

П.А. КИРЮЩЕНКОВ,  
В.И. СИДЕЛЬНИКОВА

ФГУ «НЦ АГиП  
имени В.И. Кулакова»  
Минздравсоцразвития  
России

# Патофизиологические механизмы влияния антифосфолипидного синдрома на течение беременности

*Впервые антифосфолипидные антитела выявлены у больных системной красной волчанкой в 1952 году. При исследовании свертываемости крови было выявлено нарушение в виде удлинения АЧТВ и ПВ. На основании этого исследования авторы высказали предположение, что имеется какой-то ингибитор свертывания крови некоторых больных с СКВ. В 1972 году был предложен термин «волчаночный антикоагулянт» (ВА). В дальнейших исследованиях было показано, что ВА ассоциируется не с кровоточивостью, а с развитием тромбофилических осложнений и встречается не только у больных с СКВ, но нередко и у практически здоровых женщин, у женщин с отягощенным акушерским анамнезом – привычное невынашивание, плацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, отслойка плаценты, тяжелая эклампсия, HELLP-синдром (1).*

**В** 1983 году G. Hughes (2) и его группа описали клинический синдром, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, привычной потерей беременности, неврологическими нарушениями и наличием антител к кардиолипину. Этот синдром связан не только с антикардиолипиновыми антителами, но и с антителами к другим фосфолипидам. В 1987 Е. Harris и соавт. (3) предложили термин «антифосфолипидный синдром» (АФС).

В последние годы было установлено, что АФС представлен сложным комплексом, включающим помимо фосфолипидов и некоторые протеины, кофакторы. Наи-

более значимым из них является  $\beta_2$ -гликопротеин-1 и, возможно, протромбин и другие протеины. В связи с этим был предложен термин «антифосфолипидный кофакторный синдром».

Причина развития этого синдрома остается неясной. Полагают, что играют определенную роль вирусные инфекции. Некоторые исследователи изучают генетические маркеры развития этого состояния. По данным А. Веег (4), у 86,4% больных с АФС определяется связь с антигенами гистосовместимости – HLA DR4. Экспрессия HLA DR7 обнаружена у 40% женщин с привычной потерей беременности с АФС против 8,3% женщин, не имеющих антифосфолипидных антител.

Антифосфолипидный синдром является наиболее частой причиной тромбофилических осложнений, в особенности при беременности. Различают первичный антифосфолипидный синдром и вторичный – при наличии аутоиммунного заболевания. Выделяют также «катастрофический АФС».

Патогенез АФС связан с тем, что аутоантитела с гетерогенной специфичностью направлены против отрицательно заряженных фосфолипидов или фосфолипид-связывающих протеинов.

Патогенетические механизмы, участвующие в реализации тромбофилических осложнений, при АФС разнообразны. Среди них выделяют воздействие на эндотелий, мембраны клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов), трофобласт, активацию системы комплемента, цитокинового каскада, системы простаглицлин-тромбоксан, а также на естественные антикоагулянты и фибринолиз. В то же время суще-

ствует и прямое повреждающее воздействие аутоантител на клетки трофобласта, что доказано на экспериментальных моделях для антител к аннексину, фосфатидилсерину, фосфатидилхолину,  $\beta_2$ -гликопротеину.

Воздействие АФА на сосудистотромбоцитарный гемостаз выражается в активации синтеза тромбосана, снижении активности простаглицлина, что ведет к вазоконстрикции и повышению прокоагулянтной активности, а также в воздействии на эндотелиальные клетки с их последующей активацией или повреждением. АФА взаимодействуют с эндотелиальными клетками только при участии  $\beta_2$ -гликопротеина-1 ( $\beta_2$ -ГП-1). В свою очередь  $\beta_2$ -ГП-1 связывается с эндотелием посредством аннексина V, который является рецептором эндотелия для тканевого активатора плазминогена (5). В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что  $\beta_2$ -ГП-1 зависимое связывание АФА с эндотелием вызывает изменения свойств эндотелиальной клетки, которые можно охарактеризовать как «проадгезивные», «провоспалительные» и «прокоагулянтные».

В 2000 году на симпозиуме во Франции были приняты следующие критерии АФС.

## Клинические критерии:

1. Сосудистые – один или более клинических эпизодов артериальных, венозных тромбозов в любой ткани или органе.
2. При беременности:
  - одна или более неясная смерть морфологически нормального плода старше 10 недель беременности;
  - одни или более преждевременные роды морфологически нормальным новорожденным или

Клинические особенности «катастрофического» АФС	
Признак	Характеристика
Пол	70% – женщины
Возраст	Любой, включая детей; средний возраст 29,7±11,9 (90% – до 45 лет)
Основное заболевание	СКВ (обычно неактивная) или волчаночноподобный синдром, ПАФС
Провоцирующие факторы	Инфекции (чаще респираторные), лекарства (отмена непрямым антикоагулянтов), беременность; связь с активностью СКВ не прослеживается
Основные клинические проявления: поражение кожи (45%)	Сетчатое ливедо, акроцианоз, дигитальная гангрена или ишемические изъязвления кончиков пальцев
Сердечно-сосудистая система (63%)	Артериальная гипертензия (часто злокачественная), тахикардия, депрессия сегмента ST, инфаркт миокарда
Легкие (55%)	Одышка, «шоковое» легкое, тромбоэмболия легочной артерии
Поражение ЦНС (63%)	Спутанность сознания, неадекватное поведение, эпилептиформные припадки, гемипарез, множественный мононеврит
Поражение почек (63%)	Микрогематурия, протеинурия, быстро прогрессирующая почечная недостаточность
Признаки ишемии других органов	Инфаркт печени, надпочечниковая недостаточность, инфаркты и ишемические язвы в кишечнике
Лабораторные нарушения: тромбоцитопения, АФА (100%), анти ДНК антитела (54%) Другие: увеличение СОЭ, лейкоцитоз	Как правило, высокий титр IgG АКЛ, ВА (10 из 11)

родоразрешение до 34 недель гестации из-за преэклампсии или эклампсии, тяжелой плацентарной недостаточности;

– три и более спонтанных выкидыша до 10 недель беременности неясной причины после исключения анатомических, гормональных и генетических причин прерывания.

#### Лабораторные критерии:

1. Антикардиолипидные антитела IgG и /или IgM изотипов в крови, в среднем или высоком титре 2 или более раз подряд с интервалом 6 недель, исследованные стандартным иммуноферментным методом для  $\beta_2$ -гликопротеин I – зависимых антикардиолипидных антител.

2. Волчаночный антикоагулянт, присутствующий в плазме 2 или более раз подряд, при исследовании с интервалом в 6 недель, исследованный согласно руководству Международного общества тромбозов и гемостаза следующим путем:

– удлинению фосфолипид-зависимой коагуляции в тестах коагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); время свертывания с коалином; исследование со змеиным ядом; удлинение протромбинового времени, текстарин-время;

– невозможность скорректировать время свертывания в скрининговом тесте в смеси с нормальной обесцененной тромбоцитами плазмой;

– укорочение или коррекция удлинённого времени коагуляции добавлением в скрининговый тест избытка фосфолипидов;

– исключение других коагулопатий, т.е. ингибитор VIII фактора, гепарин и др.

На конгрессе в Сиднее в 2004 г. антитела к  $\beta_2$ -ГП-1 внесены наряду с волчаночным антикоагулянтом (ВА) и АКЛ в диагностические критерии АФС.

В настоящее время установлено, что антитела к  $\beta_2$ -ГП-1 обладают высокой тромбогенной активностью за счет следующих механизмов:

- 1) ингибируют естественные антикоагулянтные свойства  $\beta_2$ -ГП-1, являющегося протективным мембранным гликопротеином;
- 2) увеличивают продукцию тромбосана A2, воздействуя на тромбоциты;
- 3) воздействуют на фибринолиз, частично ингибируя преобразование плазминогена в плазмин;
- 4) снижают образование XIa фактора из XI;
- 5) вызывают активацию системы комплемента;
- 6) снижают активность естественных антикоагулянтов протеина С, протеина S, аннексина-V;
- 7) индуцируют экспрессию тканевого фактора, особенно моноцитами и эндотелиальными клетками;
- 8) оказывают прямое повреждающее воздействие на клетки трофобласта и децидуальной ткани с активацией прокоагулянтных эффектов (б).

Важнейший механизм «прокоагулянтной» активности АФА, имеющий особое значение в реализации акушерской патологии, связан с повреждением так называемого защитного «аннексинового щита». Аннексин – V белок, обладающий мощной антикоагулянтной активностью за счет высокого сродства с анионными фосфолипидами и способности вытеснять факторы свертывания крови с поверхности фосфолипидных клеточных мембран. Именно аннексином-V богаты ворсины трофобласта с самых ранних этапов физиологической беременности, образуя своеобразный «антикоагулянтный щит».

Доказан высокий тропизм АФА к плацентарной ткани, который выражается в способности связываться с микроворсинчатой поверхностью трофобласта и периваскулярными участками. Одним из антигенов – мишеней является отрицательно заряженный фосфолипид – фосфатидилсерин, который экспрессируется на трофобласте в период инвазии и дифференцировки. При этом  $\beta_2$ -ГП-1, связываясь с фосфатидилсерином, формирует эпитоп, с которым взаимодействуют АФА (7). Также было показано, что антикардиолипидные антитела IgG, связываясь с клетками трофобласта, снижают выработку ХГЧ с ранних сроков беременности.



Еще одним фосфолипидсвязывающим кофакторным белком является протромбин. Установлено, что существуют как антитела к протромбину, так и антитела к комплексу протромбин-фосфатидилсерин, причем для обеих форм доказана связь с развитием АФС.

Согласно литературным данным частота встречаемости АФС среди пациенток с привычной потерей беременности составляет 27–42%.

Популяционная частота этого состояния среди населения США составляет 5%.

Различают два класса АФА, образующихся под влиянием эндогенных стимулов:

1. АФА, удлиняющие *in vitro* фосфолипидзависимые коагуляционные реакции, воздействуя на  $Ca^{2+}$  зависимое связывание протромбина и факторов Ха, Va в процессе сборки протромбин-активаторного комплекса (протромбиназы) –ВА;

2. АФА, которые определяются иммунологическими тестами на основе кардиолипина – антикардиолипиновые антитела (АКА).

Аутоантитела к фосфолипидам могут возникать под влиянием экзогенных и эндогенных стимулов. Экзогенные стимулы связаны в основном с инфекционными антигенами, что ведет к образованию транзиторных антител, которые не вызывают тромботических нарушений. Примером таких экзогенных АФА являются антитела, выявляемые при реакции Вассермана.

Антитела, образующиеся под воздействием эндогенных стимулов, связаны с нарушением эндотелиального гемостаза. Эти антифосфолипидные антитела (АФА) вызывают тромботические нарушения, проявляющиеся инсультами, инфарктами у молодых людей, другими тромбозами и тромбозомиями, развитием синдрома Снедона.

В настоящее время наряду с первичным и вторичным АФС выделяют и серологические варианты АФС (Asherman R.A, 1992):

А. «Катастрофический» АФС.

Б. Другие микроангиопатические синдромы:

– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

– гемолитикоуремический синдром;

– HELLP-синдром (гемолиз, повышение печеночных ферментов, тромбоцитопения).

В. Синдром гипотромбинемии.

Г. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.

Д. АФС в сочетании с васкулитом.

«Катастрофический» АФС – термин предложен R.A Asherman в 1992 г. – характеризуется развитием полиорганной недостаточности вследствие рецидивирующих тромбозов в мелких сосудах различных органов в течение короткого периода времени.

Генез «катастрофического» АФС более сложен по сравнению с тем, что имеет место при других формах АФС. Полагают, что в его развитии принимают участие различные клеточные медиаторы (цитокины), ответственные за взрыв клинически проявившегося воспалительного ответа с развитием полиорганной недостаточности (8).

«Катастрофический» АФС развивается менее чем у 1% пациентов с антифосфолипидным синдромом. Симптоматика этого варианта АФС чрезвычайно разнообразна, в процесс вовлекаются практически все органы (полиорганная недостаточность) в очень короткий период времени. Антифосфолипидные антитела определяются в высоком титре.

В настоящее время не существует единой точки зрения о способах коррекции АФС. Предлагается использование глюкокортикоидов, противотромботических средств, иммуноглобулинотерапии, плазмафереза.

На XII Международном конгрессе по антифосфолипидному синдрому (2007) рекомендовалось применение глюкокортикоидов при наличии у беременных тромбоцитопении, обусловленной АФС, – дозы преднизолона определяются уровнем тромбоцитопении от 5 до 15 мг в сутки; во всех случаях вторичного АФС – дозы глюкокортикоидов определяются тяжестью основного заболевания;

глюкокортикоиды используются также в случаях потери предшествующей беременности, во время которой применялись низкомолекулярные гепарины и аспирин. При этой традиционной для АФС терапии успешное сохранение беременности наблюдается только у 70% беременных, а при включении Преднизолона в дозе 5–15 мг с учетом тяжести аутоиммунных проявлений успешная терапия наблюдается у 90–95% беременных. Было отмечено, что низкие дозы глюкокортикоидов, не вызывая серьезных побочных эффектов, оказывают оптимальный иммуномодулирующий эффект (9,10).

Имеются данные об отсутствии неблагоприятного влияния глюкокортикоидов на состояние новорожденного при использовании малых доз (5–10 мг) преднизолона (11).

Противотромботическая терапия при АФС представлена препаратами гепаринового ряда (преимущественно – низкомолекулярными, НМГ) и антиагрегантами. Так, по данным H. Shehata et al. (12), основной вид терапии АФС – аспирин и НМГ. При этом частота преэклампсии составляла 18%, задержка внутриутробного развития плода – 31%, преждевременные роды – 43%, перинатальная смертность – 7%. По данным М.Г. Гениевской и А.Д. Макацария (13), в группе женщин с АФС, получавших с I триместра НМГ в виде монотерапии, частота преждевременных родов – 7,6%, гипотрофии плода – 7,6% и токсикоза второй половины беременности – 19,2%, а при лечении НМГ со II триместра частота преждевременных родов составила 17,3%, гипотрофии плода – 7,6%, токсикоза второй половины беременности легкой и средней тяжести – 27,6%, причем тяжелая форма токсикоза была довольно часто и составила 19,2%. Несмотря на указанные осложнения, беременность завершилась рождением жизнеспособного потомства у 98,8% женщин.

Еще один дискуссионный вопрос – о применении иммуноглобулина в лечении беременных с АФС для подавления продукции

аутоантител. Есть данные о том, что большие дозы иммуноглобулина подавляют продукцию аутоантител и можно использовать этот метод вместо глюкокортикоидной терапии. Так, по данным A.L. Clark et al. (14), сочетание применения малых доз аспирина, гепарина и внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 1 г/1 кг веса в течение 2 дней каждого месяца беременности до 36 недель способствовало рождению жизнеспособного потомства. В последние годы много дебатов по применению разных доз иммуноглобулинов, времени введения, длительности терапии. Большинство исследователей считают, что начинать терапию иммуноглобулином надо в цикле зачатия за 1–2 недели до зачатия (15). Другие полагают, что начинать нужно в первые 5–8 недель беременности и продолжать до 16–34 недель беременности (16).

Рекомендуются различные дозы иммуноглобулина – от 200 мг/кг до 1000 мг/кг на курс лечения, и интервал между курсами определяется периодом, который равен 3–4 недели. Эффективность применения иммуноглобулина расценивается как от отрицания эффективности иммуноглобулина (17) до практически 95–100%-ной эффективности (18).

В связи с тем, что антитромботическая терапия, иммуноглобулин и глюкокортикоиды воздействуют на разные звенья патогенеза АФС, мы рекомендуем проводить сочетанную терапию и полагаем, что совместное использование обосновано особенно в I триместре беременности в периоде формирования трофобласта и плаценты. Такая сочетанная терапия показана в циклах зачатия в программах ЭКО, в особенности у женщин с антифосфолипидным антителами.

По данным Y. Sherer et al. (19) применение антитромботической терапии при АФС направлено в основном на профилактику и коррекцию тромботических осложнений. Применение же иммуноглобулина и глюкокортикоидов в малых дозах снижает продукцию антител, блокируя их синтез В-клетками и ингибирует действие самих аутоантител. Существует точка зрения, что в препаратах иммуноглобулинов содержатся антиидиотипические антитела к АФА, направленные на их ингибирование, а также на инактивацию клона В-клеток с последующим снижением продукции АФА; снижение активности и цитотоксичности NK клеток в крови, в эндо-

метрии и в децидуальной ткани, снижении уровня провоспалительных цитокинов (4).

По данным D. Clark et al. (20) супрессия иммуноглобулином NK клеток осуществляется через CD200-зависимый и CD-200-независимый путь супрессии и антиген CD200 в ассоциации с иммуноглобулином являются важным компонентом супрессии NK-клеток, существенно активированных при АФС.

Несмотря на большой интерес и эффективность использования иммуноглобулинов, в акушерской практике есть много противников их использования, основные положения которых состоят в следующем:

- иммуноглобулин – дорогой препарат, а необходимо использовать большие дозы, и стоимость лечения составляет от 7000 до 14 000 долл. США;
- имеется возможность передачи вирусной инфекции;
- возможны осложнения в виде головной боли, тошноты, гипотензии, аллергические реакции.

Из немедикоментозных методов коррекции нарушений при АФС, в особенности при плохой переносимости лекарственных препаратов или при развитии рефрактерности к ним, хорошо зарекомендовал себя лечебный плазмаферез (21). 

## Литература

1. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. и соавт. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // Тер. Арх. 1988. С.84–86.
2. Hughes G. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant // BMJ. 1983. 187. 1088.
3. Harris E.N. et al. Clinical and serological features of antiphospholipid syndrome (APS) // Br. J. Rheumatol. 1987. 26 (suppl 2). 19.
4. Beer A., Kwak J. Reproductive medicine program Fineh University of Health Science // Chicago Med. Sch. 1999. 132.
5. Keying M. High affinity binding of  $\beta$ -2-glycoprotein I to human endothelial cells in mediated by annexin II // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 20. 15541–15548.
6. Rahgozar S. et al. Beta-2-glycoprotein I binds thrombin via exosite I and exosite II: anti-beta 2 – glycoprotein I antibodies potentate the inhibitory effect of beta 2-glycoprotein I on thrombin-mediated factor XIIa generation // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56, № 2. 605–613.
7. Di Simone N. et al. New damage mechanisms of antiphospholipid antibodies on trophoblast cells: inhibition of HB-EGF expression // Clinical and Exp. Reum. 2007. Vol. 25, № 2. 27.
8. Asherman R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome // J. Rematology. 1992. Vol. 19. 508–512.
9. Sher G., Feinman H., Zouves C. et al. High fecundity rates following in vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin // Hum. Reprod. 1994. N9. 2278–2283.
10. Carp H., Sapir T. et al. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss // Clin Rev. Allergy Immunol. 2005. Vol. 29(3). 327–332.
11. Бондарь О.Е. Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с антифосфолипидным синдромом // Автореф. дисс. к.м.н., М. 2000. 25с.
12. Shehata H., Nelson-Piercy C., Khamashta M. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome // Rheumatic Disease Clinics of North America. 2001. Vol. 27. 3.
13. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом // Акуш. и гинек. 2002. №1. С.24–27.
14. Clark A.L., Branch D.W. et al. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy // Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 93. 437–441.
15. Coulam C.B., Stephenson M., Stern J.L., Clark D.A. Immuno-therapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials // Am. Reprod. Immunology. 1996. Vol. 35. N 4. 352–359.
16. Christiansen O.B., Pedersen B., Rosgaard A., Huth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17. 809–816.
17. Hill J.A. Recurrent pregnancy loss // In: Creasy R.K., Resnik R. (Eds). Maternal-fetal medicine. – 4th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999. 423–443.
18. Kotlan B., Padanyi A. et al. Alloimmune and Autoimmune background in recurrent pregnancy loss – successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin // Am J. of Reproductive immunology. 2006. Vol. 55. N5. 331–340.
19. Sherer Y., Levy Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome // Rheumatology. 2000. Vol. 39. 421–426.
20. Clark D.A., Wong K. et al. CD-200-dependent and non-CD200-dependent pathways of NK cell suppression by human IVlg // J. Asses. Reprod. Genet. 2008. Vol. 25(2–3). 67–72.
21. Агаджанова А.А. Антифосфолипидный синдром при привычном невынашивании беременности (профилактика и комплексная терапия с использованием плазмафереза) // Автореферат дис. д.м.н., Москва. 1999. 42с.