорганных проявлений одновременно или в период менее недели.
3. Подтверждение морфологически окклюзии сосудов, по крайней мере, одного органа или ткани.\*\*
4. Серологическое подтверждение наличия антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта или антикардиолипидных антител).\*\*\*

**Определенный катастрофический АФС**

- Наличие всех 4-х признаков.

**Вероятный катастрофический АФС**

- Все 4 признака, однако, вовлечены только 2 органа, системы и/или ткани.
- Все 4 признака, за исключением отсутствия серологического исследования, по крайней мере, 6 недель тому назад из-за смерти больного, который никогда не исследован на наличие в крови аФЛ до развития КАФС.
- 1, 2 и 4 признака.
- 1, 3 и 4 признака и развитие третьего случая тромбоза за период более недели, но менее месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию.

**Примечание.** \* — обычно клиническая очевидность окклюзии сосудов подтверждается инструментально, когда это возможно. Вовлечение почек определяется повышением уровня креатинина крови на 50%, артериальная гипертензия (>180/100 мм рт. ст. и/или протеинурия более 0,5 г/сут; \*\* — морфологическое подтверждение наличия тромба мелких сосудов может быть представлено изредка наряду с существованием признаков васкулита; \*\*\* — если у больного ранее не верифицировался АФС, лабораторное подтверждение должно быть представлено наличием аФЛ в двух случаях исследования с промежутком времени не менее 6 недель (не обязательно во время тромбоза).

ния, угрожающие жизни, которые требуют проведения реанимационных мероприятий.

Больные КАФС имеют общие клинико-морфологические признаки [14]. Это — клинические признаки полиорганного вовлечения (трех и более органов); морфологические признаки окклюзий многих органов; серологические маркеры в крови, часто в высоких уровнях, однако, при определении этих маркеров во время тромбозов негативные результаты могут быть связаны с потреблением этих антител [15].

Диагностические критерии КАФС предложены на X Международном Конгрессе по антифосфолипидным антителам (табл. 2), тем не менее, они продолжают обсуждаться, так как смертность при КАФС, несмотря на терапевтические мероприятия, отмечается в 50% случаев.

АФС вышел за рамки ревматологии и переключается почти со всеми медицинскими дисциплинами: акушерство и гинекология, кардиология, пульмонология, неврология, гематология, хирургия, онкологические и инфекционные заболевания и, естественно, реаниматология. Функциональные повреждения органов зависят от калибра пораженного сосуда и часто требуют применения методов интенсивной терапии. Наиболее частым проявлением АФС является тромбоз глубоких вен голени и тромбоэмболии легочных артерий. Кроме тромбоэмболии легочной артерии описан целый ряд клинических проявлений поражения дыхательной системы при АФС [16]:

- тромбоэмболия легочных сосудов и инфаркт легкого,
- легочная гипертензия,
- тромбоз легочной артерии,
- легочная микроангиопатия,

- острый респираторный дистресс-синдром взрослых,

- геморрагический альвеолит; другие легочные проявления:

- фиброзирующий альвеолит,
- послеродовой синдром.

Цель настоящей работы — оценить частоту поражения легких при первичном АФС, вторичном (на фоне СКВ) и катастрофическом АФС и связь между патологией легких и другими клинико-лабораторными проявлениями заболевания.

**Материалы и методы**

В исследование включены 372 больных, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН с 1990 г., из которых 290 имели СКВ и 82 — ПАФС. Диагноз СКВ основывался на диагностических критериях Американской Коллегии Ревматологов (АКР), пересмотра 1982 года [17]. АФС верифицировался согласно последним Международным диагностическим критериям [7].

Среди 290 больных СКВ 96 были мужчины и 194 женщины. Возраст больных на момент исследования составлял  $31,2 \pm 11,1$  лет, а длительность заболевания  $8,6 \pm 7,2$  лет.

Группу больных с ПАФС составляли 20 мужчин и 62 женщины. Средний возраст был  $35,6 \pm 9,9$  лет с длительностью заболевания —  $11,9 \pm 8,5$  лет.

Тромботические исходы верифицировались только при инструментальном их подтверждении. Активность СКВ оценивалась по В. А. Насоновой [14] и балльной шкале SLEDAI-1 [15].

При оценке легочных проявлений учитывались клинические проявления, а также инструментально подтверждались признаки поражения легких; всем больным проводилась рентгенография легких, при необходимости скинтиграфия и компьютерная томография легких. Критерии вовлечения системы органов дыхания были следующие:

**Одышка в покое** — субъективные ощущения затруднения или дискомфорта при дыхании в покое, которые обычно приводят к учащению дыхания.

**Одышка при движениях** — субъективные ощущения затруднения или дискомфорта при дыхании после нормальной физической нагрузки.

Признаки ассоциированные с аФЛ в исследованных группах больных

Признаки (n/%)	СКВ без АФС (n=165)		СКВ+АФС (n=125)		ПАФС (n=82)	
	n	%	n	%	n	%
Тромбозы	9	5	108	86	67	82
Артериальные	—	—	24	19	5	6
Венозные	8	5	48	38**	13	16
Артериальные+венозные	1	0,6	22	18**	49	60
Синдром потери плода*	2/34	6%	49/75	65%	32/40	80%
Тромбоцитопения	20	12	69	55**	29	35
Сетчатое ливедо	28	17	66	53	44	54
Пороки сердца	2	1,2	24	19**	24	29
Хореоформные гиперкинезы	5	3	17	15	16	19
Эпилепсия	7	4	32	24	16	19
Поперечный миелит	1	0,6	6	4,8	1	1,2
Мигрень	22	13	98	78	69	84
Асептические некрозы костей	4	2	15	10	4	5

**Примечание.** \* — синдром потери плода: в числителе — число женщин, имевших случаи потери плода; в знаменателе — число женщин, имевших беременности на фоне заболевания; процент женщин с потерями плода. \*\* —  $p < 0,05$  по  $\chi^2$  по сравнению с ПАФС.

**Пневмонит** — наличие единичного или множественных очагов затемнений в легких, выявленных рентгенологическим исследованием и не обусловленных каким-либо инфекционным процессом.

**Интерстициальные изменения** — утолщение интерстиция легких вследствие интерстициального пневмонита или развития фиброза.

**Плевроперикардиальные боли** — локализованная острая или тупая боль в грудной клетке, усиливающаяся при дыхании, в случае вовлечения плевральной оболочки.

**Шум трения плевры** — двухфазный звук трения плевры, выслушиваемый над поверхностью легких при дыхании. Возможно пальпаторное определение двухфазной вибрации.

**Плеврит** — наличие жидкости в плевральной полости. Выпот может быть как свободным, так и заключенным между плевральными спайками. Выпот считается воспалительным при наличии белка более чем 3 г% и лейкоцитов более 1 000/мм<sup>3</sup>. Для СКВ характер выпотной жидкости без признаков воспаления.

Всем больным определяли аКЛ и ВА. Определение аКЛ проводилось иммуноферментным методом согласно методике описанной ранее [18]. Позитивными считались уровни, превышавшие 23 GPL — для IgG-аКЛ и 26 MPL — для IgM-аКЛ. Оценка результатов исследования аКЛ по уровням позитивности проводилась согласно рекомендациям Международного Комитета по стандартизации аКЛ: низкопозитивные уровни до 50 GPL или MPL, умеренно позитивные от 50 до 80 и высокопозитивные уровни, превышавшие 80 GPL или MPL.

Исследование волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось вручную с помощью фосфолипидзависимых тестов свертывания крови в плазме бедной тромбоцитами, все образцы исследовались в дубликate. Были использованы наборы «Ренам». Тесты свертывания с ядами проводились с использованием яда гадюки Рассела «Sigma». Наличие ВА определялось согласно рекомендациям комитета по стандартизации ВА [19] и З. С. Баркагана и соавт. [20].

Морфологические изменения в легких изучали на материале 22 секционных случаев. Применены гистологические и гистохимические методы исследования.

**Статистика.** Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 5,5. Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Статистическая значимость показателей была определена как  $p < 0,05$ . При сравнении двух независимых групп по количественному признаку использовались критерии Манна-Уитни, Вальда-Фольфовица; при анализе двух зависимых групп — критерий знаков. Качественные показатели в 2-х несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности

2x2 с помощью теста  $\chi^2$ , при количестве наблюдений менее 5 применялся точный критерий Фишера. Взаимосвязь между количественными признаками оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену (R). Odds ratio (OR) и 95% доверительный интервал (confidence interval) развития тромбозов (OR ...[95%CI...]) оценивался в программе Epiinfo.

## Результаты

АФС выявлялся у 43% больных СКВ (у 125 из 290). Группы больных с СКВ с и без АФС, а также с ПАФС были сопоставимы по возрасту в момент заболевания, однако больные с АФС были старше в момент включения в исследование и имели большую длительность заболевания.

Частота тромботических осложнений и другие проявления АФС в группах исследования представлены в табл. 3. Число больных с тромбозами преобладало в группах больных АФС, независимо от его варианта. В то же время, при вторичном АФС значительно чаще регистрировались тромбозы только венозной локализации, тогда как при ПАФС — артериальные и венозные.

*Частота сосудистой легочной патологии при АФС.* Поражение легких, связанное с патологией сосудов, было выявлено у 28% (105 из 372) обследованных больных. Характеристика больных с сосудистой легочной патологией и без нее приведена в табл.4. Преобладало число больных с ТЭЛА и последующим развитием инфаркта легких, которое имело место у 96 из 105 (91%) больных с сосудистой патологией легких. Легочная микроангиопатия была выявлена при аутопсии у 12 больных и у 7 из них она сочеталась с очаговой пневмонией, у 5 — с пневмонитом и экссудативным плевритом. Геморрагический альвеолит, выявленный на аутопсии, в сочетании с окклюзиями артериол легких — у 3 больных, при жизни у них диагностировалась тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Тромбоз ствола легочной артерии определялся у 2 больных, оба пациента умер-

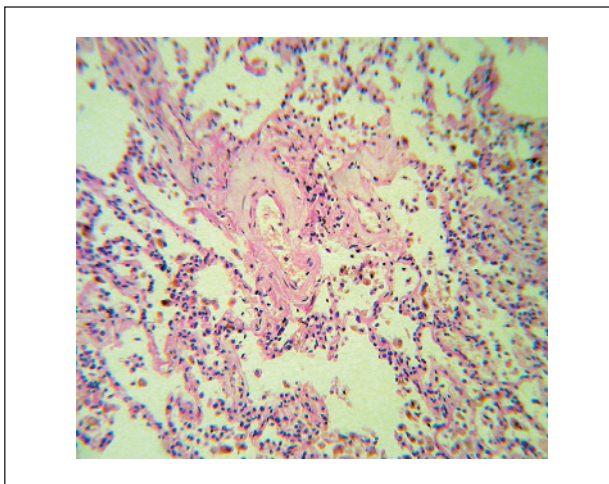


Рис. 1. Отек и гиалиноз артерии и вены. Гемосидероз легкого. Окр. Гематоксилином и эозином. X 150.

ли из-за легочной недостаточности. Результаты аутопсии у 1 из них (у второй вскрытие не проводилось) подтвердили тромбоз ствола легочной артерии с легочной микроангиопатией. Патология легких характеризовалась выраженным диффузным пневмосклерозом, фибриноидным набуханием стенок отдельных мелких артерий и небольшой лимфоцитарной инфильтрацией (рис. 1, 2). Альвеолы были заполнены отечной жидкостью и слущенным эпителием, макрофагами, в том числе, сидерофагами и эритроцитами (рис. 2, 3). Кроме того, у обеих выявлялась картина мелкоочаговой пневмонии. Отмечался тромбоз отдельных сосудов (рис. 3), а также участки дисателектазов. Плевра была резко утолщена, склерозирована, с распространенными фиброзными спайками.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) взрослых был у 5 больных, у всех выявлялась сопутствующая инфекционная пневмония и у троих волчаночный пневмонит. Развитие ОРДС у всех отмечалось при катастрофическом варианте АФС.

Фиброзирующий альвеолит был причиной развития выраженной легочной гипертензии у 2 больных с первичным АФС. У обеих больных были и другие проявления АФС, у одной из них 3 случая потери плода в анамнезе и у другой инфаркт миокарда в 26 лет на фоне высоких уровней аФЛ.

Легочная гипертензия различной степени определялась у 68 из 105 (64%) больных: I-я степень — у 42; II-я — у 18 и III-я — у 8. Только у двоих больных с высокими уровнями аФЛ легочная гипертензия не ассоциировалась с тромбоэмболиями в легочную артерию.

*Сосудистая легочная патология и аФЛ.* Сосудистая легочная патология ассоциировалась с наличием АФС. Как видно из табл. 4, 76% из 105 пациентов имели вторичный АФС и 23% — первичный АФС. Анализ позитивности по аФЛ подтвердил факт связи аФЛ с легочной патологией.

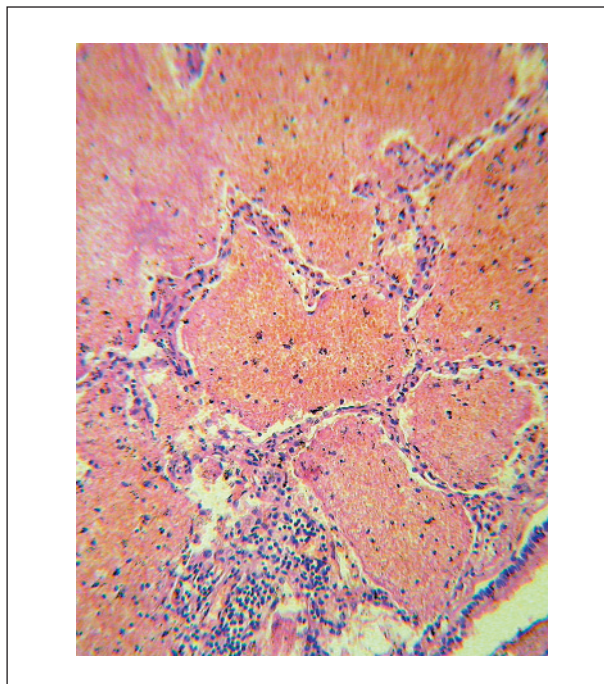


Рис. 2. Отек и кровоизлияние в легком. Лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окр. Гематоксилином и эозином. X 150.

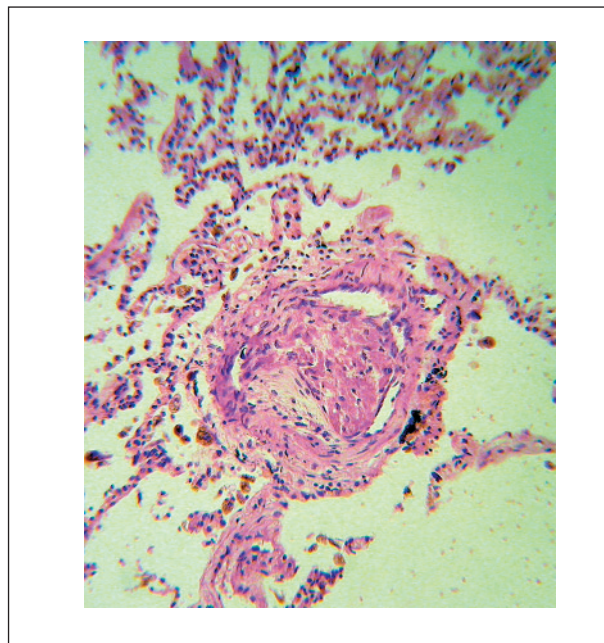


Рис. 3. Организованный обтурирующий тромб в артерии легкого. Пневмосклероз. Сидерофаги в просвете альвеол. Окр. Гематоксилином и эозином. X 150.

Все 105 больных с сосудистой легочной патологией имели в крови серологические маркеры АФС. Сочетание повышенных уровней аКЛ и ВА отмечено в 61% случаев, тогда как в группе больных без сосудистой легочной патологии — в 28,5% (OR=3,92; [2,38–6,48]). Частота сосудистой патологии легких возрастала при наличии в крови обоих изотипов аКЛ (IgG; IgM). Число больных позитивных по обоим изотипам аКЛ в первой группе составило 48%, тогда как во второй —

Таблица 4

## Характеристика больных в зависимости от легочной патологии у больных СКВ и АФС

Показатели	Группа больных		Группа больных	
	с легочной патологией (n=105)		без легочной патологии (n=267)	
	n	%	n	%
Диагноз (n):				
СКВ	1	0,9	164	61
СКВ+АФС	80	76	45	17
ПАФС	24	22,8	58	22
Возраст: (годы) M±σ				
В момент включения в исследование	34,8±10,0*		30,8±10,0	
Длительность заболевания	11,3±8,2*		8,2±7,0	
Исходы:				
живы	82	78	261	98
умерли	33	31	6	2
Тромбозы:				
артериальные	8	7,6	5	1,9
венозные	30	29	48	18
артериальные+венозные	62	59	39	15
без тромбозов	5	4,8	175	65
Дебют заболевания:				
с признаками АФС	62	59	89	33
с признаками СКВ	32	30,5	163	61
с тромбоцитопенией	11	10,5	15	5,6
Позитивные по аФЛ*				
IgG-аКЛ +	105		130	49
IgM-аКЛ+	27	26	44	16,5
IgG-аКЛ + IgM-аКЛ+	14	13	34	12,7
ВА+	50	48	52	19,5
ВА+аКЛ	14	13	7	2,6
Негативные по аФЛ	64	61	76	28,5
Другие легочные проявления	—		137	51
Пневмония	36	34	12	4,5
Пневмонит	38	36	11	4,1
Плеврит	70	70	134	50

**Примечание.** \* — позитивные по аФЛ включали число больных с положительными тестами ВА или любого из изотипов по аКЛ, негативные отрицательные по любому тесту на аФЛ.

19,5% (OR=3,76; [2,24–6,31]). Уровень IgG-аКЛ в группе больных с сосудистой легочной патологией был достоверно выше по сравнению с уровнями у больных без подобных изменений легких (53,8±12,4 GPL против 23,3±24,7 GPL;  $p=0,03$ ).

Связь между иммунологическими нарушениями СКВ, активностью заболевания и наличием сосудистой легочной патологии не выявлена. В то же время, больные с легочной сосудистой патологией достоверно чаще имели тромбозы как артериальные, так и венозные другой (не легочной) локализации. Артериальные и венозные тромбозы в первой группе больных регистрировались у 59% (у 62 из 105) больных, тогда как во второй группе — у 15% (OR=2,57; [1,84–3,47]) (табл. 4).

*Дебют заболевания и сосудистая легочная патология.* При анализе дебюта заболевания оценивалось начало заболевания с признаками СКВ, с проявлениями АФС и отдельно появлением тромбоцитопении в начале заболевания. Дебют заболевания с признаками АФС и тромбоцитопенией отмечался достоверно чаще в группе больных с сосудистой легочной патологией — у 59% против 33% (табл. 4). У 18 из 62 (29%) больных с сосудистой патологией легких первым проявлени-

ем болезни были флеботромбозы глубоких вен голени с развитием через короткий промежуток времени ТЭЛА, что было причиной госпитализации их в реанимационное отделение. У трех женщин с ПАФС и высокими уровнями аФЛ, через 2 суток после родов (при отсутствии тромбозов в анамнезе) появилась одышка в покое, кровохарканье, лихорадка, была заподозрена инфарктная пневмония. На рентгенограммах были выявлены пятнистые инфильтраты, экссудативный плеврит. Состояние было стабилизировано после введения высоких доз метилпреднизолона.

*Катастрофический АФС и сосудистая легочная патология.* За период наблюдения, составивший 9,4±4,2 года, 33 (23 женщины и 10 мужчин) из 125 больных СКВ+АФС перенесли КАФС, из которых 8 выжили и 25 умерли. Аутопсия была проведена у 12 из 25 умерших больных. Нефрит, как проявление высокой активности СКВ, выявлялся у 11 из 33 больных СКВ, перенесших КАФС, при этом нефротический синдром отмечался в 1 случае и развитие хронической почечной недостаточности также у одной больной. Следует отметить, что в терминальной стадии повышение креатинина от 140 до 640 мкмоль/л имело место у 28 из

33 больных СКВ+АФС. Тромботические осложнения в анамнезе регистрировались у всех 33 больных СКВ. Среди артериальных локализаций преобладающими были тромбозы церебральных артерий, у 6 из 33 больных они регистрировались в анамнезе и у 21 (64%) — во время развития КАФС. Тромбоэмболии в систему легочной артерии были в анамнезе у 4 из 33 больных и у 17 (51%) отмечалось поражение легких во время КАФС. На аутопсии отмечались тромбозы артерий легких мелкого калибра в стадии организации и реканализации, а также с эксцентрической окклюзией артериол на фоне полнокровия легочной ткани и геморрагий альвеол, альтерацией эндотелия артериол. Окклюзии других артерий были единичными.

Катастрофический вариант АФС был у 10 из 76 больных ПАФС, 7 из них умерли. У больных КАФС чаще развивался инсульт ( $n=8$ ), ТЭЛА ( $n=6$ ), инфаркт миокарда ( $n=4$ ), окклюзии сосудов брюшной полости ( $n=4$ ) и сопутствующая тромбоцитопения ( $n=2$ ).

На аутопсии у всех больных, кроме тромбоза других органов, выявлялась сосудистая легочная патология, проявляющаяся полнокровием, кровоизлиянием в легочную ткань, выявлялись артериолы с организацией и реканализацией тромбов.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) при КАФС, на основании выявления высоких уровней (больше 10 мкг/л) продуктов деградации фибриногена (ПДФ), выявлялись у 6 больных СКВ+АФС и у 2 больных ПАФС. Повышение уровня ПДФ отмечалось у 4 из них при обследовании за 6 месяцев до развития КАФС. Высокие уровни растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), у больных без КАФС ассоциировались с активностью СКВ и чаще выявлялись у больных без сосудистой легочной патологии. Эти маркеры ДВС-синдрома в первой группе отмечались у 9 больных, тогда как во второй — у 32 ( $p<0,05$ ).

Были проанализированы сопутствующие факторы, которые могли инициировать развитие КАФС. При СКВ и АФС это были следующие: начало менопаузы ( $n=2$ ), инфекция ( $n=12$ ), среди которых чаще была пневмония ( $n=7$ ), острое респираторное заболевание ( $n=3$ ), пищевая токсикоинфекция ( $n=1$ ), абсцесс ( $n=1$ ). У 13 пациентов триггерный фактор неизвестен. Хирургические вмешательства, среди которых удаление зуба, кесарево сечение у больной с тромбоцитопенией и длительным безводным периодом, а также введение контраста при ангиографии, были провоцирующими факторами развития тромбозов. Сопутствующая онкологическая патология была выявлена у одной больной и у одного пациента — травма (автомобильная катастрофа) послужила провоцирующим фактором развития КАФС.

У 3 больных ПАФС инфекция (у 2 — пневмония, у 1 — абсцесс) была провоцирующим фактором развития КАФС и у 7 — эти факторы не выявлялись.

Таким образом, инфекция при КАФС имела место у 40% умерших больных и у 18% выживших пациентов. И хотя имелась тенденция более частого выявления инфекции у тех, у кого исход КАФС был смертельным [у 13 из 32 (25 — с СКВ+АФС и 7 — с ПАФС) умерших] по сравнению с выжившими больными (у 2 из 11), однако статистической связи с этим провоцирующим фактором не получено.

Было проанализировано сочетание другой легочной патологии СКВ (плеврита, пневмонита) с сосудистым поражением легких, а также их сочетание с бактериальными пневмониями. Как видно из табл. 4, достоверно чаще пневмонит и пневмонии выявлялись у больных первой группы, тогда как плевриты имели место в группе больных без сосудистой легочной патологии.

## Обсуждение

Тромбообразование остается главной проблемой сосудистой патологии. Широкое внедрение иммунологических исследований в клиническую практику способствовало расширению представлений о роли иммунопатологических процессов в развитии заболеваний человека, способствуя выделению приобретенной аутоиммунной тромбофилии [1, 2, 3, 4].

В рамках этой проблемы в последние годы особое внимание уделяется исследованию большой группы гетерогенной популяции органоспецифических аутоантител, реагирующих с антигенными детерминантами отрицательно заряженных, реже нейтральных фосфолипидов и/или фосфолипидсвязывающими белками крови, составляющих группу аФЛ.

По современным представлениям взаимодействие аФЛ с фосфолипидами является сложным феноменом, в реализации которого важную роль играют т. н. ко-факторы — это плазменные белки крови, некоторые свертывающие факторы крови и т. д. В настоящее время принято, что аутоиммунные аФЛ направлены против различных плазменных фосфолипидсвязывающих белков, которые, в конечном счете, связывают фосфолипиды на поверхности мембран клеток и только эти антитела обладают антикоагулянтной активностью [21, 22, 23]. Протромбин (II фактор свертывания крови) и плазменный белок —  $\beta_2$ -гликопротеин I ( $\beta_2$ ГП I) — два основных белка крови, выступающих антигенной мишенью аФЛ. В тоже время описываются другие фосфолипидсвязывающие белки крови такие, как протеины С и S (естественные антикоагулянты крови), высоко-

и низкомолекулярные кининогены, фактор свертывания крови XI, аннексин V и фактор Н комплемента. В настоящее время антитела к  $\beta_2$ -ГП обнаружены в сыворотках больных АФС очень многими исследователями, в то время как в сыворотках больных с инфекциями, присутствуют антитела, реагирующие с кардиолипином, но не анти- $\beta_2$ -ГП [24].

Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркты легких являются наиболее частыми легочными проявлениями АФС и могут быть в дебюте заболевания. Более четверти обследованных нами пациентов имели сосудистую легочную патологию. Дебют заболевания с какого-либо признака АФС выявлялся у 59% больных с сосудистой патологией легких и у 33% — без нее. При этом у 29% больных с сосудистой патологией легких в начале заболевания диагностировались флелотромбозы и тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Сосуды различных калибров могут вовлекаться при АФС. Описаны тромбозы дуги аорты, бедренной, подвздошной артерий, так же как тромбозы нижней и верхней полой вен [33]. Среди наших больных тромбоз ствола легочной артерии был у двух больных, который оказался фатальным. В литературе описано шесть больных с АФС, перенесших тромбоз ствола легочной артерии [25]. У пяти из них была проведена тромбэктомия, успешный исход был отмечен у четырех. Однако, несмотря на подобные благоприятные исходы, эти пациенты должны длительное время, а, возможно, и пожизненно, принимать антикоагулянты.

Результаты нашего исследования соответствуют данным литературы, что рецидивирующие тромбофлебиты глубоких вен голеней сопровождаются тромбоэмболиями ветвей легочной артерии и развитием инфаркта легкого у одной трети больных АФС [25]. Повторные ТЭЛА наиболее частые причины легочной гипертензии при АФС. Впервые связь между легочной гипертензией и наличием в крови аФЛ отмечена в 1983 г., в последующем подобный факт был выявлен не только при СКВ, но и при ПАФС. Частота выявления аФЛ при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии по данным различных авторов колеблется от 10 до 20% [26, 27]. В нашем исследовании 64% больных имели легочную гипертензию, и у 8 пациентов она была выраженной.

Имеются в литературе описания случаев «первичной» (нетромбоэмболической) легочной гипертензии при АФС [28, 29]. Подобные случаи отмечены и нами у двух больных высокопозитивных по аФЛ. Роль антител в развитии легочной гипертензии обсуждается. Некоторые иммунологические нарушения (наличие в крови антиядерных антител) были отмечены примерно у одной трети больных идиопатической легочной гипер-

тензии [30]. Механизм развития этих осложнений может быть связан с активацией тромбоцитов, а также взаимодействием между аФЛ и эндотелиальными клетками в легочных сосудах, приводя к ремоделированию сосудов или включению эндотелина-1, пептида, стимулирующего пролиферацию мышечных клеток сосудов и индуцирующего вазоконстрикцию [25].

Лечение антикоагулянтами остается основным видом терапии этих больных для профилактики новых эпизодов ТЭЛА. Больным с рецидивами ТЭЛА показано хирургическое лечение: тромбэктомия с постановкой фильтра в нижнюю полую вену. Для улучшения периферического кровообращения показаны блокаторы кальциевых каналов, хотя чувствительны к подобным препаратам только одна треть пациентов [31]. Описаны случаи продолжительной внутривенной инфузии простаглицина и его аналогов с помощью помпы [32]. И, тем не менее, исходы у большинства больных АФС с легочной гипертензией остаются фатальными.

Наличие тромботической микроангиопатии легких, как причина легочной гипертензии при отсутствии признаков ТЭЛА, нашло подтверждение у ряда больных АФС [34]. Тромботическая микроангиопатия легких часто не диагностируется или приписывается пневмониям инфекционной этиологии, как у взрослых, так и в педиатрической практике [35]. Приведены описания шести больных АФС с распространенной тромбоангиопатией мелких легочных артерий и капилляров [36, 37, 38]. У трёх из них, результаты биопсии легких выявили изолированные микротромбы без признаков капилляритов и без геморрагий альвеол, и, у оставшихся трёх с клиникой острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, выявлялись капилляриты с геморрагическим альвеолитом. Подобная картина выявлена нами у больных с развившимся КАФС.

ОРДС — редкое проявление при СКВ и АФС, развивается остро и требует не только перевода на искусственную вентиляцию легких, но и применение высоких доз глюкокортикоидов. На рентгенограммах выявляются пятнистые, билатеральные инфильтраты, иногда сопровождающиеся экссудативным плевритом. А. Р. Adonopoulos [39], проанализировав 46 смертельных случаев с СКВ, обнаружил у 7 респираторный дистресс-синдром взрослых и у 5 из них сопутствующие инфекционные пневмонии. В подобных ситуациях в круг дифференциальных диагнозов больных СКВ должны быть включены, кроме ОРДС, волчаночный пневмонит, геморрагический альвеолит, уремия, застойная кардиомиопатия и лекарственные осложнения. Сегодня описаны 27 больных с ОРДС и АФС, 21 из них имели КАФС со смертельным исходом у 52%, несмотря на терапию ан-



тикоагулянтами, с высокими дозами глюкокортикоидов и иммуносупрессивными препаратами [40]. Механизм развития ОРДС при АФС остается неясным. Одно из объяснений сводится к острому нарастанию гидростатического давления окклюзивными эмболами, при отсутствии признаков воспаления, которое может вызывать экссудацию жидкости из кровеносных сосудов в легочную паренхиму [41]. Другой путь возникновения ОРДС связан с повреждением легочных сосудов микроэмболами и увеличением транспорта белков через легочное микроциркуляторное русло в паренхиму легких [42]. В нашем исследовании у 5 больных имел место ОРДС и ассоциировалось это с КАФС. Кроме адекватной антикоагулянтной терапии при ОРДС показано проведение плазмафереза с внутривенным введением высоких доз глюкокортикоидов и при отсутствии противопоказаний (инфекции) циклофосфана, а также человеческого иммуноглобулина.

Диффузные альвеолярные геморрагии относятся к жизнеугрожающим ситуациям и могут быть как в дебюте АФС, так и в течение заболевания. Гистологические изменения сводятся к выявлению альвеолярных геморрагий с тромбозом микроциркуляторного русла с и без легочных капилляритов [43]. Е. Р. Shwab и соавт. [43], проанализировав все случаи альвеолярных геморрагий и СКВ в клинике университета Пенсильвании с апреля 1986 г. по май 1994 г., обнаружили 8 больных, отвечающих критериям диагноза альвеолярные геморрагии и 6 из них были аФЛ позитивными. Было подчеркнуто, что терапия подобных больных требует внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона (1 грамм в течение 3–5 дней), циклофосфана человеческого иммуноглобулина и плазмафереза [44].

#### Литература

- Harris E. N., Baguley E., Asherson R. A., Hughes G. R. V. Clinical and serological features of the «antiphospholipid syndrome» (APS) [abstract]. Br. J. Rheumatol. 1987; 26: 19.
- Harris E. N. Syndrome of the black swan. Br. J. Rheum. 1987; 26: 324–326.
- Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера; 2004.
- Hughes G. R. V., Harris E. N., Gharavi A. E. The anticardiolipin syndrome. J. Rheumatol. 1986; 13: 486–489.
- Asherson R. A., Cervera R. 'Primary', 'secondary' and other variants of the antiphospholipid syndrome. Lupus 1994; 3: 293–298
- Hughes G. R. V. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet 1993; 342: 341–343.
- Wilson W. A., Gharavi A. E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1309–1311.
- Piette J. C., Wechsler B., Frances C. et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol. 1993; 20: 1802–1804.
- Piette J. C., Wechsler B., Frances C., Godeau P. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: reflection about the relevance of ARA criteria. J. Rheumatol. 1992; 19: 215–222.
- Perez R. E., McClindon J. R., Lie S. T. Primary antiphospholipid syndrome with multiorgan arterial and venous thromboses. J. Rheumatol. 1992; 19: 1289–1292.
- Greisman S. G., Thayasparan R. S., Godwin T. A., Lockshin M. D. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody. Arch. Intern. Med. 1991; 67: 387–395.
- Ingram S. B., Goodnight S. H., Bennet R. M. An unusual syndrome of a devastating noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies. Arthritis Rheum. 1987; 30: 1167–1171.
- Harris E. N., Bos K. An acute disseminated coagulopathy vasculopathy associated with the antiphospholipid syndrome. Arch. Intern. Med. 1991; 151: 231–233.
- Asherson R. A., Cervera R., deGroot P. G., et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003; 12: 530–534.
- Asherson R. A., Cervera R. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a review of pathogenesis, clinical features and treatment. IMAJ. 2000; 2: 268–273.
- Cervera R., Garcia-Carraso M., Asherson R. A. Pulmonary manifestation in the antiphospholipid syndrome. In: The antiphospholipid syndrome / ed. Asherson R. A., Cervera R., Piette J. C., Shoenfeld Y.; N.; Y.; L.; Tokyo: PRC Press Boca Raton; 1996. 161–167.
- Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25: 1271–1277.
- Александрова Е. Н., Насонов Е. Л., Ковалев В. Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. Клинич. ревматология 1995; 4: 35–39
- Brandt J. T., Triplett D. A., Aving B., Scharer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: An update. Thromb. Haemost. 1995; 74: 1185–1190.
- Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО; 1999.

К другим легочным сосудистым проявлениям относятся послеродовый синдром и фиброзирующий альвеолит. Развитие картины поражения легких у трех наших пациенток в послеродовом периоде подобны описаниям случаев, приведенных D. W. Branch и соавт. [45]. Авторы описали развитие у некоторых пациенток после родов лихорадки, плевроперикардиальных болей, одышки с рентгенологическими изменениями в легких: экссудативного плеврита и «пятнистых» инфильтратов. Хотя эти случаи могут быть связаны с развитием микротромбоангиопатии и вероятным КАФС.

Острая сосудистая легочная патология выявляется при КАФС. Ранее нами отмечено преобладание легочной патологии при развитии КАФС у больных с первичным и вторичным АФС [46].

Таким образом, результаты нашего исследования выявили, что чуть более одной четверти больных СКВ и ПАФС имеют патологию сосудов легких. Спектр легочной сосудистой патологии СКВ широк и варьирует от тромбоза ствола легочной артерии до окклюзивного поражения сосудов микроциркуляторного русла легких и ассоциируется с аФЛ. К тому же, тромбозы ветвей легочной артерии, инфаркты легкого, легочная гипертензия могут сопровождаться микроваскулярными тромбозами и альвеолярными геморрагиями с и без капилляритов в легком. Эти нарушения могут иметь место в дебюте заболевания или могут быть частью в формировании так называемого «легочного антифосфолипидного синдрома». Клиницистам необходимо учитывать возможность аФЛ-опосредованного повреждения сосудов легких при осмотре больных с лихорадкой, одышкой и анамнезом тромбозов, а также больных с тромбозами сосудов легких, с легочной гипертензией, которые должны обследоваться на наличие в крови аФЛ.

21. *Tsutsumi A., Matsuura E., Ichikawa K., et al.* Antibodies to beta2-glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1466–1474
22. *Balestrieri G., Tincani A., Spatola L. et al.* Anti b2-glycoprotein I antibodies: a marker of antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1995; 4: 122–130
23. *Le Tonqueze M., Salozhin K., Dueymes M. et al.* Role of beta2-glycoprotein 1 in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells. *Lupus* 1995; 4: 179–186
24. *Roubey R. A.* Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1444–1454
25. *Espinosa G., Cervera R., Font J. et al.* Cardiac and pulmonary manifestations in the antiphospholipid syndrome. The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis. / ed. R. A. Asherson, R. Cervera, J.-C. Piette. Y. Shoenfeld: Elsevier Science; 2002.
26. *Jamieson S. W., Auger W. R., Fedulo P. F.* Experience and results with 150 pulmonary thrombectomy operations over a 29-month period. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1993; 106: 116–127.
27. *Sandoval J., Amigo M. C., Barragan R. et al.* Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 772–775.
28. *Luchi M. E., Asherson R. A., Lahita R. G.* Primary idiopathic pulmonary hypertension complicated by arterial thrombosis. Association with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 700–705.
29. *Dela Mata J., Comez-Sanchez M. A., Aranzana M., Gomez-Reino J. J.* Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1528–1533.
30. *Rich S., Kieras K., Hhait K. et al.* Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 8: 1307–1311.
31. *Rich S., Kaufman E., Levy P. S.* The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 76–81.
32. *Humbert M., Sanchez O., Faroukh M. et al.* Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous IV epoprostenol (prostacyclin). *Chest* 1998; 114 (suppl 1): 80–82.
33. *Nagawa Y., Masuda M., Shiihara H. et al.* Successful pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with anticardiolipin antibodies: report of case. *Surg. Today* 1992; 22: 548–552.
34. *Asherson R. A., Hackett D., Gharavi A. E. et al.* Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. A report of three cases. *J. Rheum.* 1986; 12: 416–420.
35. *Yokoi T., Tomita Y., Fukaya M. et al.* Pulmonary hypertension associated with SLE: predominantly thrombotic arteriopathy accompanied by plexiform lesions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1998; 122: 467–470.
36. *Brucato A., Baudo F., Barberis M. et al.* Pulmonary hypertension secondary to thrombosis of the pulmonary vessels in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 942–944.
37. *Maggiorini M., Knoblauch A., Schneider J. et al.* Diffuse microvascular pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 727–730.
38. *Gertner E., Lie J. T.* Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 1224–1228.
39. *Adonopoulos A. P.* Adult respiratory distress syndrome: An unrecognized premortem event in systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.* 1991; 30: 346–348.
40. *Asherson R. A., Cervera R., Piette J. C., et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 355–376.
41. *Ingram S. B., Goodnight S. H., Bennet R. M.* An unusual syndrome of a devastating, noninflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 1167–1171.
42. *Ghosh S., Walters H. D., Joist J. H. et al.* Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 1406–1408.
43. *Shwab E. P., Shumacher R. Jr., Freundlich B., Callegari P. E.* Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 1993; 23: 8–15.
44. *Gertner E.* Diffuse alveolar hemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of the disease and treatment. *J. Rheumatol.* 1999; 26: 805–807.
45. *Branch D. W., Kochenour N. K., Rok N. S., Scott J. R.* A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. In: *Proceedings of the II International Symposium on Antiphospholipid Antibodies.* 1986. 3–10.
46. *Решетняк Т. М., Александрова Е. Н., Штительбанд И. Б. и др.* Катастрофический антифосфолипидный синдром: диагностика и терапия. *Терапевт. арх.* 2005; 5: 18–21.

Поступила 26.06.05

В номере 4, 2005 г. в статье «Функциональное состояние мозга и церебральный кровоток в постшемическом периоде» В. В. Александрин, В. Л. Кожура, И. С. Новодержкина, Е. Ю. Паршина была допущена опечатка. Опубликованный раздел «Материалы и методы» следует читать:

### Материалы и методы

Работа проведена на 26 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г (питомник «Столбовая» РАМН). Животных содержали в условиях вивария при искусственном световом режиме (12:12, день/ночь) и свободном доступе к воде и пище по 3 особи в клетке. Было проведено 4 серии опытов. В 1-й серии ( $n=7$ ) исследовали влияние одночасовой гипотензии и последующей реперфузии на мозговой кровоток в коре головного мозга наркотизированных крыс (нембутал, 25 мг/кг). Гипотензию осуществляли дробной кровопотерей до уровня артериального давления (АД) в бедренной артерии  $41,4 \pm 1,4$  мм рт. ст. (объем кровопотери в среднем составил 1,3 мл крови /100г массы тела, или 22% объема циркулирующей крови). Далее крыс 1-й серии в опытах не использовали. Во 2-й, 3-й и 4-й сериях ( $n=4$ ,  $n=6$ ,  $n=6$ , соответственно) исследовали поведение животных в приподнятом крестообразном лабиринте, состоящем из двух открытых и двух закрытых темных рукавов [2]. При тестировании животное помещали в центр лабиринта и в течение 5 минут визуально регистрировали число заходов в закрытые рукава лабиринта, число выглядываний в светлые отсеки, количество свешиваний и время, проведенное в светлых отсеках. После первого тестирования животные 3-й и 4-й серий подвергались одночасовой гипотензии по описанной выше методике. Крысы 2-й серии подвергались «ложной» операции и служили контролем. Через 7 суток (2,3 серии) и 20 суток (4

серия) проводилось повторное тестирование поведения, после чего все животные наркотизировались и для определения устойчивости мозгового кровотока к ишемическому/реперфузионному воздействию подвергались 10-минутной глобальной преходящей ишемии головного мозга путем обратимого пережатия обеих общих сонных артерий с параллельным снижением АД до 40–45 мм рт. ст. путем кровопотери (до 30% объема циркулирующей крови) с последующей реперфузией. Во время ишемии и реперфузии регистрировали мозговой кровоток и артериальное давление. Регистрацию локального мозгового кровотока проводили в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 фирмы Transonic Systems Inc. (США). Для этой цели игольчатый датчик диаметром 0,8 мм устанавливали в теменной области коры головного мозга с помощью микроманипулятора и коромысла. Анализировался уровень мозгового кровотока на 40 минуте реперфузии, поскольку ранее было показано, что при данной модели ишемии к указанному времени развивается отсроченная гипоперфузия [3]. Одновременно в бедренной артерии проводили регистрацию артериального давления электроманометром BPR-01 (Венгрия). Для предотвращения свертывания крови животным вводили гепарин в дозе 100 МЕ/кг. При обработке результатов вычислялись средние и стандартные отклонения массивов данных. При сравнении характеристик массивов использовались параметрические (Стьюдента) и непараметрические (Фишера) критерии.