

УДК: 618.39-021.3

З. М. Дубоссарская,
Ю. А. Дубоссарская

ГУ «Днепропетровская медицинская
академия МОЗ Украины»
(г. Днепропетровск, Украина)

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ
КАК ПРИЧИНА
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, невынашивание беременности.

Резюме. В статье представлены современные научные данные о патогенезе, клинических и лабораторных проявлениях, а также принципах лечения антифосфолипидного синдрома.

При изучении патогенеза невынашивания беременности особое значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций (образование антител к собственным фосфолипидам) на процессы имплантации, роста, развития эмбриона и плода, течение беременности и исход родов. Являясь универсальными компонентами клеточных мембран и митохондрий, фосфолипиды принимают участие в формировании цитолеммы тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудов и клеток нервной ткани. Подобное широкое распространение фосфолипидов определяет системный характер клинических проявлений при антифосфолипидном синдроме [1,2,19].

Антифосфолипидный синдром (АФС) – хронический вазо-окклюзионный процесс с развитием полиорганной ишемии, а в ряде случаев и полиорганной недостаточности, в результате рецидивирующего тромбообразования в мелких внутриорганных сосудах на фоне циркуляции в крови волчаночного антикоагулянта (ВА) и присутствия антифосфолипидных антител [11].

Классификация антифосфолипидного синдрома включает [1,2,5,7,12,13]:

1. Первичный (генетически-детерминированный), идиопатический, эссенциальный АФС – наличие клинических и лабораторных проявлений заболевания при отсутствии фоновой аутоиммунной патологии, что встречается в 7-12% случаев.

2. Вторичный АФС – наличие клинических и лабораторных маркеров на фоне аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки, ревматоидного артрита, аутоиммунного тиреоидита, тромбоцитопенической пурпуры и др. (88-93% случаев).

Отдельную клиническую форму представляет собой катастрофический АФС или синдром Ашерсона (Asherson's syndrome), характеризующийся острой полиорганной недостаточностью из-за внезапного разви-

тия множественных тромбозов в микроциркуляторном русле различных органов, что обычно имитирует первую фазу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Опасность развития катастрофического АФС выше у женщин с патологией беременности во время инфекционных заболеваний, травм, в том числе и после хирургических вмешательств. Летальность при катастрофическом АФС достигает 50-90% и существенно выше при таких осложнениях, как ДВС-синдром и/или синдром системного воспалительного ответа, которые наблюдаются в 15-20% случаев при данной форме заболевания [1,16,17].

Иногда выделяют серонегативный АФС, характеризующийся отсутствием антифосфолипидных антител и ВА при наличии клинических проявлений. В случае перенесенного эпизода тромбоза целесообразно проводить измерение антикардиолипиновых антител и антител к бета-2-гликопротеину-I через 3 недели, так как тромботический эпизод может быть связан с потреблением больших количеств аутоантител. В случае сомнительного АФС, а также при наличии клинической картины тромбозов и отрицательной серологической диагностики АФС, пациенту необходимо обследовать на другие генетические дефекты гемостаза [4,10,15,19].

Согласно Приказу МЗ Украины № 626 от 08.10.2007 г. [11] клиническими критериями АФС являются:

1. Сосудистый тромбоз артерий и/или вен любой локализации в ткани или в отдельных органах (доплерографически или морфологически подтвержденный).

2. Патология беременности:

- внутриутробная смерть плода после 10 недель беременности с нормальными морфологическими признаками,

- преждевременные роды до 34 недель беременности с выраженной плацентарной недостаточностью или преэклампсией тяже

лой степени,

- три и более последовательных самопроизвольных аборта в сроке до 10 недель при отсутствии гормональных нарушений, анатомических дефектов матки или хромосомных аномалий.

3. Livedo reticulares (сетчатый рисунок кожи).

4. Геморрагический синдром.

К лабораторным критериям АФС относятся:

1. Антикардиолипидные антитела классов IgG и IgM (повышенный уровень) в трех исследованиях на протяжении месяца.

2. Волчаночный антикоагулянт плазмы.

3. Тромбоцитопения.

4. Ложноположительная реакция Вассермана.

АФС является достоверно подтвержденным, если у больной имеется один клинический и два лабораторных критерия [1,8,11,14,16].

Согласно клиническому протоколу «Невынашивание беременности» Приказа МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г., наличие позитивного результата стандартных тестов на ВА и антифосфолипидные антитела для одних и тех же антител (IgM и IgG) дважды с промежутком 4-6 недель на уровне средних или высоких титров является основанием для постановки диагноза АФС и проведения лечения [6].

Первые клинико-лабораторные критерии АФС были разработаны в 1998 году экспертами международного симпозиума в японском городе Саппоро. Они значительно ограничили клинические проявления, рассматриваемые как проявления АФС, а лабораторные критерии были основаны на определении антител к кардиолипину классов IgG и IgM и волчаночному антикоагулянту [1,2,16].

В австралийском городе Сиднее в 2006 году проведен последний пересмотр критериев АФС. Временной фактор для диагностики был увеличен, чтобы снизить вероятность ложноположительных результатов. В качестве достаточного лабораторного критерия может быть выбран любой из трех компонентов, определяемый на протяжении не менее 12 недель после клинических проявлений:

1) Волчаночный антикоагулянт должен определяться не менее 2-х раз на протяжении 12 недель;

2) IgG или IgM к кардиолипину должны определяться не менее 2-х раз в течение не менее 12 недель в концентрациях выше 40

GPL/мл или 40 MPL/мл либо выше 99-го перцентиля от нормы;

3) IgG или IgM к бета-2-гликопротеину-I должны определяться не менее 2-х раз в течение не менее 12 недель в концентрациях выше 99-го перцентиля от нормы [1,5].

Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС встречается в 27–42%, причем без проведения лечения гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90–95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам. В популяции, по данным американских авторов, АФС встречается в 5% случаев. В нашей стране подобные исследования не проводились.

АФС наблюдается у женщин в 2–5 раз чаще, чем у мужчин, причем если при первичном АФС отношение числа больных женщин и мужчин составляет 4:1, то при вторичной форме заболевания этот показатель достигает 7:1, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани [1,2,5,7,12].

Исследования антигенов системы HLA (human leucocytes antigen) показало, что у больных с АФС чаще, чем в популяции, встречаются HLA: DR4, DR7, DRw53, что свидетельствует о возможной генетической предрасположенности к этому заболеванию. В литературе описаны семейные случаи АФС, составляющие по данным некоторых авторов количество до 2%. Возможно, что существуют две формы заболевания: спорадическая и семейная [1,2,17].

В настоящее время считается общепризнанным, что антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу аутоантител, имеющих отличия по иммунохимической специфичности. Это, в первую очередь, связано с существованием нескольких классов мембранных фосфолипидов, различных по структуре и иммуногенности. Антитела, содержащиеся в сыворотке крови больных с АФС, реагируют с различными фосфолипидными антигенами, локализованными на клеточных мембранах: фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсеринном и фосфатидилинозитолом [1,2,15,16].

В отдельную группу выделены антитела к кардиолипину (дифосфатидилглицеролу), присутствующему на внутренней мембране митохондрий. Антикардиолипидные антитела определяются с помощью иммунологических тестов на основе кардиолипина.

В последние годы установлено, что для реализации аутоиммунного процесса необходимо присутствие в организме не только антител к фосфолипидам, но и так называемых кофакторов, при связывании с которыми формируются истинные комплексы антиген-антитело, а клеточные фосфолипиды воздействуют как «полные» аутоантигены. Среди подобных кофакторов наиболее изучен плазменный компонент бета-2-гликопротеин-I (аполипопротеин Н), присутствующий в сыворотке крови больных с АФС. Идентификация у больного бета-2-гликопротеина-I свидетельствует об истинном аутоиммунном характере процесса. Среди прочих кофакторов ряд авторов указывают протромбин, аннексин-V, протеины С и S, плацентарный антикоагулянтный протеин (РАР-1) и др. [1,2,13].

Антитела к фосфолипидам могут образовываться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Преходящая циркуляция ВА возможна без клинической манифестации АФС на фоне хронических инфекций, онкологической патологии, приёма медикаментов, в том числе комбинированных оральных контрацептивов. Антителообразование под действием экзогенных стимулов (наиболее часто инфекционных агентов) не является аутоиммунным процессом, носит преходящий характер и не требует терапии. При повторном исследовании через 6–8 недель ВА в венозной крови не выявляется. По данным скрининг-исследований, только в 65,7% случаев тест на ВА повторно являлся положительным по истечении 8 недель после первого позитивного результата. Образование антител под воздействием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза [4,9,18].

Доказана роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе неразвивающейся беременности, задержки внутриутробного развития плода, вплоть до антенатальной гибели плода во II и III триместрах. С ранних сроков беременности отмечается повышение функциональной активности тромбоцитов, снижаются белоксинтезирующая и гормональная функции плаценты. При отсутствии адекватной терапии присоединяется гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, возникают тромбозы в микроциркуляторном русле, развиваются плацентарная недостаточность, дистресс-синдром и нередко внутриутробная гибель плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты [1,5,10].

В I триместре беременности обсуждается роль прямого повреждающего воздействия АФА на ткань трофобласта с последующим спонтанным прерыванием беременности. АФА ингибируют синтез сосудистого кофактора тромбомодулина, которым богаты ворсины хориона, что неблагоприятно сказывается на формировании плаценты. АФА изменяют адгезивные характеристики (заряд) предимплантационной морулы; усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Кроме того, АФА подавляют продукцию хорионического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания [1,14,16].

С учетом осложненного течения беременности, послеродового периода, увеличения риска антенатальных и перинатальных потерь у женщин, страдающих АФС, чрезвычайно важной представляется проблема обследования данного контингента больных вне беременности, своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических, метаболических и иммунных нарушений, динамический контроль на протяжении всей беременности и послеродового периода [3,7,13].

При ведении беременных и родильниц, страдающих АФС, необходимы тщательный контроль за активностью аутоиммунного процесса, состоянием системы свертывания крови, профилактика, диагностика и лечение возникающих нарушений. Диагностика, лечение и родоразрешение беременных с АФС должны проводиться только в лечебном учреждении III уровня аккредитации под контролем врача-иммунолога [11].

Применение кортикостероидов у женщин с привычным невынашиванием и АФС не увеличивает частоту живорождения и может сопровождаться увеличением материнской и неонатальной заболеваемости (уровень доказательности А) [6,13].

Согласно приказу МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г., схема комбинированной терапии антифосфолипидного синдрома при беременности включает:

1. Аспирин по 75 мг в сутки. Прием аспирина начинают, как только тест на беремен-

ность становится позитивным, и продолжают до родов. Применение малых доз аспирина способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. По данным W.H. Kuttell и соавт., эффект от применения аспирина совместно с гепарином у больных с АФС значительно выше, чем при монотерапии аспирином (75 и 45% благоприятных исходов беременностей соответственно).

2. Нефракционированный гепарин 5000 ЕД подкожно каждые 12 часов или низкомолекулярный гепарин (НМГ) в средней профилактической дозе 1 раз в сутки (эноксапарин 20 мг или надропарин 0,3 мл или дальтепарин 2500 ЕД или бемипарин 2500 МЕ). Применение гепарина начинают, как только с помощью УЗИ зарегистрирована сердечная деятельность эмбриона, и прекращают в 34 недели беременности. При применении нефракционированного гепарина проводят контроль уровня тромбоцитов еженедельно

на протяжении первых трех недель, потом каждые 4–6 недель. Если при предыдущих беременностях имели место тромбозы, терапия может быть продолжена до родов и в послеродовом периоде [1,5,6].

Несмотря на выраженный положительный эффект гепаринотерапии, у ряда пациенток отмечается толерантность к нефракционированному гепарину, а в некоторых случаях – аллергическая реакция в виде покраснения, отека и зуда в местах инъекций. В связи с этим приобретает особую актуальность использование эфферентных методов терапии, в частности курсов плазмафереза и карбогемосорбции, особенно при вторичном и катастрофическом АФС.

Таким образом, применение тактики ведения пациенток с АФС, основанной на принципах доказательной медицины, позволяет пролонгировать беременность до срока жизнеспособного плода и повышает частоту рождения доношенных детей.

Литература

1. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / [Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. и др.]; под ред. Макацария А. Д. – М.: Триада-Х, 2007. – 456 с.
2. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике; под ред. Макацария А. Д. – М.: Руссо, 2000. – 344 с.
3. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями / Агаджанова А. А., Тетраушвили Н. К., Сидельникова В. М. [и др.] // Гинекология. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 34–37.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергия / Дранник Г. Н. – М.: МИА, 2003. – С. 13–277.
5. Дубоссарская З. М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская. - Днепрпетровск: Лира ЛТД, 2008. - 416 с.
6. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності»/ Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.- Київ, 2008.
7. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике (клинические, молекулярные и генетические аспекты) / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе – М.: Руссо, 2001. – 704 с.
8. Макацария А. Д. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе // Акуш. и гинеколог. – 1999. – № 2. – С. 13–17.
9. Макацария А. Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина. – М.: Триада – Х, 2002. – 80 с.
10. Марченко Л. А. Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья / Л. А. Марченко, В. П. Сметник, Г. Б. Атаева. – М., 2000. – 248 с.
11. Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».
12. Основы репродуктивной медицины: практическое руководство; под ред. В. К. Чайки – Донецк: ЧП «Лавис», 2011. – 896 с.
13. Путилова Н. В. Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 61–65.
14. Решетняк Т. Д. Антифосфолипидный синдром – уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии / Т. Д. Решетняк, С. А. Алекберова // Врач. – 2000. – № 3. – С. 6–8.
15. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы / Сепиашвили Р. И. – М.: Медицина – Здоровье, 2003. – С. 16–182.
16. Сенчук А. Я. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский. – К.: Макком, 2002. – 359 с.
17. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / [Макацария А. Д., Мищенко А. П., Бицадзе В. О. и др.] – М.: Триада – Х, 2002. – 495 с.
18. Сухих Г. Т. Иммуитет и генитальный герпес / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько Л. В., В. И. Кулаков. – Н. Новгород, 1999.
19. Шиффман Ф. Д. Патопизиология крови / Шиффман Ф. Д.; пер. с англ. – СПб.: Невский диалект. Biom. Publisher, 2000. – 446 с.

**АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ
ЯК ПРИЧИНА
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ
(огляд літератури)**

З. М. Дубоссарська, Ю. А. Дубоссарська

ДУ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»
(м. Дніпропетровськ, Україна)

Резюме. В статті наведені сучасні наукові дані щодо патогенезу, клінічних та лабораторних проявах, а також принципах лікування антифосфоліпідного синдрому.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, невиношування вагітності.

**ANTIPHOSPHOLYPID
SYNDROME AS A REASON
OF MISCARRIAGE
(review of literature)**

Z.M.Dubossarska, J.A.Dubossarska

SI «Dnepropetrovska medical academy
of MH of Ukraine»
(Dnipropetrovsk, Ukraine)

Summary. Modern data concerning pathogenesis, clinics and laboratory demonstrations so as methods of treatment of antiphospholypid syndrome are presented in the article.

Key words: antiphospholypid syndrome, miscarriage.