

syndrome (MODS) / R.C. Bone // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 125, № 8. — P. 680-687.

17. Bone R.C. Sepsis syndrome: a valid clinical entity / R.C. Bone, C.I. Ficher, T.P. Clemmer et al. // Crit. Care med. — 1989. — Vol. 175 — P. 389-393.

18. Bone R.C. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plain for comparable definitions / R.C. Bone // Ann. Internet. med. — 1991. — Vol. 114, № 4. — P. 332-333.

19. Bone R.C. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management / R.C. Bone // Clin. Chest. Med. — 1996. — Vol. 17, № 2. — P. 175-181.

20. Bone R.C. Сепсис и септический шок / Bone R.C. / Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии, 9-й Европейский конгресс анестезиологов (Иерусалим, Израиль, 2-7 октября 1994 г.). — 1995. — С. 125-139.

**ФИЛИППОВ Сергей Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпиталь-

ной хирургии Омской государственной медицинской академии, главный врач городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1.

**КУБАРЕВ Дмитрий Валерьевич**, врач урологического отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1, заочный аспирант кафедры госпитальной хирургии Омской государственной медицинской академии.

**НЕПОЧАТОВ Олег Витальевич**, врач урологического отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1.

**ИВАНЕНКО Михаил Алексеевич**, заведующий урологическим отделением городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1.

644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Дата поступления статьи в редакцию: 25.09.2009 г.

© Филиппов С.И., Кубарев Д.В., Непочатов О.В., Иваненко М.А.

УДК 618.439+616-008.6.8:612.017.1

**Е. Б. РУДАКОВА  
М. А. ПИЛИПЕНКО  
Е. В. КРИВОНОС**

Омская государственная  
медицинская академия

Омская областная  
клиническая больница

## РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА И ВРОЖДЕННОЙ ГЕМАТОГЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В СТРУКТУРЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Обобщены последние данные, представляющие современный взгляд на проблему антифосфолипидного синдрома, врожденных гематогенных тромбофилий и их проявлений во время беременности. Изучение материала показало, что, несмотря на тенденцию к снижению материнской смертности по многим акушерским нозологиям, ведущими становятся тромбоэмболические осложнения. Исключительное значение приобретают противотромботическая профилактика и терапия в процессе имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течения беременности и исхода родов. Несмотря на достигнутый прогресс, изучение механизмов развития, клинических особенностей и подходов к лечению сосудистой патологии, тромбофилии продолжают оставаться одной из наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины, для решения которой необходимо объединение усилий различных специалистов: ревматологов, кардиологов, невропатологов, акушеров-гинекологов, иммунологов.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, беременность, синдром потери плода, врожденные тромбофилии.

Из года в год возрастает научно-практический интерес к проблемам патологии гемостаза во время беременности. Этот интерес сохраняется в акушерстве в связи с тем, что большинство заболеваний во время беременности и ее осложнений обусловлены

или сопровождаются теми или иными изменениями в системе гемостаза. В настоящее время антифосфолипидный синдром (АФС) и врожденные тромбофилии широко изучаются учеными различных медицинских специальностей в связи с многообразием клинических

кой симптоматики, длительным персистирующим течением, необходимостью своевременной диагностики и коррекции возникающих нарушений. Одна из задач современного акушерства — изучение их роли в патогенезе привычного невынашивания беременности и перинатальной патологии. В связи с этим особое значение приобретает исследование генетических нарушений в системе гемостаза, влияния аутоиммунных реакций к фосфолипидам на процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течение беременности и исход родов. Актуальность проблемы заключается в том, что основным осложнением данной патологии являются тромбозы, которые продолжают оставаться важной причиной материнской смертности во многих странах мира (в России, по сравнению с 1990 годом, в 2005 году материнская смертность снизилась почти в 2 раза, уменьшилось число акушерских кровотечений и сепсиса после абортс с 25 до 17%, возросло число тромбозов с 4 до 9,5%) [1]. По обобщенным данным мировой литературы, на 1000 родов приходится 2-5 тромботических осложнений (при этом доля АФС составляет 14%); 50% всех венозных тромбозов возникают у женщин в возрасте до 40 лет, и, как правило, они связаны с беременностью [2]. Частота потери плода при АФС достигает 50-75% [3]. Знание патогенеза нарушений гемостаза и сосудистой стенки при АФС во многом способствует правильному подходу к диагностике и лечению заболеваний, не только сопровождающих АФС, но и непосредственно вызванных им.

В настоящее время различают следующие формы тромбофилии: приобретенную (АФС, ятрогенная) и наследственные дефекты гемостаза (рис. 1). К врожденной тромбофилии относят [4, 5, 6]:

1. APC-R (FV мутация Лейдена) — точечную мутацию гена, кодирующего V фактор с заменой Arg 506 на глутамин.
2. Мутацию протромбина в G 20210A (наследуется по аутосомно-доминантному типу). Помимо тромбоза глубоких вен, мутация может быть причиной цереброваскулярных тромбоэмболических заболеваний.
3. Синдром липки тромбоцитов (SPS), способный привести к дисфункции тромбоцитов и образованию артериальных и венозных тромбов.
4. Дефицит протеина C.
5. Дефицит AT III (наследуется по аутосомно-доминантному типу, за исключением дефицита AT III типа 2). Наиболее часто тромбозы возникают в глубоких венах нижних конечностей и илеофemorальных венах. Также характерны тромбозы мезентериальных, почечных, почечных вен и вен сетчатки.
6. Дефицит протеина S.
7. Дефицит t-PA (тканевый активатор плазминогена).
8. Дефицит PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена).
9. Дефицит плазминогена.
10. Дефицит HC-II (кофактора гепарина II).
11. Wein-Renzing дефект (дефицит липоксигеназного метаболического пути и компенсаторное увеличение продуктов циклооксигеназного пути, в том числе тромбоксана A<sub>2</sub>, простагландинов E<sub>2</sub> и D<sub>2</sub>).
12. Дисфибриногемия, характеризующуюся появлением аномального фибриногена.
13. Гипергомоцистеинемия (гомозиготная форма мутации MTHFR T677C).
14. Липопроtein A.

Абсолютное большинство генетических форм тромбофилии клинически проявляются именно во

время беременности в виде тромбозов и акушерских осложнений, что связано с особенностями системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Наблюдается возрастание коагулянтного потенциала в связи с увеличением почти в 2 раза всех факторов свертывания крови, кроме XI и XIII, на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности [7, 8].

Наибольший риск тромбозовых осложнений связан с дефицитом AT III и составляет при отсутствии лечения 50%, у пациенток с дефицитом протеина C — 3-10%, при дефиците протеина S — до 6%. При приобретенной тромбофилии репродуктивные потери происходят в основном в сроки до 10 недель, при генетической — в более поздние сроки гестации. Комбинированные формы тромбофилии (сочетание нескольких приобретенных и наследственных дефектов системы гемостаза) повышают риск неблагоприятного исхода беременности [6, 9]. Дефект XIII фактора, дисфибриногемия приводят к нарушению фибриноопосредованной имплантации оплодотворенной яйцеклетки в децидуальную ткань. Такие дефекты относятся к нарушениям гемостаза с тенденцией к геморрагиям.

Под АФС в настоящее время понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные (табл. 1): наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и (или) неврологическими расстройствами [4, 5, 6]. Патогенез связан с синтезом АФА [10]. Среди прочих проявлений АФС возможны поражения центральной нервной системы (хорея, мигрень, психоз, эпилепсия, инсульты, гипоперфузия, тромбозы церебральных вен и артерий), сердечно-сосудистой (поражение клапанов сердца, атеросклероз, инфаркт миокарда, кардиомиопатия), мочевыделительной (гломерулярный тромбоз, стеноз почечной артерии, почечная недостаточность, тромбоз почечной вены или артерии), различные кожные поражения (сетчатое ливедо, некротизирующая пурпура, акроцианоз, дистальная ишемия, гангрена пальцев и др.) [5, 6, 10]. Синдром может проявляться одним или несколькими клиническими признаками и протекать как в легкой, так и в тяжелой форме, вплоть до развития катастрофической формы АФС (КАФС, синдром Ашерсона), которая характеризуется острой полиорганной недостаточностью на фоне высокого титра АФА. Триггером чаще всего являются инфекции (как правило респираторная), перенесенная операция, беременность, лекарства (отмена непрямых антикоагулянтов). Хотя КАФС развивается менее чем у 1% пациентов с АФС, летальность при нем составляет 50% [4, 6, 11].

Акушерские проявления АФС следующие: привычное невынашивание (синдром потери плода); гестозы (преэклампсия, эклампсия); внутриутробная задержка развития плода; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; HELLP-синдром; неудачные попытки ЭКО и искусственного осеменения; послеродовый плевропульмональный синдром [1, 5, 6]. Частота преэклампсии в общей популяции колеблется от 2 до 10%. Частота преэклампсии у беременных с АФС выше и составляет от 17 до 50% по данным разных исследований. Фетоплацентарная недостаточность у пациенток с АФА встречается в 12,8-30% случаев, преждевременные роды отмечались у 21,45% беременных с АФС [6].

В последние годы в мировой литературе и медицинской практике для обозначения репродуктивных

Таблица 1

## Предварительные классификационные критерии АФС

| Клинические критерии           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сосудистый тромбоз             | Один или более случаев:<br>— артериального тромбоза<br>— венозного тромбоза<br>— тромбоза мелких сосудов<br>в любом органе или ткани, подтвержденный УЗИ, доплеровским исследованием или гистологически.<br>Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть значительных воспалительных изменений в стенке сосуда                                                                                             |
| Патология беременности         | — 3 и более необъяснимых последовательных прерываний беременности с исключением анатомических, генетических, гормональных причин<br>— 1 и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода в сроках более 10 недель<br>— 1 и более недоношенный ребенок или морфологически нормальный новорожденный, рожденный до 34 недель гестации, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой плацентарной недостаточностью |
| Лабораторные критерии          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Антикардиолипиновые антитела   | — наличие изотипов IgG и IgM<br>— в средних или высоких титрах<br>— в 2 и более случаях, 6 недель и более спустя<br>— измерения стандартизированным ELISA $\beta$ 2-GP1-зависимыми кардиолипиновыми антителами                                                                                                                                                                                                           |
| Волчаночный антикоагулянт (ВА) | Обнаруживают в плазме<br>— в 2 и более случаях с 6-недельным промежутком<br>— определение ВА в соответствии с рекомендацией субкомитета по ВА Международного общества по тромбозу и гемостазу фосфолипидзависимых антител.<br>Исключение других коагулопатий (ингибитор фактора VIII и др.) и гепарина                                                                                                                   |

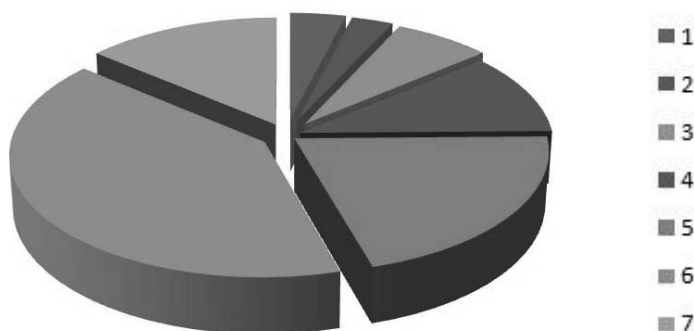


Рис. 1. Причины рецидивирующих тромбозов во время беременности

1 — протромбина G20210A гетерозиготная и FV Leiden гетерозиготная (4%), 2 — протромбина G20210A гетерозиготная и MTHFR C677T гетерозиготная (3%), 3 — MTHFR C677T гомозиготная (7%), 4 — идиопатические тромбозы (11%), 5 — АФА и генетические формы тромбофилии (21%), 6 — FV Leiden (41%), 7 — АФС (14%)

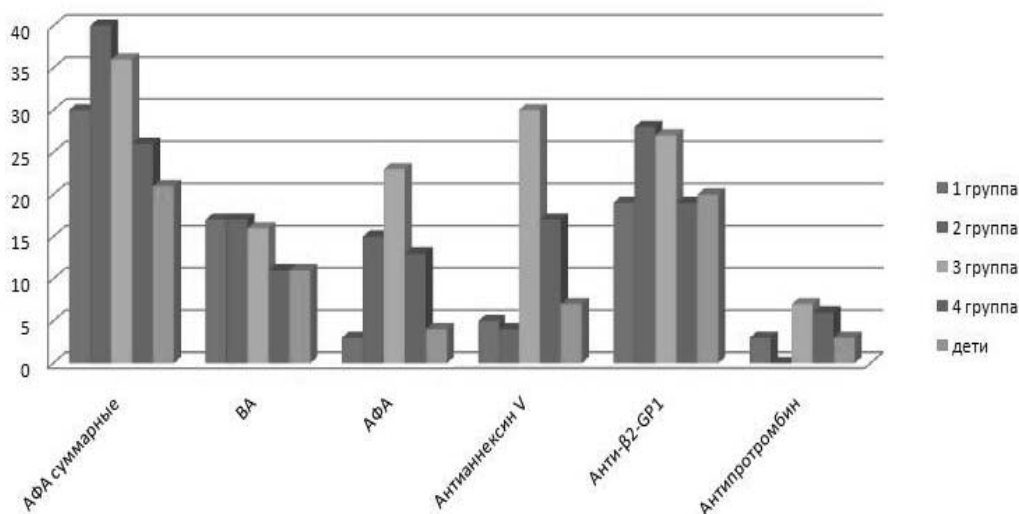


Рис. 2. Спектр АФА у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе и у их детей

1 группа — пациентки с ранними преэмбрионическими потерями, 2 группа — пациентки с ранними выкидышами (до 16-й недели), 3 группа — пациентки с поздними выкидышами (от 16-й до 22-й недели), 4 группа — пациентки с антенатальной гибелью плода (до 16-й недели)

потерь активно используется термин «синдром потери плода», который является более широким понятием и включает [4, 6]:

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

Сегодня потеря плода рассматривается как специфический маркер АФС. Прерывание беременности может иметь место в любые сроки беременности, а выкидыш зачастую остается единственным симптомом у пациентов с первичным АФС [12, 13]. Так, установлено, что риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, тогда как после двух предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36-38%. У женщин, не имеющих живых детей, то есть страдающих первичным привычным невынашиванием беременности, вероятность выкидыша выше и составляет 40-45% после третьего самопроизвольного прерывания [14, 15].

Основная роль в реализации патологического аутоиммунитета при АФС отводится фосфолипидам (ФЛ), которые служат универсальной матрицей не только для запуска коагуляционного каскада на поверхности мембран, но и для протекания естественных антикоагулянтных процессов. В мембранах клеток имеются ФЛ двух типов — глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды. Сфинголипиды встречаются преимущественно в нервной ткани, а глицерофосфолипиды являются основным компонентом клеточных мембран. Их характерная особенность — биполярность молекулы: одна часть имеет гидрофобные свойства, тогда как другая часть гидрофильна. Существует несколько подклассов ФЛ:

- нейтральные (наиболее распространены) — фосфатидилхолины (ФХ) и фосфатидилэтаноламины (ФЭ);
- отрицательно заряженные (анионные) — фосфатидилсерины (ФС) и фосфатидилинозитолы (ФИ) — локализируются главным образом на внутренней поверхности мембран и экспонируются в процессе клеточной активации (например, тромбоцитов) и в стареющих клетках, подвергающихся апоптозу (эритроцитах, лимфоцитах и др.) [4, 5, 6, 10].

С использованием моноклональных антител к ФЛ было показано, что трофобласт при дифференциации и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс также экспонирует ФС. Поскольку слияние клеток и рост синцития продолжают почти всю беременность, клетки трофобласта, возможно, являются единственными клетками в организме человека, столь длительно экспонирующими на своей поверхности отрицательно заряженные ФЛ. Наряду с экстернализацией ФС происходит выработка аннексина V, который покрывает его по типу «ковра», оказывая местный антикоагулянтный эффект [6].

Двойным ФЛ является кардиолипин, который присутствует на внутренней поверхности мембран митохондрий. Наибольшей прокоагулянтной активностью обладают ФС и ФХ, которые в интактных

клетках расположены на внутренней поверхности мембраны. Наружный молекулярный слой представлен холинсодержащими ФЛ (сфингомиелином, ФХ). Подобная асимметрия ограничивает поперечную подвижность мембранных ФЛ в покоящейся клетке. При активации тромбоцитов одновременно с изменением их формы изменяются и физико-химические свойства клеточных мембран. На внешней стороне мембраны повышается концентрация ФЛ, которые способствуют абсорбции плазменных факторов свертывания крови на активированных тромбоцитах. При этом мембранные ФЛ выступают в качестве основных кофакторов активации свертывающей системы крови. ФЛ обеспечивают взаимодействие между факторами XI и VIII, а также X и V и в целом ускоряют образование тромбина [4, 10, 11].

Ранее считалось, что причиной тромбозов при АФС является непосредственное воздействие АФА на анионные и нейтральные ФЛ. Однако позднее выяснилось, что это воздействие не прямое, а белок-опосредованное. В качестве белков-кофакторов при этом наиболее часто выступают  $\beta$ 2-гликопротеин I ( $\beta$ 2-ГП I) и протромбин, которые, связываясь с ФЛ, образуют истинный антиген для АФА. Реже в качестве белков-кофакторов выступают аннексин V, протеины C и S, высокомолекулярный кининоген, XI и XII факторы свертывания крови и тромбо модулин. АФА, синтезирующиеся при АФС, распознают не сами ФЛ, а антигенные детерминанты фосфолипид-связывающих белков. Напротив, при инфекционных заболеваниях они взаимодействуют непосредственно с отрицательно заряженными ФЛ (при этом АФА представлены IgM) [4, 5, 6].

АФА представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA.

Виды антител (рис. 2):

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

АФА многосторонне, напрямую или опосредованно влияют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии. В процессе подготовки к имплантации под воздействием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена I (PAI-I), тканевого фактора (ТФ) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, а также металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина I [7, 8]. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагии при инвазии трофобласта. Со своей стороны эмбрион синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином (ХГ). Эмбрион выделяет также некоторое количество простагландинов. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретируемых эмбрионом. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы отодвигаются посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Влияя на синтез PAI-I и

ТФ (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может привести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта [5, 6, 8]. Самые последние исследования с использованием моноклональных антител к ФЛ показали, что АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина. Данный процесс нарушается при наличии АФА. В условиях циркуляции АФА в кровотоке матери IgG свободно проникают в кровоток плода через поры трофобласта после 15 недель беременности и способны оказывать прямое повреждающее действие на плод [3, 9, 16]. АФА в присутствии  $\beta 2$ -гликопротеина 1 нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V. При этом возможны следующие механизмы снижения поверхностной концентрации аннексина V:

- АФА блокируют транспорт аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта;
- АФА удаляют аннексии V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением.

Казалось бы, возникает парадокс: если АФА могут удалять и ингибировать связывание отрицательно заряженных ФЛ с аннексином V, то почему они не оказывают аналогичное действие на связывание с протромбином? По всей видимости, молекулы аннексина V образуют на поверхности трофобласта межмолекулярные комплексы с множеством соединений по типу «ковра». АФА нарушают эти связи и удаляют аннексии V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Таким образом, повреждающее действие АФА могут осуществлять несколькими путями:

- изменять адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;
- нарушать слияние синцитии;
- снижать глубину инвазии трофобласта;
- подавлять продукцию ХГ;
- усилить тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

Последний момент объясняет положительный эффект от антикоагулянтной терапии с самых ранних сроков. Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА [5, 6, 17, 18]. По мере прогрессирования беременности тромбообразование в сосудах плаценты становится более очевидным. Тромбирование сосудов плаценты и, как следствие, прерывание беременности возможны на различных сроках. Но до сегодняшнего дня исследователей не перестает интересовать ряд вопросов:

1. Почему местом реализации тромбоза в одном случае является плацента, а в других — сосуды сердца, мозга, сетчатки?

2. Что служит фактором, определяющим локализацию тромботического процесса?

3. Что обуславливает эпизодический характер процесса?

Многочисленные гистологические исследования плацент от пациенток с АФС представляют собой достаточно пеструю картину. Условно их можно разделить на три группы:

1. Первичные повреждения маточно-плацентарных

сосудов с вторичным повреждением ворсин плаценты. Сюда включают фибриноидный некроз и (или) атероз и отсутствие или незавершение физиологической конверсии основных спиральных сосудов. Последний диагноз ставится в случае, когда отсутствует или не завершено эндovasкулярное разрушение трофобластом мышечных и соединительнотканых компонентов децидуальных спиральных артерий, имеющее место при нормальной беременности. При неполноценной конверсии мышечные и соединительнотканые компоненты остаются в стенках сосудов, и сосуды похожи на спиральные сосуды поздней лютеиновой фазы. Вторичные повреждения ворсин включают инфаркты, фиброз конечных ворсин, гиповаскулярные и аваскулярные конечные ворсины.

2. Повреждения, связанные с патологией свертывания: тромбоз спиральных сосудов, избыточное отложение фибрина на поверхности трофобласта и в межворсинчатом пространстве и тромбоз основных сосудов плода и хориона.

3. Повреждения по типу хронического воспалительного процесса: маточно-плацентарный васкулит (мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов), плотные децидуальные инфильтраты плазматическими клетками, мононуклеарная инфильтрация ворсин хориона и межворсинчатого пространства.

Плаценты от пациенток, получавших различную терапию во время беременности, также гистологически ненормальны: отмечаются не только бессосудистые конечные ворсины, маточно-плацентарный васкулит и единичные тромбы, но и избыточное отложение фибриновых масс на поверхности трофобласта. В случае нелеченого АФС и последовавшей гибели плода, а также при сочетании АФС и системной красной волчанки морфологические нарушения представлены множественными инфарктами и некрозами плаценты, скоплением фибриноидных масс в межворсинчатом пространстве, атерозом и тромбозом спиральных артерий, причем в большинстве случаев отсутствует или не завершена трофобластическая конверсия [5, 6, 12].

Тем не менее следует отметить: тромбоз сосудов плаценты не абсолютно специфичен для АФС и обычно не так значителен, чтобы полностью объяснить весь спектр клинических проявлений, вплоть до внутриутробной гибели плода. Возможно, что тромбирование сосудов плаценты есть неспецифический маркер повреждений трофобласта при АФС. Избыточное отложение фибрина также может рассматриваться и как признак локальной активизации, каскада свертывания, и как неспецифический признак повреждения синцитиотрофобласта по типу отторжения аллографта. Конечный результат представляется суммой воздействий АФА на различные этапы формирования и функции трофобласта.

#### Библиографический список

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2004.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Применение низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике // Русский медицинский журнал. — 2000. — № 18.
3. Wilson W.A. Antiphospholipid syndrome // *Reum. Dis. Clin. of N. Amer.* — 2001. — Vol. 27. — P. 3.
4. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / М.: Триада-Х, 2001.
5. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / Медицинское информационное агентство, 2006.

6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике / Медицинское информационное агентство, 2007.
7. Сидельникова В.М., Кирющенко П.А. Гемостаз и беременность. — М.: Трида-Х, 2004.
8. Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза у беременных. — М.: Трида-Х, 2004.
9. Chong P.J., Matzner W.L., Ching W.T.W. The female Patient. — 1995. — Vol. 20. — P. 1-4.
10. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Москва, 2004.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролирующая терапия нарушений гемостаза. — М.: Нюдиамед, 2004.
12. Cowchock S., Reece E.A., Balaban D. et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies // Ibid. — Vol. 166. — P. 1318.
13. Клюквина Н.Г. Антифосфолипидный синдром: клинические аспекты // Русский медицинский журнал. URL: <http://www.rmj.ru/articles-1122> (дата обращения 20.02.2009).
14. Агаджанова А.А. Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 3. — С. 6-8.
15. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 1.
16. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 2. — С. 13-18.
17. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение антифосфолипидного синдрома: современные рекомендации и перспективы // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 2.
18. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии // Consilium medicum, 2002. — Том 4, № 8 / URL: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/12261>.

**РУДАКОВА Елена Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии.

**ПИЛИПЕНКО Мария Александровна**, врач-гинеколог областной клинической больницы.

**КРИВОНОС Екатерина Викторовна**, клинический ординатор областной клинической больницы.

644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Дата поступления статьи в редакцию: 20.09.2009 г.

© Рудакова Е.Б., Пилипенко М.А., Кривонос Е.В.

УДК 615.37:616.34-002

**А. А. ВЛАСЕНКО  
Е. В. СУШКОВА  
Г. Р. БИКБАВОВА  
С. В. ПОЛТОРАКА**

Омская государственная  
медицинская академия

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КАК НОВАЯ СТУПЕНЬ ЭВОЛЮЦИИ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Представлены данные о методах и возможностях биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника с позиции доказательной медицины; рассмотрены вопросы дальнейших перспектив развития этого направления.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, моноклональные антитела, цитокины.

Термин «воспалительные заболевания кишечника» (ВЗК) охватывает широкую группу заболеваний кишечника, включая острые и хронические энтериты и колиты известной и неизвестной этиологии. В литературе под термином «ВЗК» понимают более узкую группу заболеваний, объединенных в класс ВЗК неинфекционной этиологии в соответствии с МКБ-10, включающую в себя болезнь Крона тонкой и толстой кишки (БК), язвенный колит (ЯК) [1].

По частоте возникновения и распространенности ВЗК значительно уступают другим гастроэнтероло-

гическим заболеваниям, хотя по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].

Заболеваемость ЯК и БК во всем мире возрастает с каждым годом. Отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ЯК среди лиц старше 60 лет и БК в детском возрасте. ВЗК регистрируются повсеместно с наибольшей заболеваемостью в странах Северной Америки и Северной Европы (табл. 1) [2].