

УДК 616.13/.14-005.6+618.3/.5+616.155.294-008.6]-074

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

© Ф.Т. Халимова, А.В. Гулин, Е.В. Малышева, А.А. Назирова

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; титра антител к отрицательно заряженным фосфолипидам; люпус-чувствительное АПТВ (ВА+); протромбиновый тест с разведенным тромбопластином; с разведенным ядром гюрзы (лебетоксовый).

Важной характеристикой антифосфолипидного синдрома является нарушение ряда параметров свертывания крови – развитие гипокоагуляции в различных т. н. фосфолипидзависимых тестах, выполняемых на бедной тромбоцитами плазме. Из скрининговых тестов наиболее доступны следующие: люпус-чувствительное АПТВ (ВА+), протромбиновый тест с разведенным тромбопластином, с разведенным ядром гюрзы (лебетоксовый).

ВВЕДЕНИЕ

Под термином «антифосфолипидный синдром» (АФС) объединяется группа аутоиммунных нарушений, характеризующаяся наличием в крови в высоком титре антител к содержащимся в плазме отрицательно заряженным мембранным фосфолипидам – фосфатидилсерину, кардиолипину и др., а также к связанным с этими фосфолипидами гликопротеинам (β-2-гликопротеину-I, аннексину-V и/или протромбину) [1–3].

Другой важной характеристикой этого синдрома является нарушение ряда параметров свертываемости крови – развитие гипокоагуляции в различных т. н. фосфолипидзависимых тестах, выполняемых на *бедной тромбоцитами плазме* (БТП). Эта гипокоагуляция, которая обозначается как наличие в плазме крови *антикоагулянтов волчаночного типа* (АВТ), устраняется или становится значительно менее выраженной при добавлении к БТП эмульсии нормальных фосфолипидных мембран, полученных из разрушенных тромбоцитов, либо эритрофосфатида [4–5].

Выявление эффектов волчаночного антикоагулянта также требует использования полного комплекса предложенных для этого фосфолипид-зависимых скрининговых и подтверждающих методик, прошедших апробацию в многоцентровых исследованиях [4, 6]. К сожалению, в большинстве отечественных работ, посвященных АФС, в т. ч. и выполненных в крупных научных центрах, мы не встречаем такой четко построенной идентификации эффектов АВТ, без чего диагностика этого синдрома не может считаться достаточно обоснованной [7].

Волчаночный антикоагулянт (ВА) относится к иммуноглобулинам класса IgG и представляет собой гетерогенную группу антител против отрицательно заряженных фосфолипидов. Свое название он получил в связи с тем, что оказывает влияние на фосфолипидзависимые коагуляционные тесты и впервые был выявлен у больных с СКВ. Уровень волчаночного антикоагулянта в плазме в норме – 0,8–1,2 усл. ед. Наличие ВА у больных можно заподозрить при необъяснимом удлинении *активированного частичного тромбопласти-*

нового времени (АЧТВ), коагуляционных тестов со змеиным ядом, времени рекальцификации и в меньшей степени протромбинового времени при всех других нормальных показателях коагулограммы. ВА обычно обнаруживают по удлинению у больных АЧТВ, при этом они не имеют выраженных проявлений кровото-чивости, в то же время у 30 % из них может развиваться тромбоз, т. е. имеется парадоксальная реакция – удлинение АЧТВ и развитие тромбоза [8].

Полноценная диагностика АФС базируется на комплексном исследовании аутоиммунных нарушений, характеризующихся наличием в крови в высоком титре антител к содержащимся в плазме отрицательно заряженным мембранным фосфолипидам – кардиолипину, фосфатилсерину и другим, а также к связанным с этими фосфолипидами гликопротеинам (β-ГП-I, аннексину-V или протромбину) [2, 4]. Следует иметь в виду, что при достаточно полном иммунологическом обследовании значительная часть случаев АФС (по разным данным 35–60 %) остается нераспознанной, если одновременно не определяются в плазме крови АВТ [5, 9]. Все включаемые в эту группу исследования выполняются на БТП. Они состоят из групп скрининговых и подтверждающих коагуляционных тестов, выполняемых на коагулометрах современных конструкций. Из скрининговых тестов наиболее доступны следующие: люпус-чувствительное *активированное парциальное тромбопластиновое время* (АПТВ) (ВА+), протромбиновый тест с разведенным тромбопластином, с разведенным ядром гюрзы (лебетоксовый), концентрация фибриногена в плазме, количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобин, гематокрит. Коррекционные тесты включают в себя коррекцию БТП, коррекцию компенсирующими фосфолипидами. Подтверждающие тесты: люпус-нечувствительное АПТВ (ВА–), индекс: АПТВ (ВА+), АПТВ (ВА–), лебетокс/эхитоксовый индекс, микрофильтрационные тесты [7–8, 10].

Целью настоящего исследования было изучение клинико-лабораторных характеристик антифосфолипидного синдрома в акушерской и гинекологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования была отобрана группа из 396 женщин, имевших в анамнезе привычное невынашивание беременности, у которых после проведения гинекологического, гормонального, бактериологического и генетического исследований причина нарушений в репродуктивной системе оставалась неясной.

Средний возраст обследованных составил $28,14 \pm 0,71$ лет (от 20 до 43 лет). 261 (66 %) из них имели в анамнезе повторные регрессирующие беременности и самопроизвольные выкидыши в I, и во II триместрах беременности, 75 (19 %) – замершую беременность, 24 (6 %) – внематочную беременность, у 36 (9 %) женщин отмечалось бесплодие. В качестве контрольной группы были обследованы 40 фертильных женщин.

Определяли в плазме крови антикоагулянты волчаночного типа: люпус-чувствительное АПТВ и протромбиновый тест с разведенным ядром гюрзы (лебетоксовый). Все включаемые в эту группу исследования выполняли на бедной тромбоцитами плазме на коагулометре «Тромб». Использовали реактивы фирмы «Технология – стандарт».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistika, включая методы параметрического и непараметрического анализа (t – критерий Стьюдента, коэффициент корреляции по Пирсону, при $p = 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение ВА набором «Экспресс-Люпус-тест» является оригинальным скрининговым вариантом, основанным на сравнительной оценке результатов в плазме больного активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ) с двумя реагентами: высокочувствительными к ВА (АПТВ_{ВА+}) и низкочувствительными к ВА (АПТВ_{ВА-}). Наличие в плазме ВА ведет к сравнительно большему удлинению времени свертывания в тесте с АПТВ_{ВА+}, чем с АПТВ_{ВА-}-реагентом. Показатели времени свертывания у больного в отношении к контрольной плазме выражаются через отношение NR, которое количественно оценивает гипокоагуляционный эффект. В норме у здоровых людей показатель NR в среднем равен $0,79-1,19$ ед. Если NR равен или превышает 1,3 ед., определяют наличие волчаночного антикоагулянта.

Нарушение коагуляционного звена гемостаза было выявлено у 87 (21,9 %) женщин г. Липецка (рис. 1).

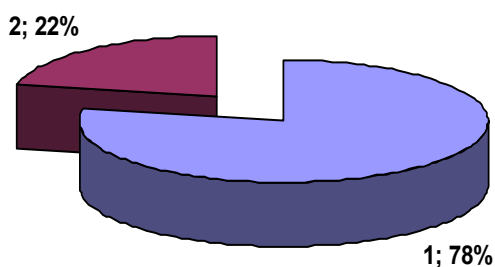


Рис. 1. Выявление АПТВ (люпус-тест) в группе наблюдения: 1 – нормальные показатели; 2 – положительные показатели

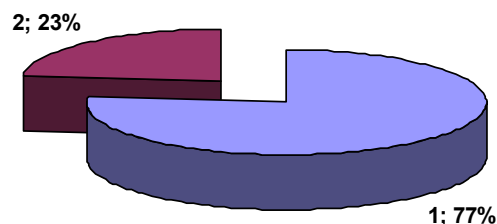


Рис. 2. Выявление времени свертывания по ЛЕТ в группе наблюдения: 1 – нормальные показатели; 2 – положительные показатели

Средний уровень NR в плазме крови пациенток контрольной группы составил $0,89 \pm 0,01$ ед. У женщин с отягощенным акушерским анамнезом выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня NR на 69,2 %, которое в среднем составило $2,6 \pm 0,11$ ед. Обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнями IgG – АФА [КЛ + ФС + ФИ + ФК] и средним уровнем NR в плазме крови ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

Коагулаза яда гюрзы (лебетокс) осуществляет запуск свертывания крови путем активации фактора X в присутствии ионов кальция и фактора V. Это действие усиливается фосфолипидным компонентом (плазменными фосфолипидными мембранами). При дефиците фактора X время свертывания в лебетоксовом тесте (ЛЕТ) удлиняется, а при дефиците фактора VII, в отличие от протромбинового теста, коагуляционный эффект лебетокса не ослабляется. Совпадение результатов ЛЕТ в исследуемых и контрольных образцах плазмы (разница во времени свертывания не более 3 с) говорит об отсутствии дефицита фактора X, V, II и I. Удлинение времени свертывания по ЛЕТ (в сравнении с контролем) более чем на 3 с свидетельствует о возможном дефиците факторов X, V, II и I.

При оценке параметров коагуляционного гемостаза было зарегистрировано 93 (23,4 %) положительных показателя (рис. 2).

В контрольной группе среднее время составило $2,32 \pm 0,04$ с. Среднее время исследуемой группы достоверно ($p < 0,001$) превысило показатели контрольной группы на 55,7 % и составило $5,2 \pm 0,21$ с. Отмечена прямая корреляция между IgG – АФА [КЛ + ФС + ФИ + ФК] и временем свертывания по ЛЕТ ($r = 0,43$ при $p < 0,01$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, полноценная диагностика АФС должна базироваться на комплексном исследовании системы гемостаза с определением всех возможных эффектов АВТ и на иммунологическом определении титра антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (кардиолипину, фосфотидилсерину) и связанным с фосфолипидными мембранами гликопротеинам.

Данное исследование показало, что у женщин детородного возраста, находящихся под наблюдением акушеров по поводу рецидивирующих спонтанных абортов, последние могут быть проявлением первичного АФС. Поэтому такие пациентки нуждаются в тщательном клинико-лабораторном обследовании для выявле-

ния всего спектра изменений, обусловленных АФС. Это важно для решения вопроса о возможности вынашивания беременности, а при положительном решении – для разработки тактики ведения больной акушером.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Цыпкина Л.П., Цейхман И.Я. Способ диагностики антифосфолипидного синдрома: патент на изобретение № 2104550 от 10/2 1988. РФ.
2. Баркаган З.С., Момот А.П., Цыпкина Л.П. Принципы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. № 3. С. 47-51.
3. Генцеевская М.Г., Макацария А.Д. Антитела к фосфолипидам и невынашивание // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000. № 1. С. 44-46.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М., 1999. 320 с.
5. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша // Акушерство и гинекология. 1996. № 4. С. 49-54.
6. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии // Русский медицинский журнал. 2006. Спец. выпуск. С. 2-10.
7. Степанова Р.Н. Беременность и аутоиммунные нарушения // Акушерство и гинекология. 1996. № 1. С. 6-8.
8. Сидельникова В.М., Бурлеев В.А., Бубнова Н.И. Невынашивание беременности // Акушерство и гинекология. 1994. № 4. С. 14-10.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Генцеевская М.Г., Долгушина И.В., Мищенко А.Л. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / под ред. А.Д. Макацария. М., 2001. 304 с.
10. Hughes G.R.V. The anticardiolipin syndrome – ten years on // Lancet. 1993. V. 342. P. 341-344.

Поступила в редакцию 1 октября 2012 г.

Khalimova F.T., Gulin A.V., Malysheva E.V., Nazirova A.A.
PARAMETERS CHARACTERISTIC OF BLOOD CLOTTING
IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Key words: antiphospholipid syndrome; titers of antibodies to negatively charged phospholipids; lupus-sensitive APTT (VA+); prothrombin test with thromboplastin diluted; with diluted core viper (lebetox).

An important characteristic of the antiphospholipid syndrome is a disorder of blood clotting of several parameters – development of anticoagulation in various so-called phospholipid depended tests performed on platelet-poor plasma. Most of the screening tests available are lupus-sensitive APTT (VA+), prothrombin test thromboplastin diluted with diluted core viper (lebetox).