

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ КАК ПРИЧИНА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (обзор литературы)

*Надо верить в возможность счастья,
чтобы быть счастливым.*

Лев Толстой

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) или идиопатический или 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 развития 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, который характеризуется отсутствием антифосфолипидных антител и ВА при наличии клинических проявлений. В случае перенесенного эпизода тромбоза целесообразно проводить измерение антикардиолипидных 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 пациенток необходимо обследовать на другие генетические дефекты гемостаза [4, 10, 15, 19].

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

1) сосудистый тромбоз артерий и/или вен любой локализации в ткани или в отдельных органах (доплер- или морфологически подтвержденный)

2) патология беременности:

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

Э.М. Дубоссарская,

Ю.А. Дубоссарская

*Кафедра акушерства, гинекологии
и перинатологии
факультета последипломного
образования
ГУ "Днепропетровская медицинская
академия МЗ Украины"*

г. Днепропетровск

- преждевременные роды до 34 недель беременности с выраженной плацентарной недостаточностью или преэклампсией тяжелой степени,

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

3) livedo reticularis (сетчатый рисунок кожи)

4) геморрагический синдром.

К лабораторным критериям АФС относятся:

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

2) волчаночный антикоагулянт плазмы

3) тромбоцитопения

4) ложноположительная реакция Васермана.

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

Согласно клиническому протоколу "Невынашивание беременности" (приказ МЗ Украины от 03.11.2008 г. № 624) наличие положительного 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 экспертами международного симпозиума в японском городе Саппоро (1998 г.). Они значительно ограничили клинические проявления, рассматриваемые как проявления АФС, а лабораторные критерии были основаны на антителах к кардиолипину классов IgG и IgM и волчаночном антикоагулянте [1, 2, 16].

Последний пересмотр критериев АФС проведен в Сиднее в 2006 г. 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% случаев, 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.

Антифосфолипидный синдром 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, 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, различающихся 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, фосфатидилсерином и фосфатидилинозитолом [1, 2, 15, 16].

В отдельную группу выделены антитела к кардиолипину (дифосфатидилглицеролу), присутствующему на внутренней мембране митохондрий. Антикардиолипиновые 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 больной 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].

Врачам акушерам-гинекологам необходимо помнить, что антитела к фосфолипидам могут образовываться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Преходящая циркуляция ВА возможна без клинической манифестации АФС на фоне хронических инфекций, в том числе генитального герпеса, онкологической патологии, приема медикаментов, например, 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 скрининговых исследований, только в 65,7% случаев тест на ВА повторно являлся положительным по истечении 8 недель после первого положительного результата. Образование антител под воздействием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза [4, 9, 18].

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 хорио-

нического гонадотропина и усиливают тромботические тенденции за счет преобладающей матрицы для реакций свертывания [1, 14, 16].

Доказана роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе неразвивающейся беременности, задержки внутриутробного роста 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 дисфункция, дистресс плода и, нередко, внутриутробная гибель плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты, присоединяются гипертензивные нарушения при беременности: тяжелая преэклампсия и эклампсия, возможны преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и другие осложнения [1, 5, 10].

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 третьего 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 от 03.11.2008 г. № 624 схема **комбинированной терапии** антифосфолипидного синдрома при беременности включает:

1) *аспирин* по 75 мг/сут. Прием аспирина начинают, как только тест на беременность становится положительным, и продолжают до родов. Применение малых доз аспирина способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. По данным W.H. Kuttell et al., эффект от применения аспирина совместно с гепарином у больных с АФС значительно выше, чем при мо-

нотерапии аспирином (75 и 45% благоприятных исходов беременностей, соответственно)

2) *нефракционированный гепарин* 5000 ЕД подкожно каждые 12 часов или *низкомолекулярный гепарин* 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 может отмечаться толерантность к нефракционированному гепарину, а в некоторых случаях — аллергическая реакция в виде покраснения, отека и зуда в местах инъекций.

Таким образом, применение правильной диагностики и адекватной тактики ведения пациенток с антифосфолипидным синдромом, основанных 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 / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова. [и др.] ; под ред. А. Д. Макацария — Москва : Трида-Х, 2007. — 456 с.
2. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике ; под ред. А. Д. Макацария — Москва : Руссо, 2000. — 344 с.
3. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями / А. А. Агаджанова, Н. К. Тетрашвили, В. М. Сидельникова [и др.] // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 5. — С. 34—37.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергия / Г. Н. Дранник. — Москва : 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. — Офіц. вид. — К. : М-во охорони здоров'я України, 2008. — (Нормативний документ МОЗ України. Наказ).
7. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике (клинические, молекулярные и генетические аспекты) / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе — Москва : Руссо, 2001. — 704 с.
8. Макацария А. Д. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 2. — С. 13—17.
9. Макацария А. Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина — Москва : Трида-Х, 2002. — 80 с.
10. Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья / Марченко Л. А., Сметник В. П., Агаева Г. Б. [и др.]. — Москва, 2000. — 248 с.
11. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями : Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р. — Офіц. вид. — К. : М-во охорони здоров'я України, 2007. — (Нормативний документ МОЗ України. Наказ).
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 / Р. И. Сепиашвили — Москва : 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 / А. Д. Макацария, А. П. Мищенко, В. О. Бицадзе [и др.]. — Москва : Трида-Х, 2002. — 495 с.
18. Сухих Г. Т. Иммуитет и генитальный герпес / Сухих Г. Т., Ванько Л. В., Кулаков В. И. — Новгород : Новгород, 1999.
19. Шиффман Ф. Д. Патология физиология крови / Ф. Д. Шиффман : пер. с англ. — Санкт-Петербург : Невский диалект, 2000. — 446 с.