

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Егорова Е.С., Баймурадова С.М., Машкова Т.Я.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: антифосфолипидные антитела оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья: эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз и активируя тромбоцитарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы. Сочетание протромботических и нетромботических эффектов, включая активацию локального воспалительного ответа, влияние на трофобласт и характеристики эмбриона, приводят к развитию характерной клинической картины – целому спектру тромботических осложнений в артериальных, венозных сосудах, в системе микроциркуляции по типу ангиопатии, а также к репродуктивным потерям и тяжелым поздним акушерским осложнениям, таким как гестоз и преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, осложнения беременности, катастрофический АФС.

Исследования в области антифосфолипидного синдрома (АФС) зародились в начале XX века. Под антифосфолипидным синдромом в настоящее время понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные, – наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и венозными

тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами [1,2].

Исследования в области АФС зародились еще в начале XX в. В 1906 г. Wasserman с коллегами разработали метод серологической диагностики сифилиса, основанный на фиксировании комплемента при взаимодействии аутоантител из сыворотки больных сифилисом и «сифилитического антигена», выделяемого из органов животных. В 1941 г. Rangborn доказал, что химической основой этой реакции является кардиолипин, содержащийся в спиртовом экстракте бычьего сердца и используемый в качестве антигена в реакции Вассермана. Положительные результаты этого теста были обнаружены и у пациентов с аутоиммунными, воспалительными и гематологическими заболеваниями, но без признаков сифилитической инфекции (ложноположительная реакция Вассермана).

В 1965 г. Alarcon-Segovia и Osmundson описали необычную клиническую симптоматику, связанную с периферическими сосудистыми проявлениями СКВ. Сюда входили венозные и артериальные тромбозы, сетчатое ливедо и ложноположительные серологические тесты на сифилис. Эти клинические проявления и сформировали основу антифосфолипидного синдрома, который был окончательно определен Hughes в 1987 г. [9].

В 70-х гг. Feinstein и Rapaport ввели термин «волчаночный антикоагулянт» для обозначения этого неспецифического циркулирующего в плазме ингибитора

Список сокращений

АТ III – антитромбин III; аКЛ – антикардиолипин; АФА – антифосфолипидные антитела; АФС – антифосфолипидный синдром; ВА – волчаночный антикоагулянт; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ДВС – синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром; оЛНП – окисленные липопротеины низкой плотности; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; СКВ – системная красная волчанка; ССВО – синдром системного воспалительного ответа; ФЛ – фосфолипид; ФС – фосфатидилсерин; АРС – активированный протеин С; ЕРСР – эндотелиальный рецептор протеина С; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; РС – протеин С; PS – протеин S; TF – тканевый фактор; TFPI – ингибитор пути тканевого фактора; t-PA – активатор плазминогена тканевого типа; TM – тромбомодулин; vWF – фактор фон Виллебранда; β 2-GPI – β 2-гликопротеин 1.

коагуляции, не связанного с тенденцией к кровотечению и обнаруживаемого преимущественно у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Впервые связь между тромбозом глубоких вен, привычным невынашиванием и ВА была отмечена Soulier и Voffa в 1980 г. В конце 70-х и начале 80-х гг. было опубликовано много статей с описанием пациентов с подобной клинической симптоматикой, но без клинических и серологических проявлений СКВ. Для обозначения этой новой формы патологии был предложен термин «первичный АФС».

Учитывая то, что АФА обнаруживаются у 2-6% доноров крови (т.е. среди здорового населения)

и у 30-40% пациентов с СКВ, проблема АФС является одной из важнейших в медицине [2].

Диагностические критерии АФС

В 1999 г. в Саппоро были предложены диагностические критерии АФС. Однако в дальнейшем появилось много работ, посвященных клиническому и лабораторным проявлениям синдрома, в связи с чем на XI Международном Конгрессе по АФА (2005) сложившиеся в Саппоро критерии диагностики АФС были пересмотрены [13] (см. табл. 1).

Следует отметить, что комиссия по АФА выступает против использования термина «вторичный» АФС.

<p>Клинические критерии</p> <p>1. Сосудистый тромбоз²</p> <p>2. Патология беременности</p>	<p>Один и более клинических эпизодов³ артериального, венозного тромбозов или тромбоза мелких сосудов⁴ в любом органе или ткани. Тромбоз должен быть подтвержден объективными исследованиями. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть выраженных воспалительных изменений в стенке сосуда</p> <p>а) одна и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) в сроках 10 и более нед. беременности;</p> <p>б) одни и более преждевременные роды до 34 нед. беременности, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой фетоплацентарной недостаточностью⁵, с рождением морфологически нормального плода;</p> <p>в) три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 недель с исключением анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий со стороны отца и матери</p>
<p>Лабораторные критерии⁶</p> <p>Волчаночный антикоагулянт (ВА)</p>	<p>Обнаруживается в плазме в двух и более случаях с 12-недельным промежутком. ВА определяется в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА Международного Общества по тромбозу и гемостазу фосфолипидзависимых антител.</p>
<p>Антикардиолипиновые антитела (АКА)</p>	<p>Наличие изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (т.е. более 40 GPL⁷ или MPL, или более 99 перцентили) в сыворотке или плазме в двух и более случаях, с интервалом не менее 12 нед. Определение АКА должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).</p>
<p>Антитела к β2-гликопротеину</p>	<p>Наличие антител к β2-гликопротеину изотипов IgG и/или IgM (в титрах, превышающих 99 перцентиль) в сыворотке или плазме в двух и более случаях, с интервалом не менее 12 нед. Определение антител должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).</p>

Таблица 1. Пересмотренные диагностические критерии АФС (диагноз антифосфолипидного синдрома устанавливается при наличии как минимум одного клинического и одного из лабораторного критерия)¹.

¹ Диагноз АФС можно снять, если положительные лабораторные тесты и клинические проявления наблюдаются раздельно в течение менее 12 нед. или более 5 лет.

² Сочетание наследственных или приобретенных факторов риска тромбоза – не повод для исключения пациентов из исследований по АФС. Тем не менее, такие пациенты должны быть разделены на две подгруппы в зависимости от: а) наличия и б) отсутствия дополнительных факторов риска тромбоза. К факторам риска тромбозов относятся: возраст (старше 55 лет для мужчин и старше 65 лет для женщин), наличие любых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия, сахарный диабет, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, снижении липопротеинов высокой плотности, курение, отягощенный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, индекс массы тела >30 кг/м², микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации – менее 60 мл/мин), генетическая тромбофилия, прием оральные контрацептивов, нефротический синдром, злокачественные заболевания, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства.

³ Тромботический эпизод в анамнезе может считаться клиническим критерием, при условии, что тромбоз подтвержден соответствующими диагностическими методами и при отсутствии других причин тромбоза.

⁴ Поверхностные венозные тромбозы не включены в клинические критерии.

⁵ Общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают в себя: 1) ареактивный нестрессовый тест при кардиомониторировании плода, свидетельствующий о гипоксии плода; 2) нарушения кровотока, выявляемые при доплерографии – отсутствие конечного диастолического кровотока в пупочной артерии – также свидетельствует о гипоксии плода; 3) маловодие, т.е. индекс амниотической жидкости <5 см; 4) масса плода при рождении, составляющая менее 10 перцентили для данного гестационного возраста.

⁶ Исследователи настоятельно рекомендуют классифицировать пациентов с АФС согласно следующим категориям: I – наличие более одного лабораторного критерия (любая комбинация), IIa – наличие только ВА, IIb – наличие только АКА, IIc – наличие только антител к β2-гликопротеину.

⁷ Один tprl эквивалентен 1 мг IgG. Общепринято результаты анализа оценивать как «высокопозитивные» (более 60 tprl ЕД/мл или более 80 GPL), «среднепозитивные» (20-80 GPL или 20-60 tprl ЕД/мл) или «низкопозитивные» (менее 20 GPL или tprl ЕД/мл). Результаты менее 10 GPL или tprl ЕД/мл рассматриваются как отрицательные.

Это связано с тем, что большинство пациентов с так называемым «вторичным» АФС страдают СКВ. Неясно, являются ли АФС и СКВ двумя отдельными заболеваниями, присутствующими у одного и того же пациента, или СКВ является фоном для развития АФС, или же АФС и СКВ представляют собой два элемента одного и того же процесса. Таким образом, взаимосвязь между СКВ, АФС и волчаночно-подобным синдромом требует дальнейших исследований. По мнению иссле-

дователей, более важным является диагностика сопутствующей СКВ (или другого заболевания), а не разделение АФС на «первичный» и «вторичный».

Классификации АФС

Большинство исследователей все же выделяют первичный и вторичный АФС. О первичном АФС говорят при наличии клинических признаков заболевания и отсутствии симптомов различных заболеваний соединительной ткани, включая СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру. АФС на фоне заболеваний соединительной ткани, различных аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей, инфекционно- и лекарственно-обусловленный считается вторичным АФС.

Классификация АФС представлена в таблице 2. Критерии дифференциальной диагностики первичного АФС и АФС на фоне СКВ представлены в таблице 3 [15]. Наличие любого из перечисленных критериев исключает диагноз первичного АФС. Для исключения СКВ необходимо наблюдение в течение 5 лет и более после манифестации первых клинических проявлений.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) является наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома. Он проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител. Этот синдром носит имя синдрома Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел в клиническую практику термин КАФС [2,19]. Хотя КАФС развивается менее чем у 1% из всех пациентов с АФС, он является угрожающим жизни состоянием и требует неотложной терапии. Несмотря на лечение, летальность при КАФС достигает 50%. Сегодня КАФС рассматривается с позиций синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и характеризуется развитием системной эндотелиальной дисфункции, системным выбросом провоспалительных цитокинов, активацией процессов коагуляции

I. Первичный АФС
II. Вторичный АФС
А. На фоне аутоиммунных заболеваний
1) Системных:
– системной красной волчанки
– ревматоидного артрита
– синдрома Шегрена
– системной склеродермии
– васкулитов:
узелкового полиартериита
гигантско-клеточного артериита/ревматической полимиалгии
артериита Такаюсу
болезни Бехчета
– Недифференцируемых заболеваний соединительной ткани
2) Органоспецифичных:
– сахарного диабета
– болезни Крона
Б) На фоне злокачественных опухолей
1) Солидных:
– тимома
– карцинома (легких, почек, яичников, шейки матки, предстательной железы)
2) Гематологических:
– лимфома
– лейкомия
– макроглобулинемия Вальденстрема
– миелопролиферативные заболевания
В) Лекарственно-индуцированный АФС
– фенотиазины
– прокаинамид
– хлоротиазид
– этосуксимид
– оральные контрацептивы
– альфа-Интерферон
– фенитоин
– хинин, хинидин
– гидралазин
Г) Инфекционно-опосредованный АФС
– сифилис
– ВИЧ
– малярия
Д) На фоне других состояний
– конечная стадия почечной недостаточности
III. Другие варианты АФС
А) Серонегативный АФС
Б) Катастрофический АФС
В) Тромботический шторм
Г) Полиорганная недостаточность
Д) Другие микроангиопатические синдромы
– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
– гемолитико-уремический синдром
– HELLP-синдром
Е) ДВС-синдром
Ж) Синдром волчаночный антикоагулянт-опосредованной гипопротромбинемии

Таблица 2. Классификация АФС.

Сыпь на щеках
Дискоидная сыпь
Язвы полости рта и ротоглотки, за исключением изъязвления и перфорации носовой перегородки
Выраженный артрит
Плеврит при отсутствии признаков эмболии легочной артерии или левожелудочковой сердечной недостаточности
Перикардит при отсутствии признаков инфаркта миокарда или уремии
Персистирующая протеинурия более 0,5 г/сут. в результате гистологических подтвержденного иммунокомплексного гломерулонефрита
Лимфопения менее 1,000/мкл
Антитела к нативной ДНК, выявленные методом радиоиммунного анализа или <i>Crihthidia</i> флюоресценцией
Титр антиядерных антител более 1:320
Лечение лекарственными препаратами, часто способствующими образованию АФА

Таблица 3. Критерии для дифференциальной диагностики первичного АФС и АФС на фоне СКВ [9].

и формированием ДВС-синдрома. Под влиянием антифосфолипидных антител происходит формирование прокоагулянтного и провоспалительного потенциала, на фоне которого под действием дополнительных провоцирующих факторов (инфекция, травма, хирургическое вмешательство, прием оральных контрацептивов) развивается КАФС, то есть реализуется декомпенсация системы гемостаза, запускается системный воспалительный ответ и формируется полиорганная недостаточность.

Клинические проявления АФС

Антифосфолипидный синдром по праву называют синдромом-хамелеоном. При участии различных молекулярных механизмов и взаимодействий развивается целый спектр клинических проявлений.

Антифосфолипидный синдром является системным заболеванием и может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных систем органов – вплоть до развития так называемой катастрофической формы АФС, характеризующейся острой полиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами миокарда и гастроинтестинальных органов, надпочечниковой недостаточностью и пр. Учитывая, что АФС занимает первое место среди причин тромбозов, эпизоды тромбозов на фоне приема оральных контрацептивов, в послеоперационном периоде, при иммобилизации и других предрасполагающих факторах, а также рецидивирующие тромбозы и тромбоэмболии или множественность мест поражения должны насторожить врача-клинициста в отношении возможного наличия АФС. Не менее ярким проявлением АФС являются неудачи, связанные с терапией непрямыми антикоагулянтами после тромбоза, которые проявляются ретромбозами.

Основные клинические проявления АФС перечислены в таблице 4.

Далее более подробно обсуждаются последствия АФС, имеющие наиболее важное клиническое значение.

Большинство исследований по типу случай-контроль, проведенные среди пожилых людей, обнаружили прямую взаимосвязь циркуляции АФА с развитием ишемического инсульта. Было обнаружено повышение титра АФА в крови пациентов через 7 дней и даже через 6 ч после тромбоза, хотя этого времени недостаточно для нарастания титра антител. Средний возраст АФА – ассоциированной церебральной ишемии – на несколько десятков лет меньше возраста типичной церебральной ишемической в популяции. Нет данных о том, влияет ли тяжесть тромбоэмболических осложнений на титр антикардиолипидных антител [6].

ЦНС

Хорея
Мигрень
Психоз
Эпилепсия
Транзиторные ишемические атаки/инсульты
Гипоперфузия
Нейросенсорная потеря слуха
Поперечная миелопатия
Когнитивные расстройства
Псевдоопухоль мозга
Тромбозы церебральных вен/артерий
Тромбозы сосудов сетчатки
Синдром подобный рассеянному склерозу

Гастроинтестинальные

Печеночный некроз
Некалькулезный холецистит
Синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен)
Интестинальная ишемия

Сосудистые

Атеросклероз
Болезни клапанов сердца
Острый инфаркт миокарда
Неудачные результаты ангиопластики
Диастолические нарушения. Внутрисердечный тромбоз
Кардиомиопатия
Болезнь Бюргера (облитерирующий тромбоангиит)

Кожные

Сетчатое ливедо (*Livedo reticularis*)
Кожные изъязвления
Подногтевые геморрагии
Поверхностные тромбофлебиты
Дистальная кожная ишемия (акроцианоз)
Гангренеподобные повреждения кожи
Некроз кожи

Костные

Аваскулярный остеонекроз
Некроз костного мозга

Почечные

Гломерулярный тромбоз
Стеноз почечной артерии
Почечная недостаточность
Тромбоз почечной вены/артерии

Легочные

Легочный эмболизм
Легочная гипертензия
Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

Эндокринные

Надпочечниковая недостаточность
Гипопитуитаризм

Гематологические

Тромбоцитопения
Аутоиммунная гемолитическая анемия
Лейкопения

Акушерские

Привычное невынашивание
Гестозы
Внутриутробная задержка развития плода
HELLP-синдром
Неудачные попытки ЭКО и искусственного осеменения
Послеродовый плевропульмональный синдром

Катастрофический АФС

Мультиорганная недостаточность

Таблица 4. Основные клинические проявления АФС.

Недавно было завершено первое проспективное исследование, касающееся роли АФА в развитии повторных ишемических инсультов (APASS) [1]. Оно было начато в 1993 г. и оценивало риск рецидива инсультов и других тромбоэмболических осложнений в течение двух лет у пациентов, перенесших ишемический инсульт и получавших в качестве терапии либо аспирин (325 мг в сут.), либо варфарин (МНО=2,2). Результаты исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности терапии аспирином и варфарином у пациентов с АФА, перенесших ишемический инсульт. В исследовании не использовались более высокие дозы варфарина с большим значением МНО, хотя, возможно, они были бы более эффективны для профилактики рецидивов АФА-ассоциированных инсультов.

Когнитивные нарушения при АФС могут варьировать от легких расстройств до сосудистой деменции. Хотя специфическая роль антифосфолипидных антител остается неясной, тем не менее, очевидно, что большинство когнитивных нарушений при АФС являются результатом тромбоза.

Применение доплеровской эхокардиографии позволило выявить высокую частоту патологии сердечных клапанов у пациентов, страдающих СКВ с циркуляцией АФА, по сравнению с больными СКВ без циркуляции АФА. Почти у 89% больных с СКВ и заболеваниями клапанов сердца были обнаружены АФА, по сравнению с 44% больных без поражений клапанов. Эхокардиографические исследования обнаружили патологию сердечных клапанов почти у одной трети больных первичным АФС. Основными изменениями были утолщение клапанов, вегетации и клапанная регургитация.

Случаи инфаркта миокарда в группе женщин в возрасте от 35 до 44 лет, страдающих СКВ, развиваются в 50 раз чаще, по сравнению с контрольной группой. Инфаркт миокарда при СКВ обычно связан с атеросклерозом, возникающим в результате длительного приема стероидов, гиперлипидемии, гипертензии и васкулита. К этим классическим механизмам следует добавить циркуляцию антифосфолипидных антител как возможный фактор развития инфаркта миокарда. Наличие высокого титра антикардиолипиновых антител в настоящее время признается в качестве независимого фактора риска инфаркта миокарда. Выявлена корреляция между уровнем антикардиолипиновых антител и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). Возможно, этот механизм является ответственным за развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирование атеросклероза.

Обязательный скрининг на антифосфолипидные антитела у пациентов с инфарктом миокарда должен быть выполнен в следующих случаях: 1) если пациент моложе 45 лет; 2) если в анамнезе имеются случаи венозного или артериального тромбоза или привычного невынашивания; 3) у пациентов с отягощенным семейным анамнезом в отношении аутоиммунных

заболеваний, особенно СКВ; 4) при наличии окклюзии вен трансплантата, наступившей ранее чем через год после операции или окклюзии, несмотря на терапию варфарином или аспирином; 5) при реокклюзии артерий после успешно проведенной ангиопластики или реокклюзии, несмотря на терапию варфарином или аспирином.

Эмболия легочных сосудов и инфаркт легкого являются наиболее частыми легочными проявлениями АФС (встречаются у 17–33%) и могут быть первым проявлением заболевания. Высокая частота подобных проявлений объясняется частыми рецидивирующими тромбозами глубоких вен у пациентов с АФС, что приблизительно в трети случаев осложняется эмболией в легочные сосуды и инфарктом легкого. Другими источниками тромбоэмболии могут быть также нижняя полая вена и почечная артерия, вегетации трикуспидального клапана, а также правосторонние внутрисердечные тромбы. Последнее обстоятельство требует систематического проведения эхокардиографии у больных с АФС и легочным эмболизмом. Наличие высоких титров АКА или ВА у пациентов с «идиопатическим» венозным тромбоэмболизмом значительно повышает риск рецидивирующих тромбозов и тромбоэмболий. Легочный эмболизм является ведущей причиной легочной гипертензии у пациентов с АФС.

Сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) является наиболее частым кожным проявлением АФС (встречается приблизительно у 25% пациентов с АФС) и представляет собой необычное проявление стаза в кожных сосудах, характеризующееся отдельными участками цианоза. Сетчатый характер ливедо соответствует области анастомозов между двумя конусами артериолярных ветвей, за счет которых в норме происходит кровоснабжение кожи. Эти кожные проявления часто сочетаются с рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами, патологией клапанов и цереброваскулярными тромбозами с сопутствующей эссенциальной гипертензией (синдром Снеддона).

Почки являются одними из основных органов-мишеней для АФА, что, по-видимому, связано с тем, что почки, как и мозг, чрезвычайно богаты фосфолипидами. Тромбоз сосудов почек, обусловленный АФА, может приводить к различным клиническим проявлениям: системной гипертензии различной степени тяжести, протеинурии, гематурии, тромботической микроангиопатии, в т.ч. ассоциированной с беременностью, прогрессирующей почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

У пациентов с АФС описано развитие тяжелой или злокачественной гипертензии в отсутствие пролиферативного гломерулонефрита. Гистологически наблюдались ишемия гломерул, внутрисердечные артериальные или артериолярные тромботические поражения или фиброз интимы. Схожие поражения были описаны при нефропатии у беременных. Гистологическое исследование показало наличие фибриновых тромбов

в гломерулярных капиллярах, артериолах и междолевых артериях. Электронное микроскопическое исследование подтвердило наличие тромботической микроангиопатии.

Наиболее характерным проявлением АФС служит акушерская патология: привычное невынашивание, неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), гестозы, включая преэклампсию и эклампсию, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

В последние годы в мировой литературе и медицинской практике для обозначения репродуктивных потерь активно используется термин «синдром потери плода», который является более широким понятием и включает в себя:

- один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 нед. и более (включая неразвивающуюся беременность);
- мертворождение;
- неонатальная смерть, как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;
- три или более самопроизвольных выкидышей на преэмбрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

Частота синдрома потери плода при АФС достигает 50–75% [8,9]. Прерывание беременности может иметь место в любые сроки беременности, и выкидыш зачастую остается единственным симптомом у пациентов с первичным АФС. Для АФС характерен любой тип синдрома потери плода, включая предимплантационные потери.

Тромботический шторм и антифосфолипидный синдром

После открытия катастрофического антифосфолипидного синдрома R.A. Asherson началась эра активного изучения этой наиболее тяжелой формы АФС. С современных позиций в понятие КАФС включают [19]: развитие множественных тромбозов за короткий период времени (менее одной недели), развитие полиорганной недостаточности, тромбозы в мелких сосудах, развитие ССВО, высокий риск атипичных тромбозов (костного мозга, органов репродуктивной системы), лабораторные признаки АФС. Рассматривая КАФС с позиций синдрома системного ответа на воспаление, становится понятным колоссальное сходство клинических проявлений КАФС и сепсиса. Развивающийся синдром системного ответа на воспаление приводит к формированию распространенной тромботической васкулопатии, что, в свою очередь, объясняет широкий спектр клинических проявлений КАФС, обусловленных повреждением тканей и развитием полиорганной недостаточности, включая нарушение функции почек, ОРДС, развитие церебральных

нарушений («острый церебральный дистресс-синдром»), снижение сократительной активности миокарда и развитие катехоламин-рефрактерной гипотензии. Таким образом, ССВО не оставляет организму шансов, поражая все защитные механизмы, обуславливая блокаду микроциркуляторного русла и развитие мультиорганной недостаточности.

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли КАФС в патогенезе акушерских осложнений. Такие типично акушерские осложнения как эклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты могут быть проявлениями КАФС. Таким образом, КАФС является гораздо более распространенным явлением, нежели было принято считать до сих пор. Кроме того, эклампсия, HELLP-синдром, ПОНРП могут развиваться и при наличии других дефектов гемостаза, в частности, при мутации FV Leiden и дефиците PS. Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза существенно усугубляет течение патологического процесса и приводит к развитию тромботических осложнений. Возможно, сочетание наследственных тромбофилий и АФС создает благоприятный фон, при котором при определенных условиях возможна декомпенсация системы гемостаза и развитие КАФС.

КАФС характеризуется мультиорганным поражением и вовлечением всех органов и систем с развитием полиорганной недостаточности. Во время беременности появляется новый чрезвычайно важный как для матери, так и для плода орган – плацента. Морфологически множественные микротромбозы и инфаркты плаценты выявляются при многих акушерских осложнениях, включая гестозы, HELLP-синдром, ДВС-синдром, обусловленный различными причинами, в т.ч. и акушерскими кровотечениями и септическими осложнениями. На сегодняшний день значение генетических форм тромбофилии и АФС в патогенезе акушерских осложнений является общепризнанным, более того, акушерские осложнения являются одним из диагностических критериев АФС. В связи с этим у пациенток с акушерскими осложнениями крайне важно провести исследование на наличие АФА. Это поможет вовремя распознать КАФС, своевременно начать терапию и избежать прогрессирования этого потенциально летального осложнения.

Интересно, что впервые ДВС-синдром был описан МсКау (1965) у 38-летней женщины с СКВ. Данные анамнеза этой больной (наличие хореи, поражение митрального клапана, привычное невынашивание беременности) свидетельствуют в пользу вторичного АФС. Через несколько дней после холецистэктомии у женщины развились признаки мультиорганной недостаточности (почечная, сердечная недостаточность, ОРДС, лихорадка) в сочетании с низким уровнем фибриногена, тромбоцитопенией и увеличением ПВ (по лабораторным данным). Полиорганная недостаточность стала причиной летального исхода через

неделю после оперативного вмешательства. При патологоанатомическом исследовании обнаружили типичные для КАФС проявления тромбоза микрососудистого русла. Таким образом, McКау наблюдал развитие КАФС и одновременно синдром ДВС, однако в то время о существовании КАФС не было известно.

Одной из самых больших загадок КАФС является развитие микротромбозов, тогда как для классического АФС характерны в основном макротромбозы. Согласно Kitchens C.S. (1998), массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза, которое автор назвал «тромботическим штормом» [11,14]. В основе этого явления лежит прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: PC, PS, AT III, развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома, системного ответа на воспаление и полиорганной недостаточности (см. рис. 1).

Мы считаем, что признаки ДВС-синдрома могут развиваться практически во всех случаях КАФС, что обусловлено общими патогенетическими механизмами этих состояний. Так, в основе КАФС и ДВС-синдрома лежит универсальный патологический процесс – синдром системного воспалительного ответа. При КАФС и при ДВС-синдроме выявляются сходные провоцирующие факторы (инфекция, травма, беременность), наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции.

Совсем недавно был описан феномен тромботического шторма, который по аналогии с КАФС характеризуется множественными тромбозами, развивающимися в течение короткого периода времени. Однако при этом известные в настоящее время формы тромбофилии выявляются не всегда [14].

Критерии диагностики такого варианта тромботического шторма включают:

- два или более эпизодов венозных/артериальных тромбоза/микроангиопатии;
- атипичную локализацию тромбозов;
- рефрактерность тромбозов к стандартной терапии.

При этом наиболее частым триггером тромботического шторма является беременность. Согласно нашей концепции причиной возникновения этого состояния служат тяжелые формы мультигенной тромбофилии (две и более гомозиготные формы высокотромбогенных мутаций) одновременно с повышенными уровнями кофакторов. Для своевременной диагностики необходимо исследовать уровень АФА у всех пациентов с ДВС-синдромом, особенно у пациентов, у которых тромбозы развиваются при отсутствии явного провоцирующего фактора, при рецидивирующих тромбозах, при тромботических осложнениях во время беременности, включая тяжелую акушерскую патологию, в т.ч. при преэклампсии, антенатальной гибели плода, подозрении на эмболию околоплодными водами.

Патогенез АФС

Патогенез тромбозов при АФС еще недостаточно изучен, поскольку АФА сами по себе столь гетерогенны, что и механизмы их участия в патогенезе тромбофилического состояния могут быть различными. АФА нарушают баланс системы гемостаза, влияя на различные его ступени: активируя коагуляцию и тромбоцитарное звено, блокируя фибринолиз и антикоагулянтную систему, вызывая эндотелиальную дисфункцию и активируя процессы воспаления.

Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов: IgG, IgM и IgA [18].

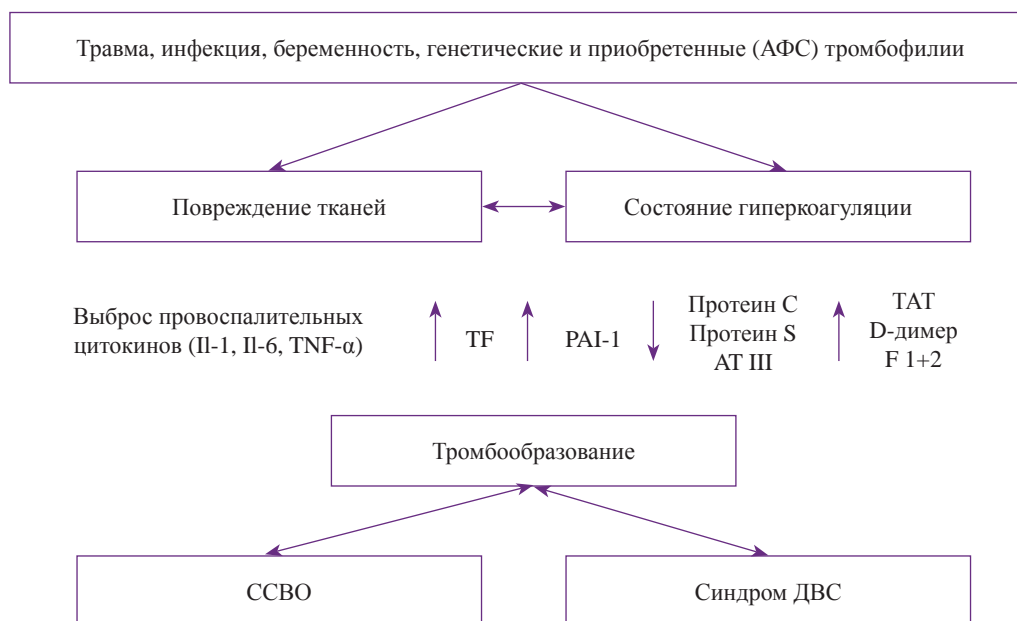


Рисунок 1. Гипотеза «тромботического шторма» [11].

АФА	Клиническое значение
Антикардиолипины IgM, IgG, IgA	Тромбозы, акушерские осложнения, значение спорно
Анти-бета 2 гликопротеин I IgM, IgG	Тромбозы, акушерские осложнения
Анти-аннексин V	Синдром потери плода
АТ к протромбину	Тромбозы

Клиническое значение продолжает изучаться для антител к:

Фосфатидилсерину
 Фосфатидилэтаноламину
 Протеину С, протеину S, тромбомодулину, t-РА, Тромбину
 Плазмину, комплексу тромбин-антитромбин
 Фактору XI, XII
 Компоненту компонента С4, фактору H
 ЛПВП

Рисунок 2. Многообразие антифосфолипидных антител и их клиническое значение.

Виды АФА:

1. Волчаночный антикоагулянт.
2. Антикардиолипины.
3. Антитела к анионным фосфолипидам:
 - антифосфатидилсерин;
 - антитела к фосфатидной кислоте;
 - антифосфатидилинозитол;
 - антифосфатидилглицерол.
4. Антитела к нейтральным фосфолипидам, антифосфатидилэтаноламин.

Использование высокочувствительных тестов демонстрирует наличие антител к вышеупомянутым фосфолипидам у значительной части здоровых людей. Можно предположить, что наличие АФА является универсальным ответом организма на различные клинические состояния, которые обусловлены инфекцией, аутоиммунными, злокачественными заболеваниями, медикаментозными воздействиями, а также воздействием экологических факторов (аллергенные, радиационные и пр.). Отмечено, что у многих людей наличие АФА носит транзиторный характер и не проявляется клинически.

Разнообразие АФА очень велико; кроме того, в последнее время были открыты антитела к новым кофакторам, клиническое значение которых еще предстоит установить. В то же время клиническое и диагностическое значение других классов антител оспаривается, как в случае с антикардиолипинами [18] (см. рис. 2).

Фосфолипиды являются основным составным компонентом клеточных мембран, они в значительной концентрации определяются в железистых тканях, плазме, желточном мешке и других тканях. Они составляют до 40% липидов мембран эритроцитов и более 95% липидов внутренней мембраны митохондрий. Для всех фосфолипидов характерно, что одна часть их молекулы резко гидрофобна, а другая гидрофильна, что позволяет им находиться на грани раздела

водной и неводной фаз. Существует несколько подклассов фосфолипидов.

Чаще всего в организме животных и высших растений встречаются «нейтральные фосфолипиды» – фосфатидилхолины и фосфатидилэтаноламины.

Кардиолипин (дифосфатидилглицерол) является двойным фосфолипидом, присутствует на внутренней поверхности митохондрий, где составляет до 20% от всех липидов. Свободная фосфатидная кислота встречается в относительно небольших количествах по сравнению с другими ФЛ.

Фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилинозитол (ФИ) относятся к группе «отрицательно заряженных» (анионных) ФЛ. В составе полярной «головки» они соответственно содержат отрицательно заряженные остатки аминокислоты серина и циклического спирта инозитола.

Фосфатидилинозитол найден в мозге, легких, печени. Фосфатидилсерин (ФС) распространен менее широко, но именно им отводится одна из основных ролей в реализации патологического аутоиммунитета при АФС. ФС располагается во внутреннем слое плазматической мембраны клетки. Такое расположение обеспечивается ферментом аминокислот-транслоказой (флиппазой). Нормальные мембраны клеток имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой богат холин-фосфолипидами, тогда как внутренний – аминокислот-фосфолипидами. Перемещение большого количества ФС в наружный слой мембраны возникает очень редко и имеет важное значение. Так, экстернализация ФС происходит в стареющих эритроцитах, это позволяет макрофагам распознать их и фагоцитировать. Лимфоциты и другие клетки, подвергающиеся апоптозу, также экстернализируют ФС, которые являются опознавательным местом при удалении клеток. На миоцитах при формировании митотубул увеличивается количество ФС на поверхности. Этот процесс предшествует межклеточному

β 2GP1 и антитела к β 2GP1. β 2GP1 впервые был описан в 1961 г. Schultze. При изучении его физиологической роли была обнаружена способность гликопротеида связываться с отрицательно заряженными участками макромолекул: липопротеинов, тромбоцитов, митохондрий, гепарина (или гепаран-сульфата). Как известно, отрицательно заряженные макромолекулы способны запускать внутренний путь свертывания крови, в связи с чем было высказано предположение о роли β 2GP1 как физиологического нейтрализатора коагуляции. Кроме того, β 2GP1 ингибирует АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. Позже было обнаружено, что β 2GP1 является составной частью хиломикрон, липопротеинов очень низкой и высокой плотности, обнаружена его роль в метаболизме липидов (активация липопротеинлипазы). В 1968 г. были описаны случаи недостаточности β 2-GP1, которые никак не проявлялись клинически. Таким образом, биологическая роль данного плазменного протеина оставалась до конца не выясненной. С 1990 г. в связи с открытием β 2-GP1 как кофактора для АФА, он вновь стал активно изучаться.

В 1990 Galli и соавт. сообщили, что очищенные антитела с антикардиолипидной активностью связываются с фосфатидилсеринем или кардиолипином, а также с липосомами, содержащими эти фосфолипиды, только в присутствии плазменного кофактора, который и был идентифицирован как β 2GP1. Характерно, что у больных с сифилисом кофактор для связывания АФА с этими фосфолипидами не требовался.

Хотя в физиологических условиях β 2-GP1 связывается с анионными фосфолипидными мембранами довольно слабо, при наличии анти- β 2GP1-антител образуется комплекс перекрестно связанных β 2GP1 и антител, который может обладать высокой способностью связываться с фосфолипидной мембраной (см. рис. 4). Эта высокая способность к связыванию может следовать из факта о том, что в комплексе перекрестно связанных β 2GP1 и соответствующих антител содержится 2 и более β 2-GP1 молекул, би- и мультвалентно связанных с фосфолипидной мембраной. При образовании таких комплексов аффинность

β 2-GP1 к фосфолипидам увеличивается более чем в 100 раз. Тогда как мономерный β 2-GP1 в физиологических концентрациях не способен эффективно конкурировать с факторами коагуляции или другими фосфолипид-связывающими протеинами (типа аннексина V) за анионные мембранные поверхности, комплекс β 2-GP1-антитело может конкурировать весьма успешно. Эти комплексы уменьшают количество анионных фосфолипидных поверхностей, необходимых для образования протромбиназного комплекса *in vitro*, и, тем самым, демонстрируют эффект ингибирования фосфолипид-зависимых коагуляционных реакций *in vitro*.

Существует также предположение, что анти- β 2GP1-антитела направлены исключительно против конформационных эпитопов, экспрессированных на β 2GP1 только тогда, когда последний связан с анионной фосфолипидной мембраной или другой отрицательно заряженной поверхностью.

Последние исследования показали, что рецепторами для связывания комплексов β 2GP1-антитело к β 2-GP1 могут быть аннексин V, на эндотелиальных клетках и моноцитах и апоER на тромбоцитах.

Открытие того факта, что апоER может функционировать как рецептор к комплексам β 2-GP1-антитело к β 2-GP1, позволяет объяснить некоторые нетромботические проявления АФС. АпоER относится к семейству рецепторов ЛПНП. Было обнаружено, что большинство, если не все рецепторы этого семейства, способны играть роль рецепторов к комплексу β 2-GP1-антитело к β 2-GP1. Различные типы рецепторов семейства рецепторов ЛПНП присутствуют практически на всех клетках. Таким образом, взаимодействие комплекса β 2GP1-антитело к β 2-GP1 с ними приводит к эффектам, специфичным именно для данного типа клеток. Возможно, именно этим взаимодействием можно объяснить нетромботические эффекты АФА, например, связанные с воздействием на нейроны и другие клетки, что требует дальнейшего изучения. Существует предположение, что такое взаимодействие с АпоER приводит к смещению баланса гемостаза в сторону состояния гиперкоагуляции. У пациентов с циркулирующей антител к β 2GP1 наблюда-

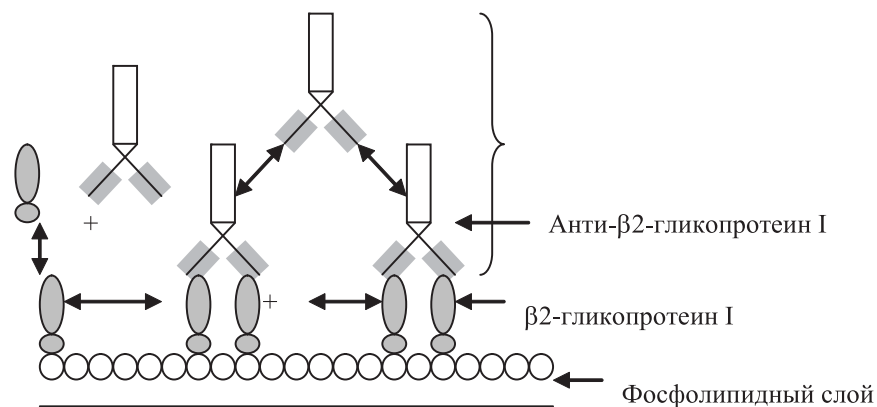


Рисунок 4. Механизм связывания анти- β 2-гликопротеин I с фосфолипидным слоем.

ется фосфорилирование рецепторов ApoER, фосфорилирование MAPp38, что приводит к активации синтеза тромбосана A2.

Активно изучается клиническое значение анти-β2-GP1. Анти-β2-GP1 являются более специфичными, чем антикардиолипины, в отношении развития тромбозов. В клинических исследованиях установлена важная роль анти-β2-GP1 в патогенезе артериальных тромбозов (инфаркта миокарда, инсульта). Подобные результаты стали стимулом к изучению роли анти-β2-GP1 в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза. Предполагается, что анти-β2-GP1 обладают способностью связываться с окисленными ЛПНП (оЛПНП). Подобное взаимодействие может иметь физиологическое значение: β2GP1, связывая высокоатерогенные, нестабильные ЛПНП, обладающие высоким провоспалительным потенциалом, способствуя ускорению клиренса частиц окисленных липопротеинов. Однако в условиях постоянной активации оксидативного стресса, которая наблюдается при СКВ и АФС, этот механизм может потерять физиологическое значение и стать проатерогенным. Антитела к комплексу β2GP1-оЛПНП взаимодействуют с Fcγ-рецепторами макрофагов и стимулируют накопление липидов в макрофагах и образование атеросклеротической бляшки. Интересно, что у пациентов с АФС и с артериальными тромбозами в анамнезе анти-β2GP1 к оЛПНП выявляются значительно чаще (в 38%), чем у пациентов с АФС с венозными тромбозами в анамнезе. В последнее время в патогенезе тромботических осложнений при АФС выявлена роль анти-β2GP1 не только классов IgG и IgM, но и класса IgA [4]. Таким

образом, у пациентов с подозрением на АФС при отсутствии ВА, антикардиолипинов, анти-β2GP1 классов IgG и IgM целесообразно определение анти-β2GP1 класса IgA (см. рис. 5).

В условиях АФС в присутствии антител к бета2-гликопротеину I происходит увеличение его аффинности к отрицательно заряженным фосфолипидам более чем в 100 раз. В результате его баланс антикоагулянтной активности β2-GPI смещается в пользу протромботической функции комплексов АФА с β2-GPI, что приводит к ингибированию пути протеина С, активации коагуляции вследствие увеличения экспрессии тканевого фактора и усиления адгезивной способности тромбоцитов.

Антипротромбиновые антитела. В 1959 г. Locliger описал случай, когда ВА-активность была более выражена в смешанной плазме, чем в собственно плазме пациента. Уровень протромбина в плазме пациента был низкий. Эксперимент адсорбции плазмы пациента с BaSO₄ привел исследователя к мысли о том, что протромбин является необходимым кофактором для экспрессии ВА-активности. Идея о том, что протромбин и фосфолипиды (или только протромбин) являются мишенями для «антифосфолипидных» антител, тем не менее, до 1990 г. не находила широкого одобрения, пока не появилось несколько одновременных сообщений о том, что антитела могут быть направлены против β2-GP1.

Антипротромбиновые антитела являются другой большой группой антифосфолипидных антител и обнаруживаются у 50-90% АФА-негативных пациентов.



Рисунок 5. Патогенетическое значение бета2-гликопротеина I.

В условиях АФС в присутствии антител к бета2-гликопротеину I происходит увеличение его аффинности к отрицательно заряженным фосфолипидам более чем в 100 раз. В результате его баланс антикоагулянтной активности β2-GPI смещается в пользу протромботической функции комплексов АФА с β2-GPI, что приводит к ингибированию пути протеина С, активации коагуляции вследствие увеличения экспрессии тканевого фактора и усиления адгезивной способности тромбоцитов.

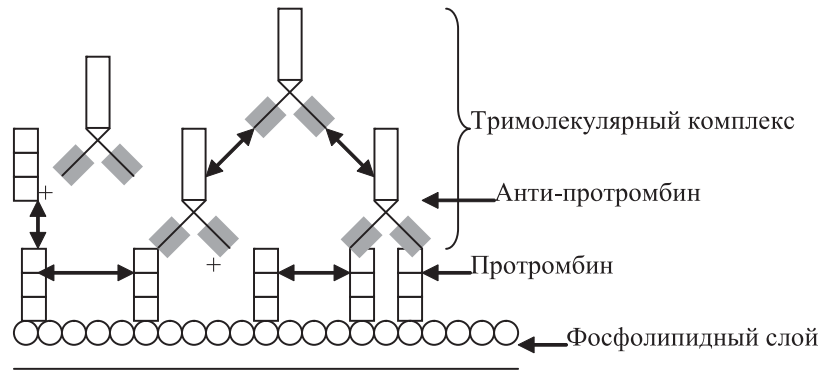


Рисунок 6. Антитела к протромбину образуют с протромбином тримолекулярный комплекс на фосфолипидной мембранной поверхности.

Антипротромбиновые антитела составляют большую часть антител, объединяемых общим названием ВА у больных с АФС. Механизм ВА-активности, вероятно, подобен механизму для b2-GPI-антител. Антитела, перекрестно связанные с протромбином (антипротромбиновые антитела связываются с протромбином при помощи F(ab)2 фрагмента с образованием тримолекулярного комплекса), обладают большой связывающей способностью по отношению к анионным фосфолипидным мембранам, вытесняя остальные коагуляционные факторы и фосфолипид-связывающие протеины (аннексин V, аннексин II и пр.). Кроме того, возможно, что такие антитела могут напрямую взаимодействовать с протромбиназным комплексом или прямо тормозить активацию протромбина в этих комплексах. В 1991 г. Bevers E. и соавт. показали, что феномен ВА может быть связан с наличием антител к комплексу протромбин/антифосфолипиды; кроме того, антипротромбиновые антитела тормозят активацию фактора X, которая осуществляется при взаимодействии последнего с факторами Va и VIII и которая необходима для превращения протромбина в тромбин. У большинства пациентов феномен волчаночного антикоагулянта обусловлен наличием антител к b2-GPI и антикардиолипинов. В то же время у 15% пациентов феномен волчаночного антикоагулянта связан с циркуляцией антипротромбиновых антител [18].

Эпитопы, которые узнают антипротромбиновые антитела, еще не до конца изучены. Показано связывание антипротромбиновых антител с протромбином, протромбином 1 (карбоксилированным терминальным сегментом протромбина), альфа-тромбином, фрагментом 1 (фрагмент распада протромбина), однако взаимодействия антипротромбиновых антител с тромбином, иммобилизованным в составе тромба, обнаружено не было. Вероятно, это свидетельствует в пользу поли-/олигоклонального происхождения антипротромбиновых антител. В связи с тем, что N-концевая область молекулы протромбина гомологична участкам молекулы других витамин-К зависимых факторов, включая антикоагулянтные протеины C и S, антитела к протромбину могут также перекрестно реагировать с этими факторами.

В 80-е гг. прошлого столетия предпринималось множество исследований для прояснения патогенеза гипопротромбинемии у пациентов с ВА. Было установлено, что гипопротромбинемия является результатом ускоренного клиренса протромбин-антипротромбиновых комплексов из циркуляции. Хотя большинство антипротромбиновых аутоантител, вероятно, являются низкоаффинными, у небольшой группы пациентов ряд исследователей обнаруживали высокоаффинные антипротромбиновые антитела. Такие пациенты с высокоаффинными антителами, в отличие от пациентов с низкоаффинными антителами и АФС, имели скорее тенденцию к кровотечениям, нежели к тромбозам. Это довольно интересная ситуация, когда аутоантитела с одинаковой специфичностью, но с разной аффинностью могут иметь различные клинические эффекты.

Механизм развития тромбозов и осложнений беременности у пациентов с антипротромбиновыми антителами остается до конца не ясным. Показано, что антипротромбиновые антитела увеличивают продукцию тромбина на поверхности эндотелия. Такой эффект, возможно, обусловлен иммобилизацией протромбина на фосфолипидной поверхности мембран под действием антител к протромбину (см. рис. 6). Таким образом, антипротромбиновые антитела с ВА-активностью могут обладать протромботическими свойствами. В последних исследованиях было показано, что количество антител к β 2GP1 и протромбину не всегда коррелирует с вероятностью тромботических осложнений. Более того, антитела к протромбину были обнаружены у совершенно здоровых людей. В связи с этим было предположено, что существует фракция так называемых «активных» антител, которые и определяют риск тромбозов. Для подтверждения этой гипотезы были исследованы образцы плазмы 198 пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Исследование показало, что только антитела к β 2GP1 с ВА-активностью приводят к высокому риску тромботических осложнений. Связи антител к β 2GP1 без ВА-активности с тромботическими осложнениями отмечено не было. Также не была выявлена подобная связь по отношению к протромбиновым антителам.

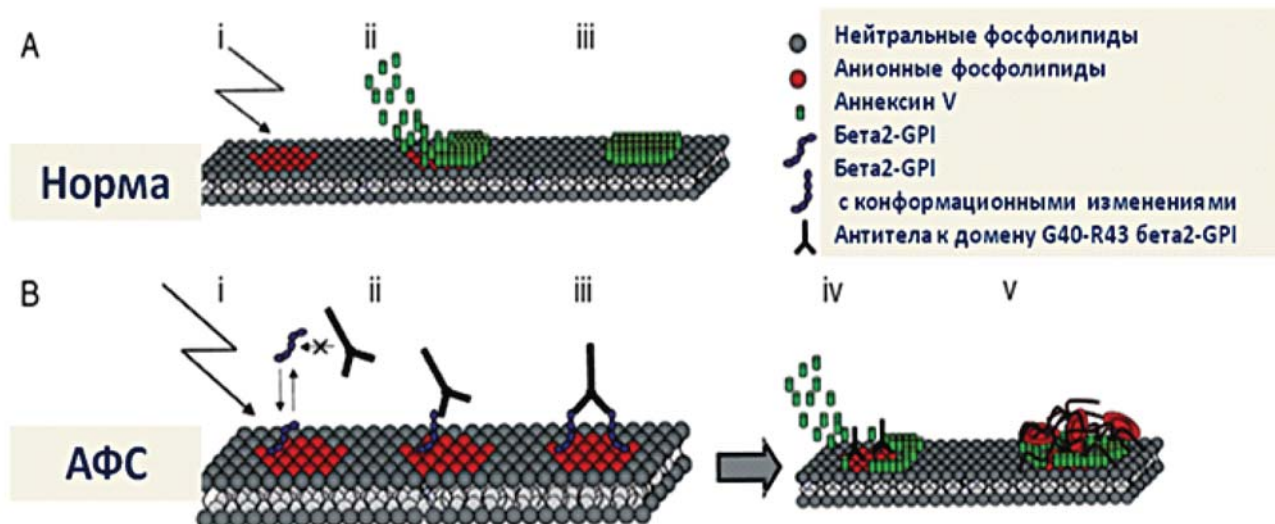


Рисунок 7. Механизм разрушения аннексинового щита в условиях АФС.

На основании этих данных для определения риска тромбозов наиболее целесообразным является определение как ВА, так и антител к $\beta 2\text{GPI}$ методом ELISA.

Антитела к аннексину V. В последнее время одна из ведущих ролей в патогенезе АФС отводится аннексину V. Аннексин V обладает мощными антикоагулянтными способностями *in vitro*, основанными на высокой аффинности к анионным фосфолипидам. Аннексин V формирует гроздь на «незащищенных» фосфолипидах, т.е. образует протективный щит на фосфолипидной поверхности, который блокирует способность фосфолипидов к реакциям коагуляции. Тромбофилия при АФС является следствием уменьшения аннексина-V на апикальной поверхности плацентарного трофобласта и сосудистых эндотелиальных клеток, когда эти клетки вступают в контакт с текущей кровью. Аннексин-V вытесняется АФА, высокая аффинность которых является следствием формирования бивалентных комплексов с $\beta 2\text{GPI}$ на поверхности фосфолипидной мембраны. Антитела влияют на формирование щита и обнажают на окружающей поверхности повышенное количество

фосфолипидов, готовых начать коагуляционные реакции. АФА-опосредованное усиление связывания протромбина с трофобластом в присутствии аннексина V, вероятно, происходит также подобным образом [16].

Разрушение аннексинового щита в условиях АФС является причиной тромбозов и репродуктивных потерь. Эти механизмы можно описать следующим образом. При активации и повреждении эндотелия и тромбоцитов активируется экспрессия анионных фосфолипидов. С участком повреждения связывается аннексин V, предотвращая коагуляцию. Мономерный $\beta 2\text{-GPI}$ обладает меньшей аффинностью по сравнению с аннексином V. В условиях АФС сначала происходит обратимое связывание мономеров $\beta 2\text{-GPI}$ с фосфолипидами. В результате экспрессируется эпитоп G40-R43 $\beta 2\text{-GPI}$, что, в свою очередь, влечет за собой конформационные изменения в молекуле $\beta 2\text{-GPI}$. Теперь одна молекула $\beta 2\text{-GPI}$ приобретает способность связываться с двумя антигенами. Это приводит к повышению аффинности $\beta 2\text{-GPI}$ к фосфолипидам, вытеснению аннексина V и активации коагуляции [16] (см. рис. 7).



Рисунок 8. Взаимосвязь разных видов АФА с тромботическими осложнениями ($P < 0,05$).

Механизмы патогенетических эффектов АФА. Нерешенным остается вопрос, почему у одних пациентов выявляется циркуляция АФА без каких-либо клинических проявлений, в то время как у других развивается яркая клиническая картина с рецидивирующими тромбозами и акушерскими осложнениями, почему у одних больных развиваются венозные тромбозы, а у других – тромбозы и эмболии в артериальном русле. Существуют предположения о том, что клиническая картина при АФС определяется классами циркулирующих антител и их сочетаниями (см. рис. 8).

При рассмотрении патогенеза тромбозов в условиях АФС становится понятным, что АФА влияют на все механизмы регуляции свертывания крови, полностью смещая баланс в пользу прокоагулянтного потенциала (см. рис. 9). Их влияние распространяется на все звенья системы гемостаза, включая функцию естественных антикоагулянтов, регуляцию фибринола, первичный и вторичный гемостаз, защитные свойства эндотелия. При этом эффекты АФА характеризуются плеiotропностью, реализуясь за счет влияния на различные компоненты системы свертывания крови.

Однако прежде чем детально рассмотреть механизмы влияния АФА на различные звенья системы гемостаза, мы считаем необходимым вкратце остановиться на вопросах регуляции свертывающей системы крови в норме.

Нормальное функционирование системы гемостаза. Функция системы гемостаза в норме обеспечивается за счет слаженного взаимодействия нескольких систем: плазменных факторов свертывания крови, естественных антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, эндотелиального барьера и клеток крови, прежде всего, тромбоцитов.

Поврежденный эндотелий экспрессирует тканевый фактор (TF), который является мощным инициатором коагуляции и регулятором воспалительного ответа. TF,

образуя комплекс с фактором VIIa, участвует в активации как внешнего, так и контактного пути коагуляции. Комплекс TF – VIIa может активировать фактор X по двум механизмам. Непосредственная активация фактора X с помощью комплекса TF – VIIa носит название классического пути, тогда как альтернативный путь включает превращение связанного с эндотелием фактора IX в IXa, который в присутствии фактора VIIIa и Ca²⁺ превращает фактор X в Xa. Таким образом, участвуя в активации фактора IX, TF потенцирует внутренний путь свертывания крови. Фактор Xa, образующийся через внешний и внутренний пути, совместно с фактором Va, связанным с поверхностью тромбоцитов и фосфатидилсерином тромбоцитарных мембран, в присутствии Ca²⁺ формирует активную протромбиназу, которая обеспечивает образование тромбина (фактора IIa). Тромбин, в свою очередь, превращает фибриноген в фибрин, а также активирует факторы VIII и V. Фактор VIIIa совместно с фактором IXa значительно увеличивает количество фактора Xa по механизму положительной обратной связи, а фактор Va способствует образованию активной протромбиназы, что приводит к многократной амплификации реакции образования тромбина. В свою очередь, тромбин является мощным активатором тромбоцитов. Первоначальная адгезия тромбоцитов при участии фактора Виллебранда эндотелия и тромбоцитарных рецепторов Ib стимулирует активацию рецепторных изменений. Это приводит к формированию прочной адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу, прежде всего, за счет связывания тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa с коллагеном и последующей дегрануляции тромбоцитов с высвобождением целого спектра протромботических факторов.

В норме преобладает профибринолитическая активность. Это связано с экспрессией на поверхности эндотелия активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-PA, u-PA), а также их рецепторов

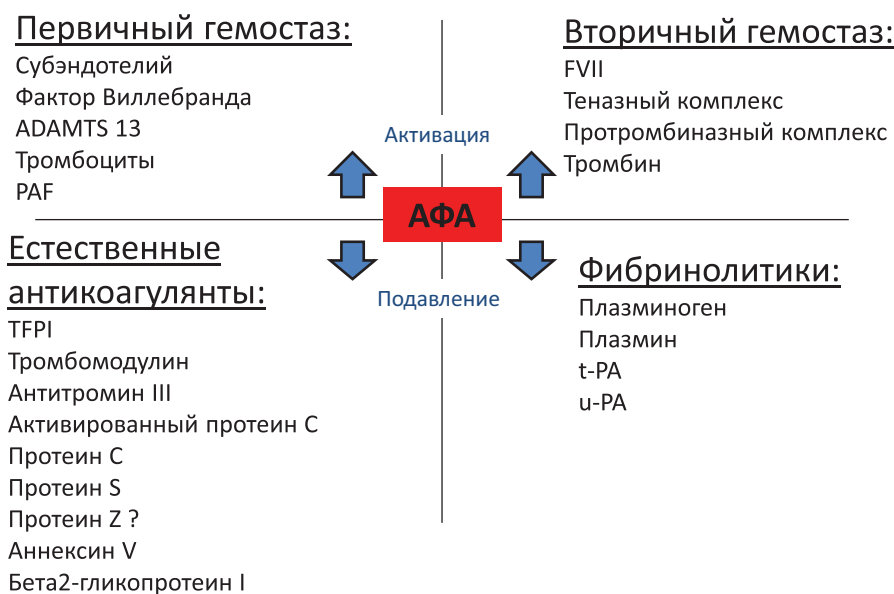


Рисунок 9. Способность АФА полностью разрушать механизмы регуляции жидкого состояния крови.

(t-PAR, u-PAR). Активаторы плазминогена являются сериновыми протеазами и катализируют превращение плазминогена в плазмин.

К основным естественным антикоагулянтам относятся: антитромбин III (АТ III), ингибитор тканевого фактора (TFPI), антикоагулянтный путь РС. АТ III обнаружен в плазме крови, а также на микрососудистом эндотелии, где он связан с анионными гликозаминогликанами, например, с гепарин- и гепарансульфатами, которые выступают в роли катализатора АТ III. Гепарин вызывает конформационные изменения молекулы АТ III, повышает сродство АТ III к факторам свертывания крови и в несколько тысяч раз увеличивает степень их ингибиции. В присутствии гепарина становится значимым блокирующее влияние АТ III на фактор XI и калликреин.

TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) является ингибитором пути тканевого фактора (ингибитором внешнего пути свертывания крови). TFPI является важнейшим ингибитором комплекса VIIIa – TF, а также эффективным ингибитором и регулятором катаболизма фактора Ха.

Эндотелий представляет собой основную поверхность, где происходит активация пути РС. Этот путь является важнейшим компонентом антикоагулянтной системы организма и включает в свой состав тромбомодулин (ТМ), РС и PS, эндотелиальные рецепторы РС и EPCR.

Важнейшим антикоагулянтным фактором является ТМ. Он представляет собой трансмембранный протеин, локализованный на поверхности эндотелиоцитов; выступает в качестве высокоаффинного рецептора тромбина, изменяет конформацию последнего и снижает его прокоагулянтные свойства. Антикоагулянтная функция ТМ реализуется за счет следующих механизмов: 1) инактивации тромбина и уменьшения содержания его активной формы в плазме; 2) обеспечения эндоцитоза тромбина; 3) повышения восприимчивости связанного с ТМ тромбина к ингибиции АТ III; 4) инициации антикоагулянтного пути РС с помощью комплекса ТМ – тромбин.

Комплекс ТМ – тромбин способствует образованию APC из плазменного предшественника – протеина С. Активность РС и APC повышается при их связывании со специфическими рецепторами на эндотелии – EPCR.

APC является сериновой протеазой, обладающей антитромботическими и противовоспалительными свойствами; ингибирует факторы Va и VIIIa путем протеолиза, ограничивая тем самым генерацию двух ключевых энзимов процесса коагуляции – фактора Ха и тромбина. Для ингибирования факторов Va и VIIIa посредством APC требуется наличие кофактора – PS. Последний представляет собой витамин К-зависимый гликопротеин плазмы, но не является зимогеном. PS обладает рядом важных свойств: 1) увеличивает аффинность связи EPCR с РС/APC; 2) в несколько раз повышает степень инактивации факторов Va и VIIIa под действием APC; 3) предотвращает комплексообразование коагуляционных энзимов с факторами Va и VIIIa. Около 60% PS плазмы находится в связанном состоянии с C4b-связывающим протеином (C4Br) – протеином острой фазы и отрицательным регулятором пути комплемента. C4Br нейтрализует антикоагулянтную активность протеина S, способствуя развитию процессов воспаления и коагуляции.

Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС. Эндотелий играет важную роль в регуляции системы гемостаза (см. табл. 6).

В связи с этим возникла гипотеза о том, что он может являться мишенью для АФА. В экспериментах было отмечено, что ВА-положительная плазма способна подавлять продукцию простациклина эндотелиальными клетками (ЭК), а также вызывать дисбаланс между эндотелиальным простагландином I2 (Pgl2) и тромбоцитарным тромбоксаном A2 (TxA2). Более того, большая часть исследований показала, что АФА связывается с ЭК. Антитело-ЭК опосредованное повреждение и активация ЭК идентифицированы как значительный потенцирующий фактор, который может участвовать в патогенезе тромбозов у пациен-

Механизмы	Антикоагуляционный эффект	Прокоагуляционный эффект
Воздействие на плазматические факторы	Гликозаминогликан/АТIII TFPI Тромбомодулин	Образование связей для факторов IX/IXa, X/Xa, XII, калликреина Клеточный фактор Рецепторы для тробина, протеина С/APC
Активация тромбоцитов	Простациклин NO АДФ-аза	Фактор фон-Виллебранда РАФ Фибриноген Факторы V, XI
Фибринолиз	tPA uPA uRAR, плазминоген, аннексин	PAI-1, PAI-2 Ингибитор протеина С TAFI
Регуляция сосудистого тонуса	NO Простациклин	Тромбоксан Эндотелин-1

Таблица 6. Механизмы, обеспечивающие про- и антикоагуляционную активность эндотелия.

тов с АФА. Превращение нормального антитромботического статуса эндотелия в протромботический статус может явиться первичным патофизиологическим моментом в приобретенном гиперкоагуляционном состоянии при АФС. Некоторые данные свидетельствуют о том, что активация ЭК АФА происходит путем повышения экспрессии эндотелиальноклеточных молекул адгезии. В то же время молекулярная адгезия способна сама по себе активировать лейкоциты, активированные моноциты также способны проявлять прокоагулянтную активность. Del Papa N. (1995) первым продемонстрировал, что АФА или анти b2GP1 антитела повышают экспрессию молекул адгезии, и этот эффект напрямую зависит от связывания с АФА и ИЛ-1a, с индукцией ИЛ-6 вместе с продуцированием ИЛ-1b, который, с другой стороны, повышает экспрессию молекул адгезии.

Основными механизмами патогенеза тромбозов при АФС, связанными с повреждением функции эндотелия, являются следующие:

1. Подавление синтеза эндотелиальными клетками простациклина – наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилатора.
2. Снижение активности антитромбина III.
3. Повреждение мембран эндотелиальных клеток с экспозицией анионных фосфолипидов и индукция синтеза тканевого фактора (TF), что приводит к запуску внутреннего пути свертывания крови. Активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах фактор фон Виллебранда и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.
4. Образование антиэндотелиальных антител.
5. Формирование провоспалительного фенотипа эндотелия. Взаимодействие АФА с эндотелием

приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (TNF-a, IL-1b, IL-6).

6. Тромбиновый парадокс (см. рис. 10). На первый взгляд, непросто понять, каким образом ингибция формирования тромбина может приводить к тромбозам. Так называемый «тромбиновый парадокс» связан с тем, что тромбин обладает и анти- и протромботическими свойствами в системе гемостаза. При низких концентрациях тромбина проявляется преимущественно активация естественного антикоагулянта – протеина С. В этот момент тромбин – антитромботический агент. Когда формируется больше тромбина, фибриноген превращается в фибрин, а FVa и FVIIIa активируются: тромбин проявляет протромботические свойства. АФА ингибируют низкие уровни формирования тромбина, которые наблюдаются в норме, и снижает уровни циркулирующего активированного протеина С (APC). После повреждения сосудистой стенки уровня циркулирующего APC становится недостаточно для предупреждения неконтролируемого образования тромба, и гемостатический баланс смещается в протромботическую сторону.

Подавление антикоагулянтной системы протеина С и приобретенная резистентность к активированному протеину С в условиях АФС. АФА обладают способностью ингибировать систему протеина С несколькими путями (см. рис. 11):

- 1) Ингибируют формирование тромбина, активатора протеина С (тромбиновый парадокс).

Антитела к протромбину нарушают нормальный феномен тромбинового парадокса

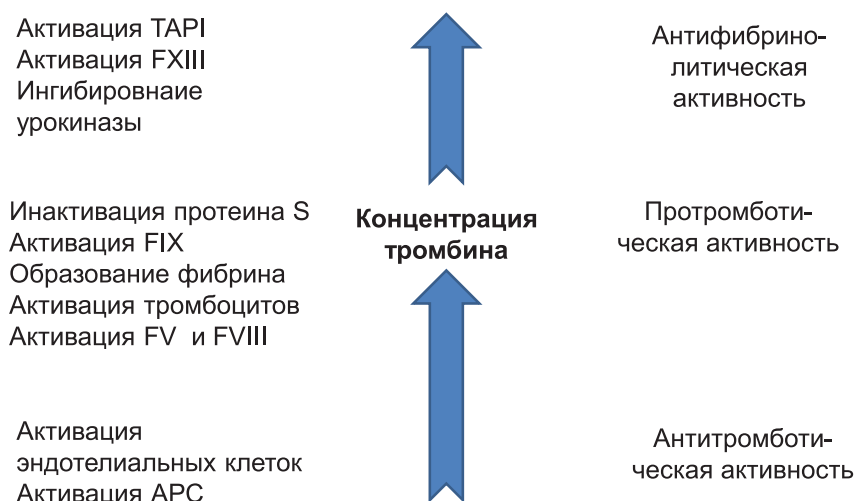


Рисунок 10. Тромбиновый парадокс.

Эффекты АФА на систему протеина С

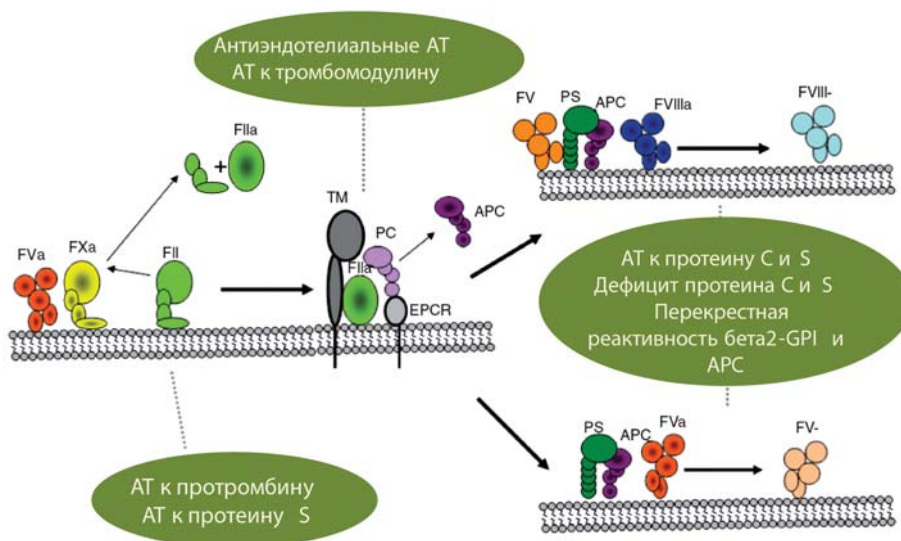


Рисунок 11. Подавление антикоагулянтной системы протеина С и приобретенная резистентность к активированному протеину С в условиях АФС.

- 2) Ингибируют активацию протеина С через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину);
- 3) Ингибируют APC активность (приобретенная резистентность APC), что может достигаться:
 - через ингибицию сборки протеинов комплекса протеина С на анионных поверхностях фосфолипидных матриц;
 - через прямую ингибицию APC активности;
 - через ингибицию кофакторов Va и VIIIa.
- 4) антитела влияют на уровни протеина С и/или протеина S (приобретенный дефицит).

Влияние АФА на тромбоцитарное звено системы гемостаза. Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, является одним из основополагающих механизмов АФС. Механизм развития иммунной тромбоцитопении при АФС можно представить следующим образом.

После слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной и бактериальной инфекции и прочее) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов.

Фосфолипид-связывающие протеины, такие как, например, b2-GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.

Антифосфолипидные антитела стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между FcgRII-рецептором и своей Fc-частью.

Большая занятость FcgRII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов

в результате сигнал-обусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы А2, что ведет к запуску арахиднового каскада с образованием значительных количеств тромбоксана А2. ТХА2 обуславливает развитие интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, приводит к нарушениям в микроциркуляции.

Наиболее интересная гипотеза относительно активности b2GPI, связывания АФА с тромбоцитами и активации тромбоцитов была предложена J. Arnout и J. Vermilen. Согласно этой гипотезе небольшая предварительная активация тромбоцитов, продуцируемая физиологическими или патологическими состояниями, приводит к экспрессии ФЛ на поверхности тромбоцитов. Это – инициальное необходимое условие для дальнейшей активации тромбоцитов.

Тромбоцитопения при АФС является, по своей сути, тромбоцитарной и иммунной по механизму развития. Механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом схожи и, возможно, универсальны: это относится, в первую очередь, к гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ II). Основной момент патогенеза – возможность взаимодействия FcgRII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие FcgRII-рецептора с Fc-частью антитела невозможно: необходим «посредник», выступающий в качестве антигенной мишени для антитела и локализованный на поверхности тромбоцита. Только после связи антитела с антигенной мишенью на поверхности тромбоцита становится возможным взаимодействие между FcgRII-рецептором тромбоцита и Fc-частью антитела.

При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, АФС и пр.), антигенные мишени, равно как и антитела, различны. Так, при ГИТ в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин-PF4, при АФС же – комплекс между сывороточным белком-кофактором (b2-GP1, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными фосфолипидами.

Дефицит ADAMTS 13: новые молекулярные механизмы тромбозов в условиях АФС. Особый интерес представляет изучение роли дефицита протеазы ADAMTS 13 в генезе тромботических и воспалительных осложнений. Исходно роль дефицита ADAMTS 13 была изучена при тромботической тромбоцитопенической пурпуре – угрожающем жизни состоянии, которое впервые было описано Мошковицем в 1924 г. и характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, неврологическими симптомами, лихорадкой и нарушением функции почек. При отсутствии лечения летальность при ТТП может достигать 85-100%. Патогенез ТТП был установлен в 1996 г. благодаря открытию Furlan и Tsai протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда, и лишь в 2001 г. благодаря генетическим исследованиям удалось окончательно идентифицировать ее структуру [12]. В результате протеаза vWF получила название ADAMTS 13 – дизентегрин-подобной металлопротеазы с последовательностью 13 по типу тромбоспондина 1. Функция ADAMTS 13 состоит в расщеплении гигантских мультимеров vWF, которые обладают высокой способностью к связыванию с тромбоцитами, стимуляции внутрисосудистой агрегации и формированию тромбов в микроциркуляторном

русле. С учетом огромной поверхности эндотелия эндотелиоциты могут быть основным источником ADAMTS 13 в плазме крови. В настоящее время известно более 70 мутаций гена ADAMTS 13, приводящих к развитию наследственной ТТП, а также целый ряд приобретенных факторов риска развития ADAMTS 13, в частности, к таким факторам относится циркуляция нейтрализующих антифосфолипидных антител. Причем различные мутации ADAMTS 13 могут как обуславливать ее повышенную протеолитическую активность, что клинически проявляется картиной болезни Виллебранда, так и вызывать дефицит активности этого фермента, обуславливая склонность к тромбозам, что также наблюдается и в условиях ингибирования ADAMTS 13 под действием АФА (см. рис. 12).

Дефицит ADAMTS 13 был описан при беременности, онкологических заболеваниях, сепсисе, в послеоперационном периоде, аутоиммунных заболеваниях, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, циррозе печени, на фоне применения тиклопидина, клопидогрела, хинина и при ряде других состояний, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями [3,12]. Особый интерес представляют данные о роли дефицита ADAMTS 13 при HELLP-синдроме. Клиническое течение этого осложнения III триместра беременности очень сходно с ТТП. Hulstein J.J. и соавт. (2006) показали, что у пациенток с HELLP активность ADAMTS 13 была значительно ниже, чем в группе сравнения, включавшей женщин с физиологической беременностью и гестозами. В настоящее время ведущие мировые эксперты считают, что при различных критических состояниях основное значение имеет именно приобретенный дефицит ADAMTS 13 на фоне

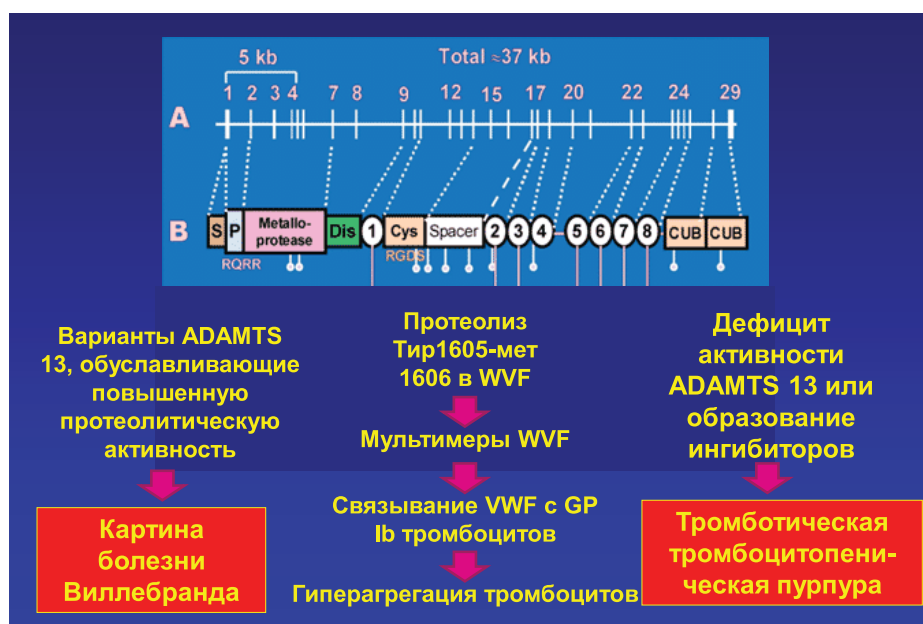


Рисунок 12. ADAMTS 13 – молекулярные механизмы тромбоза.

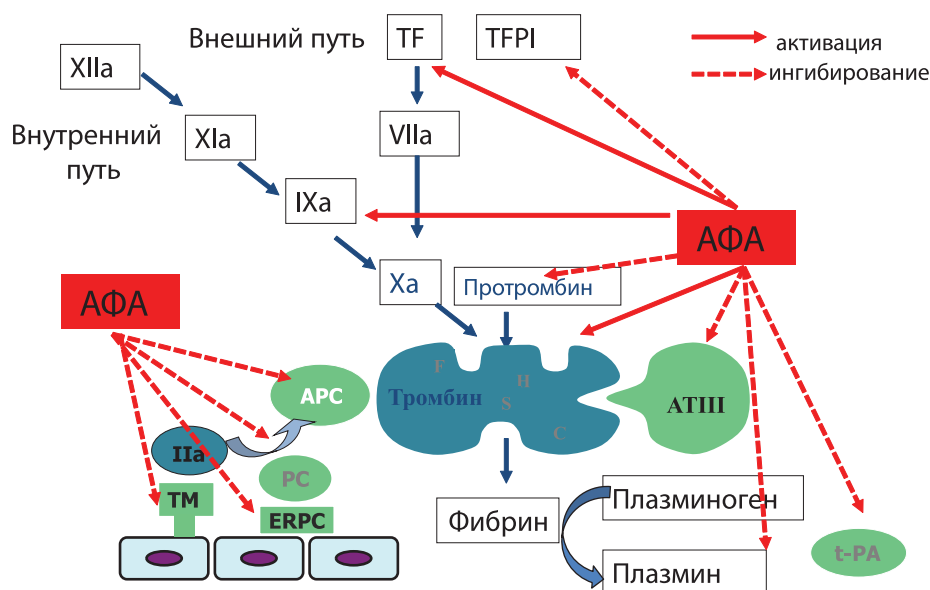


Рисунок 13. АФА: «тройной удар» по системе гемостаза: ингибирование антикоагулянтной системы, фибринолиза и активация коагуляции.

массивной циркуляции АФА, что приводит к развитию угрожающих жизни тромбозов и полиорганной недостаточности. Так, микротромботические осложнения и хорошо знакомая клиницистам клиническая картина тяжелых осложнений беременности, включая ПОНРП, преэклампсию, могут быть обусловлены дефицитом ADAMTS 13, который в большинстве случаев носит вторичный, приобретенный характер [5].

Таким образом, АФА влияют на все звенья системы гемостаза, что получило название «тройной удар». Одновременно подавляя фибринолиз за счет ингибирования TFPI – важнейшего ингибитора тканевого фактора, тканевого активатора плазминогена и функции плазмина, нарушая функцию всех естественных антикоагулянтов, включая систему протеина С, протеина S, антитромбин III, активируя коагуляцию и тромбоцитарное звено системы гемостаза, АФА являются мощным протромботическим стимулом (см. рис. 13).

Патогенетическое значение антифосфолипидных антител в формировании акушерских осложнений. Патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки. Однако именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей – фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта. И проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

АФА напрямую или опосредованно влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризованы и можно

констатировать факт установления маточно-плацентарного кровотока. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери, а значит, и циркулирующими АФА.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, снижение металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина 1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Эмбрион синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Влияя на синтез PAI-1 и TF (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

Данные последних экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли системы комплемента в генезе репродуктивных потерь, развитии внутриутробной задержки развития плода, формировании тканевых повреждений. У мышей мембран-ассоциированный белок Crry является ингибитором комплемента и выполняет функцию, сходную с человеческими протеинами DAF и MCP – инактивирует компоненты C3 и C4. Значение адекватного ингибирования системы комплемента для нормального течения беременности была показана в опыте с мышами, имеющими неактивный ген Crry [10]. Эмбрионы

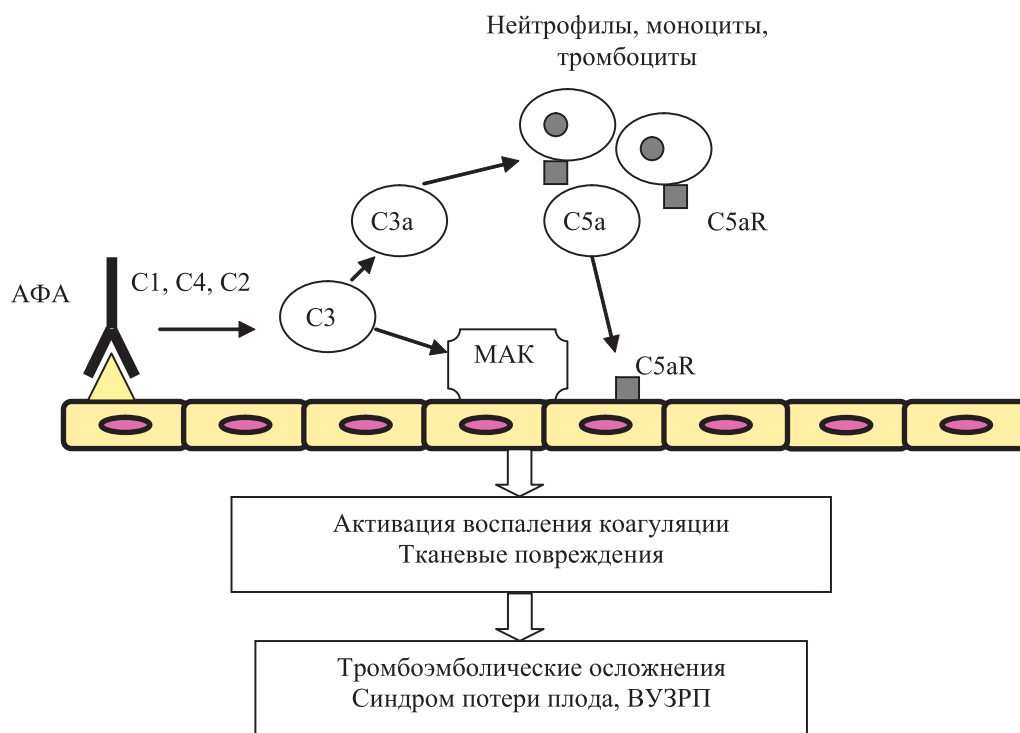


Рисунок 14. Участие системы комплемента в патогенезе осложнений АФС.

с генотипом *C3u*^{-/-} погибали внутриутробно в 100% случаев. В условиях циркуляции АФА наблюдается постоянная активация системы комплемента, механизмы защиты оказываются несостоятельными, что приводит к формированию воспалительных процессов и тканевого повреждения у плода. В опытах на мышах было показано, что пассивный перенос человеческих АФА IgG вызывает активацию комплемента, тогда как при ингибировании системы комплемента удается предотвратить потери плода и внутриутробную задержку роста плода. Более того, введение мышам ингибиторов компонента C3 препятствовало отложению комплемента в децидуальной оболочке и позволяло предотвратить акушерские осложнения. Роль системы комплемента в генезе репродуктивных потерь подтверждается также в эксперименте с мышами, имеющими мутантный ген C3: несмотря на введение им АФА, потерь плода или задержки роста плода у таких животных не наблюдалось [7,10]. Ведущую роль в развитии тканевых повреждений у плода может играть активация воспалительного ответа, который индуцируется в условиях активации лейкоцитов при взаимодействии компонента C5a со своими рецепторами C5aR на клеточной поверхности. Так, после введения АФА у погибших плодов выявляется массивная лейкоцитарная инфильтрация. Блокада рецепторов C5aR позволяет предотвратить осложнения беременности у мышей при введении АФА.

Возможный патогенез репродуктивных потерь у пациенток с АФС можно представить следующим

образом: в плацентарном кровотоке происходит активация системы комплемента под действием АФА. Компонент C5a способствует привлечению моноцитов, нейтрофилов, тучных клеток, из которых высвобождается большое количество медиаторов воспаления, включая хемокины, цитокины, протеолитические ферменты, свободные радикалы кислорода. Протеазы, секретируемые клетками воспаления, непосредственно расщепляют C5 и способствуют дальнейшей активации комплемента. В результате этих процессов происходит активация процессов воспаления, коагуляции, и развитие тканевых повреждений плаценты и у плода (см. рис. 14).

Весьма весомым фактором представляется снижение уровня интерлейкина-3 (IL-3) у беременных с АФС. IL-3 является активным фактором роста трофобласта, способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). Аспирин является сильным индуктором продукции цитокинов и, в особенности IL-3, что частично объясняет его эффективность в малых дозах для лечения АФС.

Возникает вопрос о том, почему тромбообразование не происходит на протяжении всей физиологической беременности. Ответ на этот вопрос дает гипотеза «аннексинного щита». АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности,

Патогенез синдрома потери плода при АФС

Нетромботические эффекты и дефекты плацентации

- Клеточные повреждения
- Индукция апоптоза
- Ингибирование пролиферации (подавление экспрессии гепаринсвязывающего EGF на трофобласте)
- Подавление хорионического гонадотропина
- Нарушение инвазии трофобласта (влияние на интегрины и кадгеринины)
- Нарушение дифференцировки эндометрия

АФА

Локальное воспаление

- Нарушение баланса Th1/Th2
- Отложение комплемента (C5a активирует TF и привлечение нейтрофилов; нарушается экспрессия белка DAF/CD55, регулирующего систему комплемента)
- Активация нейтрофилов, моноцитов
- Гиперпродукция TNF-альфа, хемокинов
- Нарушение деградации хемокинов (дефицит рецептора D4)

Тромботические механизмы

- Распространенные тромбозы
- Инфаркты плаценты
- Разрушение аннексинного барьера
- АТ к бета2-GPI, АТ к аннексину V
- Резистентность к APC

Рисунок 15. Нетромботические эффекты АФА.

чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином [17].

Помимо тромботических механизмов, патогенез акушерских осложнений при АФС обусловлен и нетромботическими эффектами АФА (см. рис. 15):

- изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;
- нарушается слияние синцития;
- снижается глубина инвазии трофобласта;
- подавляется продукция хорионического гонадотропина, стимулирующего выработку в плаценте ответственного за поддержание беременности плацентарного прогестерона.

Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА.

Заключение

Таким образом, антифосфолипидные антитела оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья: эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз, и активируя тромбоци-

тарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы. Сочетание протромботических и нетромботических эффектов, включая активацию локального воспалительного ответа, влияние на трофобласт и характеристики эмбриона, приводит к развитию характерной клинической картины – целому спектру тромботических осложнений в артериальных, венозных сосудах, в системе микроциркуляции по типу ангиопатии, а также к репродуктивным потерям и тяжелым поздним акушерским осложнениям, таким как гестоз и преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода.

Изучение антифосфолипидного синдрома невозможно без междисциплинарного подхода. В настоящее время к изучению АФС привлечены клиницисты всех специальностей. Настало время применить эти знания при трактовке разнообразной клиники АФС, изучении критических состояний, рецидивирующих тромбозов и акушерских осложнений. Только такой подход может обеспечить большой шаг вперед в понимании патогенеза и разработке верных стратегий диагностики и терапии самых тяжелых осложнений в клинической практике.

Литература / References:

1. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with Ischemic Stroke. *JAMA*. 2004; 291: 576-584.
2. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome II. Autoimmune thrombosis. Netherlands. 2002; 457 p.
3. Bianchi V., Robles R., Alberio L., Furlan M., Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002 Jul 15; 100 (2): 710-3.
4. Cojocaru I.M., Cojocaru M., Musuroi C., Botezat M. Study of anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with ischemic stroke. *Rom. J. Intern. Med.* 2003; 41 (2): 189-204.
5. Franchini M., Montagnana M., Targher G., Lippi G. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Nov; 33 (8): 787-97.
6. Galli M., Barbui T. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: strength of association. *Hematol J.* 2003; 4 (3): 180-6.

7. Holers V.M., Girardi G., Mo L. et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J. Exp. Med.* 2002 Jan 21; 195 (2): 211-20.
8. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F., Taub N.A., Hunt B.J., Hughes G.R. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995 Apr 13; 332 (15): 993-7.
9. Khamashta. Hughes Syndrome Antiphospholipid syndrome. London: Springer-Verlag. 2006; 15: 181.
10. Kim Y.U., Kinoshita T, Molina H, Hourcade D, Seya T, Wagner LM, Holers VM. Mouse complement regulatory protein Crry/p65 uses the specific mechanisms of both human decay-accelerating factor and membrane cofactor protein. *J Exp Med.* 1995 Jan 1; 181 (1): 151-9.
11. Kitchens C S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Amer. J. Med.* 1998; 104 (4): 381-5.
12. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C., Foroud T., McClintick J.N., McGee B.M., Yang A.Y., Siemieniak D.R., Stark K.R., Gruppo R., Sarode R., Shurin S.B., Chandrasekaran V., Stabler S.P., Sabio H., Bouhassira E.E., Upshaw J.D. Jr., Ginsburg D., Tsai H.M. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001 Oct 4; 413 (6855): 488-94.
13. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., DE Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krihis S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4 (2): 295-306.
14. Ortel T., Kitchens C., Pericak-Vance M., Erkan D., James A., Kulkarni R., Brandao L., Hahn S., Vance J. Thrombotic storm: a severe, rapidly progressive thrombotic disorder. *Lupus.* 2010; 19 (4): 524.
15. Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus.* 2010; 19 (4): 419-23.
16. Rand J.H., Wu X.X., Quinn A.S., Taatjes D.J. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. *Lupus.* 2010; 19 (4): 460-9.
17. Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am. J. Med.* 1998 Apr; 104 (4): 332-8.
18. Tincani A., Andreoli L., Casu C., Cattaneo R., Meroni P. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus.* 2010; 19 (4): 432-5.
19. Vora S.K., Asherson R.A., Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Intensive Care Med.* 2006; 21: 144-159.

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, THEIR PATHOGENETIC AND DIAGNOSTIC ISSUES OBSTETRIC PRACTICE

Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Egorova E.S., Baymuradova S.M., Mashkova T.Ya.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Abstract: not only thrombotic, but also "non-thrombotic" mechanisms of antiphospholipid antibodies are being actively studied in regard to their impact on the structure of reproductive losses and other complications of pregnancy. Non-thrombotic effects of APA include the damage of cells, the induction of apoptosis, the inhibition of proliferation, the suppression of human chorionic gonadotropin, the interference to the invasion of the trophoblast, and defects of differentiation of the endometrium. Thrombotic effects are: widespread thrombosis, placental infarction, disruption of the annexin barrier, and anti-b2GPI and APC resistance.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, complications of pregnancy, catastrophic antiphospholipid syndrome.