

Клинический случай ревматоидного артрита с антифосфолипидным синдромом

Г.Г.Арабидзе^{✉1}, А.В.Шапченко¹, О.В.Муслимова², О.Ю.Ларина³, А.М.Сороколетов³

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8;

³ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П.Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

В статье представлен клинический случай развития вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) на фоне раннего активного ревматоидного полиартрита с осложнением в виде острого тромбоза глубоких вен предплечья слева и хронического тромбоза вен нижней конечности слева. У больного на фоне лечения метотрексатом развилось инфекционное осложнение, что привело к необходимости перейти на терапию лефлуномидом с положительным эффектом. В результате обследования у пациента выявлена достаточно редкая форма феохромоцитомы надпочечника, подтвержденная при компьютерной томографии и исследовании на норметанефрин в плазме крови, не сопровождающаяся повышением артериального давления. В статье приведены современная классификация АФС, патогенез, клинические и лабораторные диагностические критерии, методы терапии как ревматоидного артрита, так и АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, сосудистый тромбоз, антикоагулянты, ревматоидный артрит.

✉arabidze@mail.ru

Для цитирования: Арабидзе Г.Г., Шапченко А.В., Муслимова О.В. и др. Клинический случай ревматоидного артрита с антифосфолипидным синдромом. Кардиосоматика. 2015; 6 (3): 70–78.

Clinical case of rheumatoid arthritis with antiphospholipid antibody syndrome

G.G.Arabidze^{✉1}, A.V.Shapchenko¹, O.V.Muslimova², O.Yu.Larina³, A.M.Sorokoletov³

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127051, Russian Federation, Moscow, Petrovskii b-r, d. 8;

³S.P.Botkin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr-d, d. 5

The article presents a clinical case of development of secondary antiphospholipid syndrome (APS) with early active rheumatoid polyarthritis, complication in the form of acute deep vein thrombosis of forearm on the left and chronic left vein thrombosis of the lower extremity. Patient treatment with methotrexate has developed an infectious complication and resulting in the need to go to therapy of leflunomide. This therapy have positive effect. In a survey of the patient revealed a rare form of adrenal pheochromocytoma confirmed by computed tomography and measurements of plasma normetanephrine, but not accompanied an increase of blood pressure. This article discusses the modern classification of APS, pathogenesis, clinical and laboratory diagnostic criteria, methods of therapy as rheumatoid arthritis, and APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, vascular thrombosis, anticoagulants, rheumatoid arthritis.

✉arabidze@mail.ru

For citation: Arabidze G.G., Shapchenko A.V., Muslimova O.V. et al. Clinical case of rheumatoid arthritis with antiphospholipid antibody syndrome. Cardiosomatics. 2015; 6 (3): 70–78.

Введение

В настоящее время системные заболевания приобретают все большее распространение в популяции. Одним из синдромов, осложняющих течение данных заболеваний, является антифосфолипидный синдром (АФС). В данном контексте мы представляем клинический случай вторичного АФС на фоне ревматоидного артрита (РА), редко встречающийся в практике врача-терапевта, что может быть интересно клиницистам.

АФС – невоспалительное аутоиммунное заболевание, обусловленное наличием в плазме пациентов антифосфолипидных антител (АФЛА) и проявляющееся венозными и артериальными тромбозами, патологией беременности и другими клиническими признаками [18].

АФС, названный первоначально «антикардиолипиновым синдромом», был описан в 1983–1986 гг. G.Hughes, и в 1994 г. на VI Международном симпозиуме по антифосфолипидным антителам было предложено называть АФС «синдромом Хьюза» [18].

Патогенез АФС

Одной из причин артериальных и венозных тромбозов, особенно у лиц молодого и среднего возраста, является выработка АФЛА. Эти антитела представляют собой гетерогенную группу аутоантител, направленных к комплексу, образованному фосфолипидом (кардиолипин – КЛ, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин) и кофакторным белком (β_2 -гликопротеин 1 – β_2 -ГП 1, протромбин, тромбомодулин, протеин С, аннексин, кининоген и др.).

В клинической практике наиболее часто определяются антитела к КЛ (АКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА).

Под термином ВА объединена группа иммуноглобулинов (Ig) классов G и M, которые *in vitro* ингибируют фосфолипидзависимые коагуляционные тесты, что характеризуется удлинением времени свертывания плазмы. Несмотря на то что *in vitro* ВА, который также обозначается как приобретенный ингибитор свертывания крови, вызывает удлинение времени свертывания, *in vivo* его присутствие ассоциируется с развитием тромбозов. Это обусловлено особенностями механизмов действия ВА *in vivo*, которые определяются его взаимодействием с эндотелием и тромбоцитами. В связи с этим необходимо помнить, что название «антикоагулянт» имеет условное значение, отражающее лабораторный феномен, а не патологическую сущность этого вида антител. Происхождение второй половины термина «волчаночный» связано с обнаружением его впервые у лиц с системной красной волчанкой (СКВ), хотя, как было показано впоследствии, чаще всего они выявляются у пациентов, не имеющих этого заболевания [2].

Причиной образования АФЛА может быть воздействие на восприимчивых индивидуумов агентов окружающей среды, прежде всего инфекции. Ведущим в данном случае становится механизм молекулярной мимикрии. Вирусный белок, β_2 -ГП 1, имитируя β_2 -ГП 1-фосфолипидсвязанный домен, вызывает образование β_2 -ГП 1-антител. АФС таким образом представляет собой невоспалительную тромботическую васкулопатию, при которой в патологический процесс вовлекаются сосуды любого калибра и локализации: вены, артерии, капилляры и аорта [4]. Поскольку многие АФЛ реагируют с комплексом анионный фосфолипид– β_2 -ГП 1 или самим β_2 -ГП 1, может происходить блокада этого белка и как следствие – развитие гиперкоагуляции. В связи с возникающим тромбозом сосудов появляются клинические признаки поражения разных органов. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов.

Выделяют 3 основные формы АФС: 1) первичный; 2) вторичный, связанный с СКВ или каким-либо другим заболеванием; 3) катастрофический АФС, характеризующийся распространенным тромбозом, приводящим к полиорганной недостаточности и смерти пациентов, несмотря на проводимую терапию [7, 19].

Распространенность АФС в общей популяции составляет 2–4%. Примерно 1/2 больных имеют первичный АФС. Пациенты с СКВ составляют около 30%. Заболевание обычно развивается в молодом и среднем возрасте, но может встречаться у пожилых людей и детей, даже новорожденных. Вторичный АФС чаще обнаруживается у женщин, в то время как первичный АФС наблюдается у лиц обоего пола [7].

Диагностические критерии АФС (согласно Международным критериям, принятым в 2006 г.) [7]

Клинические критерии

1. *Сосудистый тромбоз*. Один клинический эпизод (или более) артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. Наличие тромбов должно быть подтверждено методами визуализации, или доплеровским исследованием, или патогистологически, за исключением тромбоза поверхностных вен. При подтверждении диагноза патогистологическим исследованием тромбоз должен присутствовать без существенной выраженности воспаления в стенке сосуда. Сосуществование наследственных или приобретенных факторов, приводящих к возникновению тромбоза, не противоречит диагнозу АФС. Однако должны быть выделены 2 подгруппы лиц с АФС: а) с присутствием; б) отсутствием дополнительных факторов риска тромбозов. Таким образом, пациенты, удовлетворяющие указанным критериям, должны быть разделены на группы в соответствии с наличием факторов, способствующих развитию тромбоза.
2. *Патология беременности*. Преждевременные роды, спонтанные аборт до 10-й недели беременности.

Лабораторные критерии

АКЛ IgG- и/или IgM-изотипов в сыворотке или плазме крови, присутствующие в среднем или высоком титре (более 40 GPL или MPL, или более 99 перцентилей, или более среднего значения + 3 SD для 40 здоровых лиц), установленные в 2 измерениях или более в течение 12 нед стандартизированным методом иммуноферментного анализа.

ВА в плазме крови, обнаруженный в 2 случаях или более с интервалом в течение 12 нед методом, соответствующим указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза – International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH (Научная подкомиссия по ВА/фосфолипидзависимым антителам).

Антитела к β_2 -ГП 1 IgG- и/или IgM-изотипов, выявленные в сыворотке или плазме крови в 2 случаях или более в течение 12 нед стандартизированным методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендованными методиками [7].

Для исключения ошибочной диагностики АФС необходимы многократные исследования АФЛА, так как результаты одного исследования могут быть отрицательными, а другого – положительными. Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 нед или более 5 лет обнаруживаются АФЛА без клинических проявлений или клинические проявления без АФЛА. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы: а) с наличием; б) отсутствием факторов риска тромбозов. В зависимости от позитивности по АФЛА рекомендовано разделять пациентов с АФС по следующим категориям:

- I. Выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации).
- IIa. Только ВА.
- IIb. Только АКЛ; только β_2 -ГП 1-антитела [22]. АКЛ, β_2 -ГП 1-антитела к и антитела фосфатидилсерину наиболее часто обнаруживаются у пациентов с клиническими проявлениями АФС [19, 26]. АКЛ присутствуют у 77% лиц с первичным АФС.

Несмотря на то что IgA-антитела к β_2 -ГП 1 и КЛ не включены в лабораторные критерии диагностики АФС, АФЛА этого класса часто выявляются у пациентов с данным заболеванием и могут быть полезны для диагностики у разных этнических групп [15].

На 13-м Международном конгрессе по АФЛА, состоявшемся в Галвестоне (Техас, США) в апреле 2010 г., был определен высокий и низкий риск наличия разных АФЛА для последующих тромбозов [16]. *Высокий риск* – позитивность по ВА; позитивность 3 типов АФЛА (ВА + АКЛ + β_2 -ГП 1-антитела); изолированная постоянная позитивность по АКЛ в высоких и средних уровнях. *Низкий риск* – изолированное периодически повышение каждого из АФЛА в средних и низких уровнях.

Клиническая картина АФС Артериальные тромбозы

Наиболее частыми проявлениями АФС, связанными с возникновением артериального тромбоза, становятся инсульт и транзиторная ишемическая атака, которые являются дебютом заболевания в 23% случаев. Рецидивирующие инсульты могут вести к деменции. Возможны как повреждение крупных артерий, включая аорту, с развитием артериальной окклюзии, так и вовлечение в патологический процесс периферических сосудов. Поражение брыжеечных артерий приводит к ишемии кишечника, периферических артерий – развитию гангрены пальцев или конечности. Окклюзия сосудов глаз может вести к преходящей слепоте или потере зрения.

Венозные тромбозы

Самая распространенная форма венозной окклюзии – тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, который часто сопровождается тромбоэмболиями легочной артерии. Тромбоэмболия как клиническое проявление АФС наблюдается у 32% пациентов в начале заболевания. У лиц с АФС может развиваться легочная артериальная гипертензия вследствие рецидивирующих тромбоэмболий, а также тромбоза мелких сосудов легких. Возможно вовлечение в патологический процесс глазных, почечных, селезеночных, порталных или брыжеечных вен, а также вен сагиттального синуса. Тромбоз печеночных вен приводит к синдрому Бадда–Киари, тромбоз надпочечниковой вены – надпочечниковой недостаточности.

Неврологические проявления

Несмотря на то что ишемический инсульт и/или транзиторная ишемическая атака составляют 50% неврологических осложнений АФС, имеют место и другие, менее частые неврологические проявления, которые включают хорею, поперечный миелит и мигрень.

Поражение почек

При АФС может возникнуть тромбоз сосудов почек любой локализации: почечной артерии, мелких внутрипочечных артерий, гломерулярных капилляров и почечных вен.

Кожные проявления

Livedo reticularis (напоминающий сетку рисунок поверхностных вен кожи) – наиболее общее кожное проявление АФС. В то же время этот симптом не патогномоничен для АФС и может быть вариантом нормы. Другие кожные проявления включают по-

верхностный некроз кожи, образование язв, напоминающих пиодермию, подногтевые геморрагии и анетодермию (пятнистую атрофию кожи).

Сердечно-сосудистая патология

Наиболее частой формой поражения сердца у лиц с первичным и вторичным АФС является поражение клапанов сердца. Эта форма патологии встречается у 32–82% пациентов с АФЛА и обнаруживается при ультразвуковом исследовании, особенно с применением трансэзофагеального датчика. Наблюдаются разные изменения от утолщения клапанов до узелковых образований (эндокардит Либмана–Сакса), митральной и аортальной регургитации, тяжелой деформации и дисфункции клапанов сердца. Стенозы клапанов встречаются нечасто. У некоторых больных описаны внутрисердечные тромбы, имитирующие миксому с эмболическими проявлениями. АФЛА рассматриваются как фактор риска поражения коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда, особенно в молодом и среднем возрасте. Пациенты с АФЛА имеют повышенный риск развития атеросклероза и окклюзии шунта коронарной артерии.

Гематологические проявления

Включают тромбоцитопению, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии) и микроангиопатию [7].

Клинический случай АФС

Нами наблюдался больной Г. 57 лет, находившийся на лечении в терапевтическом отделении филиала №3 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» с 15.10.14 по 30.10.14. При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли, отечность, скованность по утрам в мелких суставах кистей, локтевых, коленных, голеностопных суставах; боли в шейном отделе позвоночника; выраженную слабость, отеки голеней. Из анамнеза: с января 2014 г. у больного впервые появились боли и отечность в шейном отделе позвоночника, коленных и локтевых суставах, утренняя скованность. После консультации в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой» был поставлен диагноз: ревматоидный полиартрит на ранней стадии, серопозитивный – обнаружены повышенные уровни антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), положительный ревматоидный фактор. Было рекомендовано начать терапию метотрексатом 10 мг/нед, фолиевой кислотой 5 мг/сут, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). С апреля 2014 г. после повторной консультации и подтверждения диагноза начата терапия препаратом Методжект 15 мг в неделю внутримышечно, фолиевой кислотой 5 мг/сут, НПВП. На фоне лечения с 02.08.14 появились выраженный отек, гиперемия и боль в области левого локтевого сустава, покраснение левой кисти. Был проконсультирован хирургом, рекомендованы срочное обследование и терапия в отделении гнойной хирургии. Пациент в тот же день был госпитализирован в отделение гнойной хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» (Москва), где был поставлен диагноз: гнойный бурсит левого локтевого отростка; острый ТГВ предплечья слева. После вскрытия гнойного бурсита и проведения его дренирования у больного в отделении 05.09.14 был обнаружен острый ТГВ левой нижней конечности с верхушкой тромба в общей подвздошной вене. Проведена тромболитическая, анти-

бактериальная, противовоспалительная терапия (дексаметазон 4 мг/сут). 15 октября в связи с появлением указанных жалоб был госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина».

При осмотре обнаруживаются отеки пястно-фаланговых и запястных суставов симметрично на обеих руках, болезненность при пальпации плечевого сустава слева, скованность перечисленных суставов, голеностопных и коленных суставов в течение часа. Кожные покровы: точечные геморрагические высыпания, местами сливные по внутренней поверхности верхних и нижних конечностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Частота сердечных сокращений – 86 уд/мин. Артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт. ст. (в анамнезе артериальной гипертензии не отмечал). Печень не увеличена, безболезненная. Селезенка не увеличена, безболезненная. Стул – склонность к запорам. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков вне суставов нет. В дальнейшем геморрагические высыпания на фоне терапии исчезли. АД оставалось в пределах 140/85 мм рт. ст. при утреннем и вечернем измерении ежедневно, все время наблюдения. На электрокардиограмме при поступлении 15.10.14 – ритм синусовый, очаговой патологии нет; без динамики при повторных снятиях электрокардиограммы. В связи с наличием у пациента остро возникшего тромбоцитического поражения у него был заподозрен АФС на фоне РА и проведено комплексное инструментально-лабораторное обследование.

Данные дополнительного обследования

Результаты дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Справа: общая бедренная, бедренная, проксимальный отдел глубокой вены, подколенная, заднебедренные вены не расширены, проходимы на всем видимом протяжении, стенки обычной эхогенности, эластичные, просвет однородный, полностью сжимаемый при компрессии. Тромбов нет. Клапаны глубоких вен состоятельны. Вены-перфоранты бедра не визуализируются. Поверхностные вены: большая (БПВ) и малая подкожные вены (МПВ), сафено-фemorальное соустье (СФС) и сафено-подколенное соустье (СПС) не расширены, клапаны СФС и СПС состоятельны. Стволы БПВ и МПВ не расширены, имеют прямолинейный ход без признаков варикозных изменений. Вены проходимы, просвет однородный, при давлении датчиком просвет полностью компрессируется. В режиме цветового доплеровского картирования просвет окрашивается равномерно, кровотоков фазный. Тромбов нет. Клапаны стволов состоятельны на всем протяжении. Дополнительные стволы БПВ не визуализируются, притоки БПВ не изменены.

Слева: в анамнезе тромбоз от сентября 2014 г., общая бедренная, бедренная, подколенная, заднебедренные вены не расширены, стенки обычной эхогенности, тугоэластичные, просвет неоднородный за счет эхопозитивных тромбоцитических масс, не сжимаем при компрессии. Протяженность тромбоза до наружной подвздошной вены, признаков флотации тромба не обнаружено. Кровоток по глубокой вене бедра сохранен. Вены-перфоранты бедра не визуализируются. Поверхностные вены: БПВ и МПВ, СФС и СПС не расширены, клапаны СФС и СПС состоятельны. Стволы БПВ и МПВ не расширены, имеют

прямолинейный ход без признаков варикозных изменений. Вены проходимы, просвет однородный, при давлении датчиком просвет полностью компрессируется. В режиме цветового доплеровского картирования просвет окрашивается равномерно, кровотоков фазный. Тромбов нет. Клапаны стволов состоятельны на всем протяжении. Дополнительные стволы БПВ не визуализируются, притоки БПВ не изменены.

Ультразвуковое исследование брюшной полости 20.10.14. Печень: контуры ровные. Размеры незначительно увеличены +0,5–1 см. Левая доля 70 мм. Правая доля: ретро-каудальный размер – 130 мм, косой вертикальный размер – 153 мм. Паренхима однородная. Эхогенность равномерно повышена. Сосудистый рисунок обеднен, ангиоархитектоника не нарушена. Очаговой патологии не обнаружено. Внутрипеченочные желчные протоки лоцируются, не расширены до 3 мм.

Воротная вена не расширена – 10 мм (норма до 13 мм). Нижняя полая вена 19 мм (норма 20 мм). Печеночные вены: 6–7 мм (норма до 13 мм). Брюшной отдел аорты не расширен – до 18,5 мм.

Желчный пузырь увеличен, форма – овоидная, с перегибом в шейке. Размеры 90×26 мм. Стенка – 2,5 мм (норма 3 мм). Содержимое анэхогенное, однородное. Конкрементов не выявлено. Холедох 4 мм (норма до 6 мм).

Поджелудочная железа: контуры ровные четкие, не увеличена. Размеры: головка 20 мм, тело 12 мм, хвост 19 мм. Структура однородная. Эхогенность равномерно повышена. Проток поджелудочной железы не расширен.

Селезенка: контуры ровные. Размеры 112×45 мм, не увеличена. Структура паренхимы однородная. На фоне однородной паренхимы в нижнем полюсе лоцируется аваскулярное анэхогенное образование с симптомом дистального псевдоусиления. Диаметр 12 мм (киста).

Селезеночная вена в воротах не расширена – 8 мм.

Свободная жидкость в брюшной и плевральных полостях не лоцируется.

Заключение: эхо-признаки диффузных изменений печени с незначительной гепатомегалией, увеличение желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы, мелкой кисты селезенки.

Мультиспиральная компьютерная томография №162-14Р (27.10.14). Исследование органов брюшной полости проведено в два этапа: до и после внутривенного введения контрастного вещества – 50 мл Йопамиро: в артериальную, венозную и паренхиматозную фазы.

Правый надпочечник обычной формы и размеров, однородной структуры.

В медиальной ножке левого надпочечника определяется образование овальной формы с ровными и четкими контурами, однородной структуры, средней плотностью нативно 3 едН. Размеры образования 35×28×29 мм. После внутривенного контрастирования накопления контрастного вещества не определяется.

Правая и левая почки обычной формы, размеров и положения. В субкапсулярных отделах средних сегментов правой и левой почек определяются образования в диаметре 11 и 5 мм соответственно, деформируя контур почки, не накапливающие контрастный препарат. После контрастного усиления в паренхиме верхнего и среднего сегментов правой почки определяются образования жидкостной плотно-

сти 8 и 5 мм в диаметре, без признаков накопления контрастного препарата. Расширение чашечно-лоханочных систем не установлено. Конкрементов в почках не обнаружено.

Брюшной отдел аорты с ровными и четкими контурами, кальцинатами в стенках, без аневризматических выпячиваний. Увеличенных лимфатических узлов брюшной полости не выявлено. Сводной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Участков патологической плотности в костях на уровне исследования не установлено. Обращает на себя внимание киста в нижнем полюсе селезенки размерами 12×9 мм.

Заключение: компьютерно-томографическая картина объемного образования левого надпочечника; киста почек; киста селезенки.

Рентгенография плечевых суставов 21.10.14: на рентгенограмме плечевого сустава травматических изменений не выявлено. Суставные щели не сужены. Отмечаются признаки остеопороза костей плечевого пояса с истончением компактного слоя, наличием единичных кистовидных просветлений в структуре.

Рентгенография локтевых суставов в 2 проекциях 21.10.14: на рентгенограммах локтевых суставов травматических, деструктивных изменений не обнаружено. Отмечаются признаки равномерного сужения суставной щели. Замыкательные пластинки утолщены, склерозированы. Окружающие мягкие ткани не утолщены, без патологических рентгенопозитивных образований.

Рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях 21.10.14: на рентгенограммах шейного отдела позвоночника физиологический шейный лордоз выпрямлен, смещений тел позвонков не обнаружено. Высота тел позвонков не снижена. Отмечается неравномерное снижение высоты позвонковых дисков на уровне С3–С6. Явлений унковертебрального артроза нет. Вытянуты передние углы тел позвонков С2–С6. Топографо-анатомические соотношения в краниовертебральной области не нарушены.

Рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях 21.10.14 (передней и правой боковой): в легких свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Легочный рисунок прослеживается во всех отделах, несколько усилен за счет интерстициального компонента в прикорневых отделах. В нижней доле правого легкого участок линейного пневмофиброза. Корни легких структурны, не расширены. Диафрагма расположена обычно. Синусы свободны. Тень средостения умеренно расширена влево. Аорта уплотнена.

Рентгенологическое исследование лучезапястных суставов 21.10.14 с захватом кистей в прямой проекции: на рентгенограмме обоих кистей и лучезапястных суставов травматических изменений не обнаружено. Отмечаются признаки изменений межпальцефаланговых сочленений в виде неравномерного сужения суставных щелей, субхондрального склероза суставных поверхностей. В лучезапястных суставах суставные щели прослежены полностью, равномерно сужены. Замыкательные пластинки костей склерозированы.

Рентгенография коленных суставов 21.10.14 в 2 проекциях: на рентгенограмме обоих коленных суставов травматических, деструктивных изменений не выявлено. Определяется равномерное сужение суставной щели с обеих сторон менее чем на 1/3. Замыкательные пластинки большеберцовых и бедренных костей уплотнены. Межмыщелковые возвыше-

ния удлинены, заострены. В дистальных отделах отмечается обызвествление собственной связки надколенника правого коленного сустава (размерами 1,8×0,7 мм).

Клинический анализ крови от 16.10.14: лейкоциты 4100/мкл, эритроциты 3400/мкл, цветовой показатель 0,95, гемоглобин 108 г/л, гематокрит 32,4, средний объем эритроцита 95 фл, среднее содержание гемоглобина 31,8 пг, тромбоциты 249 000/мкл, палочкоядерные 2,0%, сегментоядерные 53%, эозинофилы 0%, базофилы 0%, лимфоциты 40%, моноциты 5,0%, СОЭ 46,00 мм/ч.

Клинический анализ крови от 26.10.14: лейкоциты 11 700/мкл, эритроциты 4070/мкл, цветовой показатель 0,96, гемоглобин 130 г/л, гематокрит 41,1%, средний объем эритроцита 96 фл, среднее содержание гемоглобина 31,9 пг, тромбоциты 274 000/мкл, палочкоядерные лейкоциты 8,0%, сегментоядерные 53%, эозинофилы 1,0%, базофилы 0%, лимфоциты 35%, моноциты 3,0%, СОЭ 32,00 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 16.10.14: белок общий 66 г/л, альбумин 35 г/л, билирубин общий 12,90 мкмоль/л, билирубин связанный 3,16 мкмоль/л, холестерин 3,7 ммоль/л, глюкоза 7,3 ммоль/л, триглицериды 0,91 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,24 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 3,1 ммоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 122 ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСАТ) 10 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛАТ) 21 ед/л, креатинкиназа 22 ед/л, креатинкиназа-MB 12,7 ед/л, лактатдегидрогеназа 525 ед/л, α-амилаза 31 ед/л, креатинин 65 мкмоль/л, мочевая кислота 215 мкмоль/л, антистрептолизин-О 97 МЕ/мл, ревматоидный фактор 39,56 Ме/мл, железо 11,9 мкмоль/л, индекс атерогенности 1,94.

Коагулограмма: отношение активированного частичного тромбопластинового времени 0,91, активированное частичное тромбопластиновое время 28,3 с, протромбиновая активность 85% по Квику, протромбиновое время 12,2 с, тромбиновое время 21,2 с, международное нормализованное отношение (МНО) 1,11.

Биохимический анализ крови от 17.10.14: С-реактивный белок (СРБ) 86,70 мг/л.

Биохимический анализ крови от 26.10.14: триглицериды 1,63 ммоль/л.

Биохимический анализ крови от 27.10.14: глюкоза 5,2 ммоль/л, АСАТ 14 ед/л, АЛАТ 28 ед/л, креатинин 73 мкмоль/л.

Биохимический анализ крови от 29.10.14: белок общий 65 г/л, альбумин 35 г/л, билирубин общий 10,95 мкмоль/л, билирубин связанный 4,06 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, триглицериды 0,77 ммоль/л, АСАТ 18 ед/л, АЛАТ 22 ед/л, креатинин 71 мкмоль/л.

Иммунологический анализ крови от 07.11.2014: антитела к β₂-ГП 1, IgG+IgA+IgM 84,75 относительных ед/мл (норма менее 20), антинуклеарный фактор – титр 1:160 (норма менее 1:160), мелкогранулярный тип свечения при иммунофлюоресцентном анализе, АКЛ, IgG – 3,6 GPL – Ед/мл (норма менее 12); АКЛ, IgM – 0,04 MPL – Ед/мл (норма менее 12); АФЛА, IgM – 11,2 Ед/мл (норма менее 10); АФЛА, Ig G – 3,0 Ед/мл (норма менее 10); антинейтрофильные цитоплазматические антитела IgG, непрямая реакция иммунофлюоресценции – титр 1:40 (норма менее 1:40); ВА – положительный (норма – отрицательный).

Биохимический анализ крови от 07.11.14: кортизол 49 нмоль/л (норма 138–635); β-субъединица хорионического гонадотропина человека общая менее

1,2 мЕД/мл (норма менее 5); α -фетопротеин 2,20 МЕ/мл (норма менее 7,29).

Анализ мочи от 16.10.14: цвет желтый, прозрачность полная, глюкоза в норме, уробилиноиды в норме, pH 6,5, лейкоциты 25/л, эпителий плоский 12–14 в поле зрения, лейкоциты 10–12 в поле зрения, измененные эритроциты 1–3 в поле зрения, слизи много, бактерий немного.

Анализ мочи по Нечиторенко от 22.10.14: белок 0, лейкоциты 2000, эритроциты 600, цилиндры 0.

Биохимический анализ крови на метаболиты норадреналина и адреналина: норметанефрин – 1081 пг/мл (норма – 35–445); метанефрин – 395 пг/мл (норма – 25–319).

В данном клиническом случае у пациента с подтвержденным РА с постоянной активностью суставного синдрома, серопозитивного по ревматоидному фактору и АЦЦП, произошел острый ТГВ левой нижней конечности (05.09.14), и в течение 12 нед (07.11.14) обнаружены повышенные титры β_2 -ГП 1-антител, IgG+IgA+IgM 84,75 относительных ед/мл (норма менее 20); ВА – положительный (норма – отрицательный); АФЛА, IgM – 11,2 Ед/мл (норма менее 10), что соответствует диагностическим критериям АФС. В классификации, принятой в 2006 г., АФС, возникающий на фоне системного заболевания, в данном случае РА, рассматривается как вторичный [16].

На основании обнаружения при компьютерной томографии объемного образования левого надпочечника и положительного биохимического анализа крови на метаболиты норадреналина – повышение норметанефрина в 2,5 раза – до 1081 пг/мл (норма – 35–445) – был подтвержден диагноз «феохромоцитома надпочечника слева». Уровень норметанефрина в плазме может не коррелировать с уровнем АД.

На основании жалоб, анамнеза, данных объективного и инструментально-лабораторного обследования был поставлен диагноз: ревматоидный полиартрит, серопозитивный, средней степени активности, II стадия клинико-рентгенологическая; ревматоидный васкулит; вторичный АФС; тромбоз общей бедренной, бедренной, подколенной, заднетибиальной вен слева; феохромоцитома надпочечника слева.

Терапия РА и АФС

Согласно Международным рекомендациям и рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) по лечению ревматоидного артрита, главная цель терапии – максимально возможное стойкое улучшение связанного со здоровьем качества жизни за счет подавления симптомов заболевания, предотвращения структурного повреждения, нормализации функционального статуса и социальной активности [30]. Пока не достигнута желаемая выбранная цель, лечение следует корректировать не реже чем каждые 3 мес. По данным критериев эффективности терапии ACR (American College of Rheumatology), снижение показателей менее 20% соответствует неудовлетворительному результату лечения, 20% улучшение – ACR20 – минимальному, 50% улучшение – ACR50 – хорошему и 70% – ACR70 – очень хорошему эффекту проводимой терапии. По критериям ACR20, у пациента должно быть улучшение на 20% по крайней мере в 3 из следующих 5 показателей: самостоятельная оценка состояния здоровья больного по визуальной аналоговой шкале, оценка состояния пациента врачом, оценка пациентом болевого синдрома в суставах, оценка пациентом физической активности, а также

результаты измерения СОЭ или СРБ. Шкалы оценки эффективности терапии ACR50 и ACR70 применяют те же критерии, но требуют 50 и 70% улучшения соответственно [20].

Рекомендуется для подавления воспалительного синдрома и активности заболевания применение НПВП: неселективных по циклооксигеназе-2 – Вольтарен, Ортофен (диклофенак) 50 мг 3 раза в сутки внутрь до 3 нед, возможно предварительно введение 3 мл – 75 мг внутримышечно 1 раз в сутки – 5 дней); Лорноксикам (ксефокам) 4–8 мг 2 раза в сутки внутрь или 8 мг внутримышечно в те же сроки; селективных по циклооксигеназе-2 – мелоксикам 7,5–25 мг/сут или 15 мг внутримышечно 1 раз в день; нимесулид 100 мг 2 раза в сутки в те же сроки; эторикоксиб 90 мг 1 раз в сутки внутрь 2 нед или, по показаниям, глюкокортикоиды (низкие дозы преднизолона 5–10 мг/сут или метилпреднизолона 4–8 мг/сут), а в качестве базисной терапии иммунодепрессант метотрексат 7,5–25 мг/нед внутрь дробно [25] или подкожно (Методжент 10 мг/мл 2,5–25 мг/нед; максимально 25 мг/нед) + фолиевая кислота 1–5 мг/сут [10]. При неэффективности метотрексата в течение 6 нед или появлении осложнений терапии замена на препарат лефлуномид. Применение с лефлуномидом увеличивает (взаимно) риск поражения печени (т.е. сочетанное применение не рекомендуется). Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать пациента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические. Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

Побочные действия и осложнения при использовании метотрексата достаточно обширны – со стороны нервной системы и органов чувств: энцефалопатия, головокружение, головная боль, нарушение зрения, сонливость, афазия, боль в области спины, ригидность мышц задней части шеи, судороги, паралич, гемипарез; со стороны сердечно-сосудистой системы и систем кроветворения и гемостаза: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения (особенно Т-лимфоциты), гипогаммаглобулинемия, геморрагия, септицемия вследствие лейкопении; редко – перикардит, экссудативный перикардит, гипотензия, тромбоэмболические изменения (артериальный тромбоз, церебральный тромбоз, ТГВ, тромбоз почечной вены, тромбоз флебит, легочная эмболия); со стороны респираторной системы: редко – интерстициальный пневмонит, фиброз легких, обострение легочных инфекций; со стороны органов желудочно-кишечного тракта: поражение печени, фиброз и цирроз печени (вероятность повышена у лиц, получающих непрерывную или длительную терапию) [9].

Препарат лефлуномид (Арава, Элафра) принадлежит к классу базисных противоревматических препаратов и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Дозировка 10–20 мг/сут (100 мг/сут первые 3 сут). В случае плохой переносимости 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг 1 раз в сутки (поэтому в наличии имеются таблетки по 10 и 20 мг). Терапевтический эффект обычно проявляется через 4–6 нед и может нарастать в дальнейшем на протяжении 4–6 мес.

Побочные действия: часто – повышение АД; со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта),

боли в животе; со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, парестезии; нечасто – беспокойство; очень редко – периферическая нейропатия; со стороны иммунной системы: часто – легкие аллергические реакции, включая макулопапулярную сыпь и другие виды сыпи; очень редко – васкулит, в том числе кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не может быть установлена); инфекционные и паразитарные заболевания; со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения (лейкоциты менее 2000/мкл), нечасто – анемия, небольшая тромбоцитопения (тромбоциты менее 100 000/мкл), редко – панцитопения (вероятно, за счет антипролиферативного действия), эозинофилия; со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных трансаминаз (особенно АЛАТ, реже – γ -глутамилтранспептидазы и ЩФ), гипербилирубинемия; редко – гепатит, желтуха/холестаз; очень редко – тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными [8].

В дальнейшем, при отсутствии ремиссии через 3 мес терапии (по критериям ACR) необходима комбинированная терапия в сочетании с сульфасалазином 0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением до 2–3 г/сут в 2 приема во время еды и/или гидроксихлорохином 400 мг/сут (6 мг/кг в сутки) внутрь в 2 приема после еды с наблюдением в течение 3 мес. При неэффективности данной терапии – комбинированное лечение с генно-инженерными биологическими препаратами: ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) – адалимумабом, цертолизумаба пгэолом, голимумабом, блокаторами рецепторов ФНО- α – этанерцептом; или ингибитором рецептора интерлейкина-6 – тоцилизумабом; или модулятором взаимодействия CD-80 и CD-86 на антигенпрезентирующих клетках с CD-28 на Т-лимфоцитах – абатацептом; или анти-CD20 IgG₁-моноклональным антителом, блокирующим эффект захватывания антигена с помощью Ig В-лимфоцитом, – ритуксимабом [10]. Серопозитивность по АЦЦП и высокий уровень данного маркера могут использоваться в качестве предиктора хорошего ответа на терапию ритуксимабом; ингибиторы ФНО- α , напротив, менее эффективны у таких пациентов [31]. В последнее время активно применяется тофацитиниб – ингибитор JAK-киназ-1, 2, 3 и тирозинкиназы-2 в дозе 5 мг, 2 раза в день, снижающий функционирование и передачу сигнала активации лимфоцитов, т.е. уменьшающий количество циркулирующих лимфоцитов у натуральных киллеров CD16/56⁺-клеток [20]. Также у лиц с РА применяется в качестве болезньюмодифицирующего средства препарат Миноцин (миноциклин) – антибиотик тетрациклиновой группы 100 мг 2 раза в день внутрь в течение минимум 3 мес (максимальный эффект после 1 года применения) [14].

Основные направления в лечении пациентов с АФС включают проведение антикоагулянтной терапии при тромбозах и профилактику невынашивания беременности у женщин.

До сих пор окончательно не решен вопрос о необходимости терапии пациентов без предшествующих тромбозов, у которых были случайно найдены АФЛА. По единодушному мнению специалистов, для профилактического лечения бессимптомных АФЛА-положительных больных предлагается применять низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/день).

Лицам с АФС с тромбозами показана активная антикоагулянтная терапия высокими дозами варфарина с достижением уровня МНО, равного 3,0–4,0. Терапия нетромботических осложнений АФС (например, поражений клапанов сердца или когнитивной дисфункции), как правило, ограничивается назначением низкой дозы ацетилсалициловой кислоты. Тромбоцитопения с количеством тромбоцитов более чем $100,0 \times 10^9$ /л вследствие АФС вообще не требует лечения [7]. При количестве тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9$ /л начинают терапию кортикостероидами и/или внутривенным Ig [7]. Ig для внутривенного введения: Ig человека нормальный Габриглобин-IgG (Россия), Иммуноверин, Октагам 10% (Австрия), Интрафект (Германия), Гамунакс (США) [11].

Высокий риск развития ишемической болезни сердца при АФС – основание для назначения статинов пациентам с этим заболеванием [28]. Возможно применение ингибиторов аденозиндифосфат-рецепторов – клопидогрела, прасутрела, тикагрелолола и ингибиторов тромбоцитарных ГП-рецепторов (ГП IIb/IIIa) – эптифибатиды, антител к данным ГП – Монофрама, а также новых антикоагулянтов – прямых ингибиторов тромбина (дабигатран 150 мг 2 раза в сутки), ингибиторов фактора свертывания крови X (ривароксабан 15 мг/сут, апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, эдоксабан 60 мг 1 раз в сутки) [7], антагониста протеаз-активированного рецептора-1 (PAR-1) – препарат ворапаксар (Зонтивити) 2,5 мг в 1 раз в сутки при повышенном риске тромбозов [23]. Подключение к лечению подобных пациентов с АФС гидроксихлорохина (Плаквенила) считается также оправданным [7, 28].

В случае катастрофического АФС смертность снижается при проведении комбинированной терапии прямыми антикоагулянтами, глюкокортикоидами и внутривенным Ig в сочетании с плазмаферезом. Экспертами по АФЛА также рекомендовано [16, 21] при тромбоцитопении (клинически значимой) – ритуксимаб; резистентности – спленэктомия; антикоагулянты при мерцательной аритмии или наличии других факторов риска тромбоза с учетом профиля риска по АФЛА; нефропатии – антикоагулянты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

В нашем случае больному проводилась в стационаре терапия препаратом Арава в таблетках по 100 мг 3 дня, затем 20 мг/сут, глюкоза 200,0 + новокаин 30,0 + дексаметазон 8 мг внутривенно капельно в течение 15 дней, цефтриаксон 2,0 внутривенно струйно в течение 11 дней, азитромицин в таблетках 500 мг 2 раза в день в течение 11 дней, Ксефокам 8 мг внутримышечно 1 раз на ночь 5 дней, Ксарелто (ривароксабан) в таблетках 15 мг 1 раз в сутки. Препарат Методжект был отменен до поступления в стационар из-за развития на фоне его применения инфекции – гнойного бурсита. Антибиотикотерапия проводилась с целью лечения гнойного бурсита и профилактики септических осложнений на фоне отмечавшегося в анализах крови лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом.

Большой был выписан из отделения 30.10.14 в удовлетворительном состоянии с уменьшением отеков суставов и болевого синдрома на фоне терапии, отсутствием лихорадки. Кожные покровы были чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 78 уд/мин. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безбо-

лезненный. Печень не увеличена, безболезненная. Селезенка не увеличена, безболезненная. Стул – ежедневный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических венозных отеков не было.

Пациенту рекомендован амбулаторно контроль общего анализа крови, ревматоидного фактора, СРБ. В связи с непереносимостью метотрексата в анамнезе и побочным действием в виде инфекционного осложнения больному рекомендовано продолжить лечение лефлуномидом (Арава или Элафра) в дозе 10 мг/сут с консультацией у ревматолога после выписки для решения вопроса об эффективности терапии и перехода к комбинированному лечению; антикоагулянтная терапия препаратом Ксарелто в таблетках 15 мг 1 раз в сутки.

Обсуждение АФС при РА

По данным российских авторов, АФЛА обнаруживаются от 7 до 50% случаев при РА при анализе отечественных и международных публикаций [4]. В польском исследовании, опубликованном в 2012 г., присутствие одного из АФЛА наблюдалось у 27 пациентов (27,8%), 2 АФЛА – у 7 (7,2%), 3 АФЛА – у 1 (1%) с РА; при этом АКЛ были у 20 больных, β_2 -ГП 1-антитела – у 12 и ВА – у 1. При корреляционном анализе была установлена отрицательная связь между АКЛ и β_2 -ГП 1 IgM с АЦЦП ($r=-0,315$, $p=0,006$), но у данных пациентов отсутствовал ВА, и не было связи с клиническими проявлениями АФС [17]. В другом исследовании, проведенном в Чили в 2006 г., не было установлено связи между наличием АФС, а именно АКЛ, β_2 -ГП 1-антител, антител к протромбину, и развитием тромбозов, а также другими клиническими проявлениями АФС у лиц с РА (84 пациента). АФЛА были обнаружены в 19,1% (16 из 84) у пациентов с РА, и их выявляемость была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,003$) здоровых лиц, в которой АФЛА были обнаружены только у 3,6% (3 из 82). У всех обследованных пациентов также не был обнаружен ВА, хотя анализ на его выявление проводился, что может объяснять отсутствие тромбозов у этих больных при наличии других АФЛА [24].

В исследовании, проведенном в Женевском университете, АФЛА были обнаружены в 18% случаев у лиц с РА (30 из 168 женщин) с высокой концентрацией АКЛ и ВА [29]. Полученные данные по распространенности АФС у пациентов с РА были проверены в работе R.Cervera и соавт., опубликованной в 2002 г. [27]. Измерение активности ВА проводилось согласно рекомендациям ISTH [12]. Пациентов с РА было выявлено только 18 из 1 тыс. обследованных с подтвержденным АФС (1,8%), что говорит об их редком сочетании. В том же исследовании в общей группе лиц с АФС было обнаружено только 7 человек с геморрагическим синдромом в области нижних конечностей (0,7%) [27], при этом тромбоцитопения ($\leq 100\ 000$ /мкл) была обнаружена у гораздо большего числа пациентов с АФС, а именно у 219 (21,9%), что может говорить об отсутствии прямой зависимости между тромбоцитопенией и геморрагическими проявлениями.

В связи с отсутствием тромбоцитопении и нарушениями в свертывающей системе крови при контрольной коагулограмме геморрагический синдром, выявленный у нашего пациента, можно объяснить васкулитом, нередко осложняющим течение РА, особенно на фоне повышенного уровня АФЛА. По данным ис-

следования, опубликованного еще в 1994 г., у 42% пациентов с ревматоидным васкулитом была обнаружена повышенная концентрация АФЛА, но только у 11 и 15% этих больных авторы выявили клинические признаки, соответственно, определенного и вероятного АФС [13]. По данным российских авторов, АФЛА при ревматоидном васкулите обнаруживаются в 20–42% случаев, и их патогенетическое значение в развитии васкулита может быть связано с их воздействием на целостность и функцию эндотелия сосудов [4].

Обнаружение у пациента феохромоцитомы надпочечника без повышения АД в анамнезе и при наблюдении в стационаре является инструментально-лабораторной находкой. По данным отечественной и зарубежной научной литературы, бессимптомное течение феохромоцитомы надпочечника с нормальным или пограничным АД встречается в 16–32% случаев [6]. Отмеченное повышение уровня норметанефрина в 2,5 раза говорит о возможном развитии гипертонического синдрома в ближайшее время, что требует активного наблюдения за пациентом, а также осторожности при применении инотропных средств во время оперативных вмешательств. В анализах крови могут отмечаться повышение лейкоцитов и ускорение СОЭ с необходимостью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями как в нашем случае.

Заключение

1. По данным литературы, у пациентов с РА наличие ВА по сравнению с другими АФЛА встречается намного реже.
2. Проявление тромбозов у лиц с ранним РА может быть тесно связано с наличием ВА, особенно при низких уровнях АКЛ и/или высоких уровнях β_2 -ГП 1-антител, как в приведенном нами клиническом случае, что требует дальнейшего изучения.
3. Сочетание активного раннего РА и АФС с клиническими проявлениями сосудистого тромбоза требует длительной терапии непрямыми антикоагулянтами (варфарин, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и др.) в сочетании с базисной болезньюмодифицирующей терапией препаратами метотрексат или лефлуномид в комбинации с гидроксихлорохином и/или сульфасалазином, а в дальнейшем – и с генно-инженерными биологическими препаратами, особенно ритуксимабом.

Литература/References

1. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА, Лучихина ЕЛ. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. Научно-практич. ревматология. 2011; 49: 10–5. / Karateev DE, Oliunin YuA, Luchikhina EL. Novye klassifikatsionnye kriterii revmatoidnogo artrita ACR/EULAR 2010 – sbag vpered k rannei diagnostike. Nauchno-prakt. revmatologiya. 2011; 49: 10–5. [in Russian]
2. Калашникова ЛА, Сергеева ЕВ, Суворов АВ и др. Диагностика волчаночного антикоагулянта. Методическое руководство. М.: Принт, 2013. / Kalashnikova LA, Sergeeva EV, Suvorov AV. i dr. Diagnostika volchanochnogo antikoagulyanta. Metodicheskoe rukovodstvo. M.: Print, 2013. [in Russian]
3. Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и профилактика тромбозов. Доктор.Ру. 2010; 3 (54): 52–6. / Kondrat'eva LV, Reshetniak TM. Antifosfolipidnyi sindrom: diagnostika i profilaktika trombozov. Doktor.Ru. 2010; 3 (54): 52–6. [in Russian]
4. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП и др. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. М.–Ярославль. 1994; с. 29–55. / Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. i dr. Pa-

- tolegiia sosudov pri antifosfolipidnom sindrome. M.–Iaroslavl'. 1994; s. 29–55. [in Russian]
5. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практ. ревматология. 2013; 51 (6): 8–26. / Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. Novye rekomendatsii po lecheniiu revmatoidnogo artrita (EULAR, 2013): mesto metotreksata. Nauchno-prakt. revmatologiya. 2013; 51 (6): 8–26. [in Russian]
 6. Николаев ОВ, Меньшиков ВВ, Калинин АП и др. Феохромоцитомы. М.: Медицина, 1965; с. 92. / Nikolaev OV, Men'shikov VV, Kalinin AP. i dr. Feokhromotsitoma. M.: Meditsina, 1965; s. 92. [in Russian]
 7. Пиманов С.И., Макаренко УИ. Антифосфолипидный синдром. Справ. поликли. врача. 2007; 8: 4–10. / Pimanov SI, Makarenko UI. Antifosfolipidnyi sindrom. Sprav. poliklin. vracha. 2007; 8: 4–10. [in Russian]
 8. Регистр лекарственных средств России. Доктор: Дерматовенерология. 2011; 15: 111–9. / Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Doktor: Dermatovenerologiya. 2011; 15: 111–9. [in Russian]
 9. Регистр лекарственных средств России. Доктор: Дерматовенерология. 2011; 15: 281–90. / Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Doktor: Dermatovenerologiya. 2011; 15: 281–90. [in Russian]
 10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. 2014; 15: 429. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv. 2014; 15: 429. [in Russian]
 11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. 2014; 15: 936. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv. 2014; 15: 936. [in Russian]
 12. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–90.
 13. Filipowicz-Sosnowska A, Carwolinska H, Stanislawski-Biernat E et al. Clinical, immunological, morphological and immunofluorescent studies in rheumatoid vasculitis patients. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 372 (Abstr.).
 14. Genovese MC. Treatment of rheumatoid arthritis. In GS Firestein et al (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; 2: 1119–43.
 15. Gould T et al. Prevalence and clinical correlates of anti-phospholipid antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2006; 35 (1): 29–34.
 16. Erkan D, Pierangeli SS. (eds). *Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies*. Doi: 10.1007/978-1-4614-3194-7_17. ©Springer Science + Business Media New York 2012.
 17. Jeleniewicz R, Majdan M, Targorska-Stepniak B, Dryglewska M. Prevalence of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients and relationship with disease activity. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 (10): 480–6.
 18. Khamashta ME et al. Antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Autoimmunity* 2004; 37 (4): 309–12.
 19. Levine JS et al. Catastrophic Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346 (10): 752–63.
 20. Lesley J. Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2013; 73: 857–74.
 21. Mebdi A, Utbman I, Khamashta M. Treatment of antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5 (2): 241–54.
 22. 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.
 23. Montoya RC, Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Advances in Hematol* 2012. Article ID 856341. Doi: 10.1155/2012/856341.
 24. Palomo I, Pinochet C, Alarcón M et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* 2006; 20 (5): 190–4.
 25. Pincus T, Cronstein B, Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S1–S2.
 26. Radway-Bright EL. Antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and their relatives and spouses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (4): 427–31.
 27. Cervera R, Piette J-C, Font J et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Arthr Rheum* 2002; 4 (46): 1019–27.
 28. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado M, Ruiz-Arzuza I et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–18.
 29. Serio B, Fasciolo D, Sulli A, Cutolo M. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (5): 561–4.
 30. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (4): 631–7.
 31. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010. Doi: 10.1136/ard.2009.

Сведения об авторах

Арабидзе Григорий Гурамович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: arabidze@mail.ru

Шапченко Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Муслимова Ольга Валерьевна – мл. науч. сотр. Института клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП

Ларина Ольга Юрьевна – зав. отд.-нием терапии филиала №3 ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина

Сороколетов Алексей Михайлович – д-р мед. наук, зам. глав. врача по филиалам ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина