

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ — ИММУННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

**А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе,
С.М. Баймурадова, Н.В. Долгушина,
Л.С. Юдаева, Д.Х. Хизроева,
С.В. Акиньшина**

**Москва - 2013,
«Триада-Х»**

А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, Н.В. Долгушина, Л.С. Юдаева, Д.Х. Хизроева, С.В. Акиньшина. «Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии». М., «Триада-Х», 2013 — 485 с.

ISBN 978-5-8249-0134-1

В монографии изложены вопросы патогенеза и принципов диагностики антифосфолипидного синдрома как иммунной формы тромбофилии в клинической практике. Детально рассмотрена роль АФС в патогенезе осложненного течения беременности, при этом впервые описаны нетромботические и тромботические эффекты антифосфолипидных антител на формирование разнообразных патологических состояний в акушерстве в зависимости от срока беременности. Уделено внимание роли АФС, особенно скрытых его форм, в генезе тромботических осложнений, при гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии.

Отдельная глава посвящена инфекционно-обусловленному АФС. Впервые дается детальное описание катастрофических форм антифосфолипидного синдрома, а также дискуссионно рассмотрены вопросы материнской смертности на фоне приобретенных и генетических форм тромбофилии.

С позиций роли АФС как иммунной формы тромбофилии описаны основные принципы медикаментозной терапии патологических состояний в акушерской практике, в генезе которых важнейшая роль принадлежит АФС — тромбозы, вирусные заболевания, синдром потери плода и пр.

Монография предназначена для врачей акушеров-гинекологов, врачей клиницистов всех специальностей, клинических ординаторов, аспирантов и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

Рекомендовано к изданию Бюро редакционно-издательского совета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

ISBN 978-5-8249-0134-1

© А.Д. Макацария, коллектив авторов, 2013

© Издательство «Триада-Х», 2013

© Издание подготовлено при участии
ООО «Локид Премиум», 2013

Подписано в печать 9.07.2013.

Формат 70х100 1/16.

Печать офсетная. Усл. 30,5 п.л.

Тираж 1500 экз. Заказ

Александр Давидович Макасария – член-корреспондент Российской академии медицинских наук, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик Российской академии медико-технических наук, академик Международной академии наук Высшей школы, действительный член Международной академии по клиническим проблемам тромбоза и гемостаза. Автор более 650 научных трудов, включая 23 монографии, среди них одни из первых в стране и мире – «Антифосфолипидный синдром в акушерской практике», «Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике», «Метаболический синдром и тромбофилии в акушерстве», «Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве»; под его руководством подготовлены 130 диссертаций, включая 24 докторские.

Научные интересы

- Беременность высокого риска (беременность и сердечно-сосудистые заболевания, беременность и инфекционная патология)
- Оперативное акушерство
- Онкогинекология (проблемы профилактики тромбозов)
- Изучение риска ятрогенных осложнений при гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии
- Антифосфолипидный синдром в акушерстве, гинекологии и перинатологии
- ДВС-синдром в общеклинической и акушерско-гинекологической практике
- Синдром системного воспалительного ответа и осложнения беременности
- Тромбозы, тромбоэмболии в общеклинической и акушерско-гинекологической практике
- Акушерские кровотечения
- Геморрагические синдромы в акушерстве, гинекологии и онкогинекологии
- Метаболический синдром
- Генетические тромбофилии (клинические аспекты)

Список сокращений

ABP	– активированное время рекальцификации
AЗКЦ	– антитело-зависимая клеточная цитотоксичность
АКА	– антикардиолипидные антитела
a-КЛ	– антикардиолипин
АНКА, АНА	– антиядерные антитела
APC-R	– резистентность к активированному протеину C
AT	– антитела
AT-III	– антитромбин-III
АФА	– антифосфолипидные антитела
a-ФС	– антитела к фосфатидилсерину
АФС	– антифосфолипидный синдром
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
АЭКА	– антиэндотелиальные клеточные антитела
БГЛ	– большие гранулярные лимфоциты
БЛК	– большие лимфоидные кластеры
ВА	– волчаночный антикоагулянт
ВВЗ	– вирус Varicella-Zoster
в/в Ig	– иммуноглобулин для внутривенного введения
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВЭБ	– ви штейна-Барра
ВЭЛ	– внутриэпителиальные лимфоциты
ГГ	– генитальный герпес
ГИТ	– гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГК	– глюкокортикоиды
ГК ГС	– главный комплекс гистосовместимости
ГМ-КСФ	– колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов
ГСПГ	– гепарансульфат протеогликан
ДВС	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ИЛ	– интерлейкины
ИТП	– индекс тромбодинамического потенциала
ИФН	– интерферон
КАФС	– катастрофический антифосфолипидный синдром
КЛ	– кардиолипины
ЛИФ	– лейкопения-ингибирующий фактор
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПРВ	– ложноположительная реакция Вассермана
МА	– максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов
нДНК	– нативная ДНК
НМГ	– низкомолекулярные гепарины
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
НФГ	– нефракционированный гепарин
oЛНП	– окисленные липопротеины низкой плотности
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПТШ	– протеины теплового шока

ПЯЛ	– полиморфноядерные лимфоциты
РФ	– ревматоидный фактор
СКВ	– системная красная волчанка
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
СТШ	– синдром токсического шока
ТАТ	– комплексы тромбин-антитромбин
ТГВ	– тромбоз глубоких вен
ТМА	– тромботическая микроангиопатия
ТЭГ	– тромбоэластограмма
ТЭЛА	– тромбоэмболия лёгочной артерии
ФЛ	– фосфолипиды
ФНО	– фактор некроза опухолей
ФПН	– фетоплацентарная недостаточность
ФС	– фосфатидилсерин
ФХ	– фосфатидилхолин
ФЭ	– фосфатидилэтаноламин
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦТЛ	– цитотоксические лимфоциты
APC	– активированный протеин С
β2-ГПИ	– β2-гликопротеин I
CD	– кластер дифференцировки (различных классов лимфоцитов)
Сох	– циклооксигеназа
dRVVT	– diluted Russell viper venom time (тест с разведением яда гадюки Рассела)
ELISA	– enzyme linked immunosorbent assay
EPCR	– эндотелиальный рецептор протеина С
EPR-1	– effector cell protease receptor (клеточный протеазный рецептор)
Ig	– иммуноглобулин
IgG	– иммуноглобулины класса G
IgM	– иммуноглобулины класса M
IL	– интерлейкин
HLA	– human leucocyte antigens
KAR	– killer-activator receptor
KIR	– killer-inhibitor receptor
LAK	– lymphokine-activating killers
NK	– natural killers (клетки-естественные киллеры)
PAI-1	– plasminogen activator inhibitor I (ингибитор активатора плазминогена I)
PGI ₂	– простагландин I ₂ (простациклин)
PC	– протеин С
PS	– протеин S
RNP	– рибонуклеопротеин
TCR	– T-cell receptor
TM	– тромбомодулин
Th1/Th2	– T-helpers
t-PA	– tissue plasminogen activator (тканевой активатор плазминогена)
TF	– tissue factor (тканевой фактор)
TFPI	– tissue factor pathway inhibitor (ингибитор внешнего пути свертывания)
F 1+2	– фрагменты 1+2 протромбина
vWF	– фактор фон Виллебранда

Содержание

Список сокращений	4
Введение	11
Глава 1	
Антифосфолипидный синдром (синдром Г.Хьюса)	13
1.1. История вопроса	13
1.2. Определение понятия АФС, эпидемиология, диагностические критерии, первичный и вторичный АФС	15
1.3. Клинические проявления	22
Общеклинические проявления АФС	24
Осложнения беременности, обусловленные антифосфолипидными антителами	54
1.4. Классификация типов тромбозов у больных с АФС и противотромботическая терапия	60
1.5. Патогенез тромбозов при АФС	61
Волчаночный антикоагулянт	66
β 2-Гликопротеин I и антитела к нему	68
Антипротромбиновые антитела	71
Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС	73
Нарушения в системе протеина С	77
Аннексин V	81
Взаимодействие АФА с тромбоцитами	82
Участие системы комплемента в патогенезе антифосфолипидного синдрома	88
Апоптоз и АФА	91
Генетические основы антифосфолипидного синдрома	96
Патогенез акушерских осложнений, обусловленных АФС	98
1.6. Диагностика антифосфолипидного синдрома	105

Глава 2	
Сомнительная форма антифосфолипидного синдрома	117
Глава 3	
Вторичный антифосфолипидный синдром	122
3.1. Системная красная волчанка	122
3.2. Ревматоидный артрит	137
3.3. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	146
3.4. Аутоиммунный тиреоидит	159
3.5. Синдром Шегрена	167
3.6. Ведение беременности и родов у больных с вторичным антифосфолипидным синдромом на фоне аутоиммунных заболеваний	177
Глава 4	
Инфекционно-обусловленный антифосфолипидный синдром	185
4.1. Патогенез аутоиммунных состояний при инфекционном процессе.	185
4.2. Антифосфолипидный синдром – аутоиммунное заболевание ...	190
4.3. Патогенез инфекционно-обусловленного антифосфолипидного синдрома	194
4.4. Роль иммунной системы в генезе антифосфолипидного синдрома и синдроме потери плода	198
4.5. Патогенез тромбоза при инфекционно-обусловленном антифосфолипидном синдроме	204
4.6. Антифосфолипидный синдром у беременных на примере герпетической инфекции	208
Глава 5	
Лекарственно-обусловленный антифосфолипидный синдром	228
Глава 6	
Катастрофический антифосфолипидный синдром (синдром Рональда Ашерсона)	234
6.1. История вопроса	234
6.2. Критерии классификации	236
6.3. Клинические проявления	237
6.4. Патогенез	242
6.4.1. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител в патогенезе АФС и КАФС	250
6.4.2. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС ...	250

6.4.3. Роль процессов апоптоза в патогенезе АФС	254
6.4.4. Роль цитокинов в патогенезе АФС	255
6.4.5. Значение инфекции как пускового механизма для развития КАФС. Антигенная мимикрия	257
6.4.6. Роль системы гемостаза в патогенезе АФС и КАФС	258
6.4.7. Роль тромбоцитов в патогенезе АФС и КАФС	260
6.5. Дифференциальная диагностика	263
6.6. Принципы терапии	265
6.7. Роль КАФС в патогенезе акушерских осложнений	271
6.8. Пути профилактики КАФС	279
6.9. Прогноз	280

Глава 7

Антифосфолипидный синдром и тромботические осложнения гормональной терапии	286
7.1. Введение	286
7.1.1. Характеристика оральных контрацептивов	287
7.1.2. Характеристика препаратов заместительной гормональной терапии	289
7.2. Патогенез артериальных и венозных тромбозов	290
7.2.1. Риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов	291
7.2.2. Факторы, влияющие на риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов	291
7.2.3. Риск артериальных тромбозов при применении оральных контрацептивов	294
7.2.4. Влияние заместительной гормональной терапии на риск венозных тромбозов	295
7.2.5. Влияние заместительной гормональной терапии на риск атеротромботических осложнений	299
7.3. Патогенетические основы влияния гормональных препаратов на риск тромботических осложнений	301
7.3.1. Механизм действия эстрогенов	301
7.3.2. Молекулярные основы эффектов эстрогенов	301
7.3.3. Значение метаболизма эстрогенов	303
7.3.4. Влияние женских половых гормонов на тонус сосудов	304
7.3.5. Влияние эстрогенов на процессы пролиферации	306
7.3.6. Влияние гормональных препаратов на липидный спектр	308
7.3.7. Современные представления о причинах тромботических осложнений при применении гормональных препаратов	310
7.3.8. Влияние состава и дозы гормональных препаратов на риск тромботических осложнений	311
7.3.9. Гормональная терапия и синдром системного воспалительного ответа	314

7.3.10. Значение изменения уровня С-реактивного белка при гормональной терапии	319
7.3.11. Синдром системного воспалительного ответа и венозный тромбоз	322
7.3.12. Причины повышения базальной активности процессов системного воспаления и их влияние на риск тромботических осложнений при гормональной терапии ...	323
7.3.13. Значение полиморфизма эстрогеновых рецепторов в развитии тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов	326
7.3.14. Влияние женских половых гормонов на систему гемостаза ...	329
7.4. Осложнения ОК и ЗГТ у пациентов с антифосфолипидным синдромом	336
7.5. Современные представления, касающиеся применения оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии	339
Оральные контрацептивы	339
Заместительная гормональная терапия	339
7.6. ЗГТ сегодня. Надежды, разочарования и перспективы	342
Заключение	346

Глава 8

Антифосфолипидный синдром, другие формы тромбофилии и материнская смертность	355
8.1. Введение	355
8.2. Материнская смертность в мире	355
8.3. Материнская смертность в России	359
8.4. Классификация и причины материнской смертности	360
8.5. Тромбофилии, нарушения гемостаза и материнская смертность	365
8.5.1. Генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром как причина материнской смертности	368
8.5.2. Генетические тромбофилии и АФС как причина тромбоэмболических осложнений в акушерстве	371
8.5.3. Роль синдрома системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома и метаболического синдрома в патогенезе акушерских осложнений	372
Заключение	375

Глава 9

Подходы к лечению патологических состояний, обусловленных АФС	378
9.1. Введение	378
9.2. Терапия венозных тромбоэмболических осложнений при АФС	379

9.3. Терапия артериальных тромбозов при АФС	384
9.4. Профилактика и лечение акушерских осложнений у пациенток с АФС	386
9.4.1. Выбор препарата для профилактики осложнений беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом	386
9.4.2. Принципы профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС	419
9.4.3. Тактика ведения пациенток с АФС при планировании ЭКО	421
9.5. Терапевтическая тактика при бессимптомной циркуляции АФА	423
9.6. Терапия при патологии клапанов сердца при АФС	424
9.7. Терапевтическая тактика пациентов с АФС и легочной гипертензией	425
9.8. Терапия при тромбоцитопении у пациентов с АФС	427
9.9. Терапия при сложных клинических ситуациях у пациентов с АФС	428
9.9.1. Рецидивирующие тромбозы на фоне адекватной антикоагулянтной терапии	429
9.9.2. Определение длительности антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ВТЭ у пациентов с АФС	433
9.9.3. Ведение пациентов с когнитивными аномалиями, не связанными с инсультом	434
9.9.4. Терапия при кожных проявлениях АФС	434
9.9.5. Ведение пациентов с ВА и гипопротромбинемией	435
9.10. Течение и прогноз антифосфолипидного синдрома	436
9.11. Альтернативные подходы и новые перспективы терапии АФС	439
Глава 10	
Патогенетическое значение антифосфолипидных тел	452
10.1. Клинические проявления	454
10.2. Тромботический шторм и АФС	456
10.3. Патогенез АФС	458
10.4. Феномен волчаночного антикоагулянта	460
10.5. Механизмы патогенетических эффектов АФА	464
10.6. Маски тромбофилии	475

Введение

В 1987 году Г.Хьюс сделал первые обобщения о природе антифосфолипидного синдрома. Было высказано суждение о том, что в его основе лежит образование аутоантител к широко распространенным фосфолипидным детерминантам в тромбоцитах, эндотелии и нервной ткани. В 2002 г на Всемирном конгрессе по антифосфолипидному синдрому (Италия, Таормина) признано, что АФС является системным синдромом, в основе которого лежит образование антител к фосфолипидным детерминантам абсолютного большинства органов и тканей человека.

Интенсивные мультидисциплинарные исследования, проведенные за последние 20 лет, позволили значительно углубить представления о природе АФС, его патогенезе, расширить круг патологических состояний, в основе которых лежит АФС, пересмотреть клинико-лабораторные критерии его диагностики и взгляды на профилактику и лечение хорошо известных заболеваний и патологических состояний с учетом наличия антифосфолипидного синдрома.

Абсолютное большинство осложнений беременности (привычное невынашивание, тяжелые формы гестозов, синдром задержки развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, неразвивающаяся беременность и антенатальная гибель плода, неудачи ЭКО, ранние преембрионические потери, артериальные и венозные тромбозы и др.) могут быть следствием циркуляции антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома. При этом новые знания патогенеза хорошо известных осложнений беременности в свете представлений о роли антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома позволили кардинально изменить и существенно повысить эффективность профилактики и лечения этих осложнений.

Вместе с тем, несмотря на прогресс в понимании патомеханизмов антифосфолипидного синдрома в клинической медицине и, в частности, в акушерской практике (особенно в нашей стране), проблемными остаются вопросы адекватной диагностики и принципы лечения. Далеко не всегда учитывается роль АФС, особенно катастрофической формы, при неотложных состояниях в акушерстве (HELLP-синдром, преэклампсия и эклампсия, септический шок и другие шокоподобные состояния).

Антифосфолипидный синдром на сегодняшний день рассматривается как приобретенный синдром иммуно-обусловленной тромбофилии. Помимо этого в общей популяции достаточно широко распространены генетические (неиммунные) формы тромбофилии (мутация фактора V Лейден, мутация

протромбина и пр.), эффекты которых зачастую синергичны с таковыми антифосфолипидных антител. Поэтому в клинической практике прогноз заболеваний и их осложнений возможен лишь при полноценном обследовании и анализе различных форм тромбофилии.

Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается при сочетании антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилии. Если при наличии изолированной генетической формы тромбофилии страдает одно звено регуляции гемостаза, то для антифосфолипидного синдрома характерно поражение сразу нескольких систем естественной противотромботической защиты. Помимо этого антифосфолипидные антитела могут осуществлять свои патологические эффекты, минуя систему гемостаза, что определяет чрезвычайно пеструю клиническую симптоматику антифосфолипидного синдрома (синдром – «хамелеон»).

Исследование клинических проблем, обусловленных антифосфолипидным синдромом с момента его открытия, является одним из главных научных направлений, разрабатываемых нашей кафедрой.

Приношу искреннюю признательность моим ученикам – соавторам монографии – за сотрудничество в изучении проблемы тромбофилии (генетической и приобретенной) в акушерско-гинекологической и общеклинической практике.

Считаю, что освоение студентами старших курсов, клиническими ординаторами, молодыми специалистами и практическими врачами знаний об антифосфолипидном синдроме как об иммунной форме тромбофилии позволит им лучше лечить больных, способствовать рождению жизнеспособных, здоровых детей, повышать рождаемость, избегать ятрогенных эффектов гормональной терапии и, что особенно важно, добиться успехов в профилактике материнской смертности.

Профессор А.Д. Макацария

Глава 1

Антифосфолипидный синдром (синдром Г.Хьюса)

1.1. История вопроса

Исследования в области антифосфолипидного синдрома зародились еще в начале 20 века. В 1906 г G.A. Wasserman и соавт. разработали метод серологической диагностики сифилиса, основанный на фиксировании комплемента при взаимодействии аутоантител из сыворотки больных сифилисом и «сифилитического антигена», выделяемого из органов животных [28].

Но лишь в 1941 г J.Pangborn 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 1952 г R.W. Conley и P.A. Hartman описали нарушение свертываемости крови у 2 пациенток с системной красной волчанкой. Тесты *in vitro* свидетельствовали о повышенной антикоагулянтной активности, которая проявлялась удлинением АЧТВ и протромбинового времени. На основании этого было сделано предположение о циркуляции какого-то сывороточного ингибитора свертывания у пациентов с СКВ.

В 1963 г W.R. Bowie впервые описал тромбозы у больных с циркулирующим антикоагулянтом. Был выявлен парадоксальный факт: волчаночный антикоагулянт ассоциировался не с кровоточивостью, как этого можно было ожидать, исходя из данных лабораторных тестов, а с частыми тромботическими осложнениями.

Два года спустя D.Alarcon-Segovia описал необычные клинические симптомы, связанные с периферическими сосудистыми проявлениями СКВ: венозные и артериальные тромбозы, сетчатое ливедо и ложноположительные серологические тесты на сифилис. Эти клинические проявления и сформировали основу антифосфолипидного синдрома, который был окончательно определен G.Hughes в 1983 г.

В 70-х годах прошлого века A.Feinstein и D.Rapaport ввели термин «волчаночный антикоагулянт» для обозначения этого неспецифического ингибитора коагуляции, циркулирующего в плазме крови, не связанного с тенденцией к

кровотечению и обнаруживаемого преимущественно у пациентов с СКВ. Тромбозы происходили у этих больных, несмотря на то, что результаты тестов *in vitro* свидетельствовали о гипокоагуляции [49].

Впервые связь между тромбозом глубоких вен, привычным невынашиванием и ВА была отмечена V. Soulier и M. Boffa в 1980 г. Во Франции эта комбинация клинических и лабораторных нарушений известна как синдром Soulier-Boffa. Впоследствии Hamersmith Group (Лондон, Англия) расширили проявления синдрома, включив в него артериальные и венозные тромбозы, заболевания клапанов сердца, неврологические расстройства (хорея, поперечная миелопатия и пр.) и надпочечниковую недостаточность.

В конце 70-х – начале 80-х годов было опубликовано большое количество работ с описанием пациентов с подобной клинической симптоматикой, но без клинических и серологических проявлений СКВ. Стало ясно, что связь между гиперпродукцией АФА и тромботическими нарушениями имеет более универсальный характер, наблюдаясь в отсутствие достоверных клинических и серологических признаков этого или какого-либо другого ведущего заболевания. Для обозначения этой новой формы патологии был предложен термин «первичный АФС». Впервые определение и диагностические критерии первичного АФС сформулированы R. Asherson в 1988 г [25].

Были предложены новые термины для определения синдрома, в частности, антикардиолипидный синдром, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидно-протеиновый синдром, антифосфолипидно-кофакторный синдром, синдром Hughes. Недавно предложенный новый термин (антителоопосредованный тромбоз) лучше и точнее отражает сущность синдрома.

Поскольку проявления АФС связаны с поражением различных органов и систем и имеют общий патогенез, в **2002 году синдром был признан системной патологией** [13, 64].



Г. Хьюс (Великобритания) является одним из главных исследователей клинических аспектов антифосфолипидного синдрома.
Его именем назван антифосфолипидный синдром.



Слева направо: В.О. Бицадзе, Г. Хьюс, А.Д. Макацария, М.А. Хамашта.

1.2. Определение понятия АФС, эпидемиология, диагностические критерии, первичный и вторичный АФС

На сегодняшний день под АФС понимают комплекс определенных клинических признаков и лабораторных данных, в частности, наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами.

В настоящее время благодаря многочисленным новым данным о патогенезе антифосфолипидного синдрома (обнаружение гетерогенной группы антител к антигенам нелипидной природы и пр.) становится ясно, что общепринятый термин не отражает сущности патологии. Более того, это положение может привести к неправильному пониманию основ патогенеза тромботических осложнений при данном заболевании. В то же время введение нового термина взамен общепринятого на данном этапе нецелесообразно, в связи с широким его использованием учёными и клиницистами.

Данные о частоте наличия АФА в общей популяции весьма разноречивы. Во многом это связано, с одной стороны, с существующей долгое время путаницей в лабораторной диагностике и отсутствием критериев диагностики циркуляции АФА, с другой стороны – с применяемыми статистическими критериями. Отмечено, что частота АФА в общей и кавказской популяциях неодинакова и выше в последней. По данным большинства исследований,

циркуляция АФА наблюдается у 2–4% здоровых беременных, равно как и у здоровых небеременных женщин. Следует отметить, что у женщин АФА обнаруживаются в 2–5 раз чаще, чем у мужчин. Возможно, это связано с тем, что они чаще выявляются при одном из главных признаков АФС (привычном невынашивании) – состоянии, характерном исключительно для женщин [10,20].

Частота циркуляции АФА повышается с возрастом, а также при наличии инфекций, иммунодефицитных состояний, приеме некоторых лекарственных препаратов. Описаны случаи АФС у членов одной семьи и связь между циркуляцией АФА и носительством некоторых генов главного комплекса гистосовместимости, а также генетическими дефектами системы комплемента [14].

Диагноз антифосфолипидного синдрома правомочен только при сочетании лабораторных признаков циркуляции АФА и одного или более клинических проявлений. Трудности диагностики АФС, с которыми сталкивались исследователи и клиницисты, предопределили необходимость установления критериев диагностики АФС, которые были предложены в 1999 г в Саппоро. В дальнейшем появилось большое количество работ, посвященных различным клиническим и лабораторным проявлениям синдрома, в связи с чем на XI Международном Конгрессе по АФА (2005 г) сложившиеся критерии диагностики АФС были пересмотрены [19, 25, 28, 50].

Причины пересмотра были следующие: несмотря на высокую чувствительность и специфичность критериев, предложенных в Саппоро, они не учитывали высокую частоту АФА в пожилом возрасте и тромбозомболий у госпитализированных больных. Связь возраста и наиболее распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с тромбозами вносит определенные погрешности в классификацию. Так, отсутствуют данные о роли возраста для диагностики АФС. Кроме того, необходимо учитывать сердечно-сосудистые заболевания как фактор риска тромбозов. Наиболее часто тромбозы имеют место при сочетании нескольких факторов риска. Согласно рекомендациям Комиссии по АФА, необходимо учитывать дополнительные факторы риска тромбозов, в связи с чем все пациенты с АФА должны быть подразделены на подгруппы в зависимости от: а) наличия и б) отсутствия других генетических или приобретенных факторов риска тромбозов.

В новом пересмотре сохраняется разделение критериев АФС на клинические и лабораторные (табл. 1).

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

Клинические критерии	
1. Сосудистый тромбоз²	Один и более клинических эпизодов ³ артериального, венозного тромбозов или тромбоза мелких сосудов ⁴ в любом органе или ткани. Тромбоз должен быть подтвержден объективными исследованиями. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть выраженных воспалительных изменений в стенке сосуда.

Клинические критерии	
2. Патология беременности	а) Одна и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) в сроки 10 и более нед. беременности; б) один и более преждевременных родов до 34 недель беременности, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой фетоплацентарной недостаточностью ⁵ , с рождением морфологически нормального плода; в) три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроки до 10 нед. с исключением анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий со стороны отца и матери
Лабораторные критерии⁶	
1. Волчаночный антикоагулянт	Обнаруживается в плазме крови в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком. ВА определяется в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА Международного Общества по тромбозу и гемостазу фосфолипид-зависимых антител.
2. Антикардиолипиповые антитела	Наличие изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (т.е. более 40 GPL или MPL, или более 99 перцентилей) в сыворотке или плазме крови в 2 и более случаях, с интервалом не менее 12 нед. Определение АКА должно осуществляться методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).
3. Антитела к β2-гликопротеину	Наличие антител к β 2-гликопротеину изотипов IgG и/или IgM (в титрах, превышающих 99 перцентилей) в сыворотке или плазме крови в 2 и более случаях, с интервалом не менее 12 нед. Определение антител должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

¹ Диагноз АФС может быть исключен, 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 содержания 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 оральных 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 Общепринятыми признаками плацентарной недостаточности являются: 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 свидетельствуют о гипоксии плода; 3) маловодие (индекс амниотической жидкости < 5 см); 4) масса плода при рождении менее 10 перцентилей 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 β 2-гликопротеину.

Комиссия по АФА предлагает не диагностировать АФС, если клинические проявления и положительные лабораторные тесты выявляются раздельно в течение более 5 лет. Требуется как минимум 12 нед. между клиническими проявлениями АФС и положительными лабораторными тестами. Этот временной промежуток обоснован и не зависит от того, какие проявления АФС (клинические или лабораторные) были выявлены раньше.

Постоянство положительных лабораторных тестов очень важно. По критериям Саппоро, для постановки диагноза требуется как минимум 6 нед. между двумя положительными тестами. На самом деле, отсутствуют данные, подтверждающие необходимость такого интервала времени. Есть мнение, что циркуляция временных (транзиторных) АФА, что является нередким явлением в клинической практике, может внести путаницу в классификацию, поэтому рабочая комиссия по АФА на основании мнения ведущих международных экспертов в этой области предлагает увеличить интервал до 12 нед. Это повышает вероятность того, что выявленные АФА обусловлены наличием АФС.

Комиссия по АФА выступает против использования термина «вторичный» АФС. Это связано с тем, что большинство пациентов с так называемым «вторичным» АФС страдают системной красной волчанкой (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 исследователей, более важным является диагностика сопутствующей СКВ (или другого заболевания), а не разделение АФС на «первичный» и «вторичный».

И, наконец, рабочая группа не рассматривала катастрофическую форму АФС.

Проявления АФС, не вошедшие в пересмотренные классификационные критерии, включают в себя:

- 1) заболевания клапанов сердца;
- 2) сетчатое ливедо;
- 3) тромбоцитопению;
- 4) нефропатию;
- 5) неврологические нарушения;
- 6) антикардиолипидные антитела IgA;
- 7) антитела к β 2-гликопротеину I IgA;
- 8) антитела к фосфатидилсерину;
- 9) антитела к фосфатидилэтаноламину;
- 10) антитела к протромбину;
- 11) антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин.

Некоторые из перечисленных проявлений, несомненно, встречаются довольно часто у пациентов с АФС, однако не являются специфичными для этого заболевания. Комитет считает, что использование этих проявлений как независимых критериев диагностики АФС может снизить специфичность диагностики синдрома.

Другой чрезвычайно сложный вопрос касается случаев с циркуляцией антифосфолипидных антител и клинических проявлений АФС, не относящихся к

диагностическим критериям синдрома, а также редких наблюдений, когда имеются клинические критерии АФС, однако лабораторные тесты положительны только для АФА, не относящихся к диагностическим критериям АФС. Некоторые члены комиссии предложили для данной категории пациентов использовать термин «вероятный» АФС, однако концепция не была одобрена большинством специалистов. Рекомендуется помнить об этих случаях, но классифицировать таких пациентов отдельно от больных с диагнозом АФС, установленным на основании пересмотренных классификационных критериев. Вероятно, подобный подход позволит внести ясность в некоторые нерешенные проблемы относительно сомнительных и достоверных случаев АФС (специфичность, взаимосвязь АФА с клиническими проявлениями, различия в исходах и результатах терапии АФС).

Большинство исследователей все же выделяют первичный и вторичный АФС.

О первичном АФС говорят при наличии его клинических признаков и отсутствии симптомов различных заболеваний соединительной ткани, включая СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру и др.

АФС на фоне заболеваний соединительной ткани, различных аутоиммунных состояний, злокачественных опухолей, а также инфекционно- и лекарственно-обусловленный считается вторичным.

Классификация АФС представлена в таблице 2.

Таблица 2. Классификация АФС

I Первичный АФС
II Вторичный АФС
A. На фоне аутоиммунных заболеваний
1) Системных
• Системная красная волчанка
• Волчаночно-подобный синдром
• Дискоидная волчанка
• Ревматоидный артрит
• Смешанные заболевания соединительной ткани
• Синдром Шегрена
• Системная склеродермия
• Васкулиты
Узелковый полиартериит
Гиганто-клеточный артериит/ревматическая полимиалгия
Артериит Такаясу
Болезнь Бехчета
• Недифференцируемые заболевания соединительной ткани
2) Органоспецифичных
• Сахарный диабет
• Болезнь Крона

<p>Б) На фоне злокачественных опухолей</p> <p>1) Сплодных</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тимомы • Карцинома (лёгких, почек, яичников, шейки матки, предстательной железы) <p>2) Гематологических</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лимфома • Лейкемия • Макроглобулинемия Вальденстрема • Миелопролиферативные заболевания <p>В) Лекарственно-индуцированный АФС</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фенотиазины • Прокаинамид • Хлоротиазид • Этосуксимид • Оральные контрацептивы • Альфа-интерферон • Фенитоин • Хинин, хинидин • Гидралазин <p>Г) Инфекционно-опосредованный АФС</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сифилис • ВИЧ • Малярия <p>Д) На фоне других состояний</p> <ul style="list-style-type: none"> • Конечная стадия почечной недостаточности
<p>III. Другие варианты АФС</p> <p>А) Серонегативный</p> <p>Б) Катастрофический</p> <p>В) Другие микроангиопатические синдромы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром • HELLP-синдром <p>Г) ДВС-синдром</p> <p>Д) Синдром волчаночной антикоагулянт-опосредованной гипопротромбинемии</p>

В ряде исследований обнаружены различия в клинических и лабораторных проявлениях первичного и вторичного АФС. Так, по данным J.L. Vianna и соавт. (1994), при АФС на фоне СКВ чаще отмечаются поражения клапанов сердца (в 63% случаев по сравнению с 37% у пациентов с первичным АФС), аутоиммунная гемолитическая анемия (21 и 7% соответственно), нейтропения (11 и 0%), антиядерные антитела (81 и 41%), отмечается низкий уровень С4 компонента комплемента. Кроме того, отношение женского и мужского полов составило 7:1 при вторичном АФС по сравнению с 4,2:1 при первичном АФС (9:1 и 2:1, по данным R.Asherson и соавт.) [24].

В то же время имеется много общих клинических проявлений для первичного АФС и АФС на фоне СКВ. Так, из 11 клинических критериев СКВ, предложенных Американской коллегией ревматологов, 6 могут встречаться и при первичном АФС, однако имеют различные (табл. 3) механизмы развития. В связи с определёнными трудностями были сформулированы критерии для дифференциальной (табл. 4) диагностики первичного АФС и АФС на фоне СКВ.

Таблица 3. Клинические критерии СКВ (согласно Американской коллегии ревматологов), общие с первичным АФС, и механизмы их развития при первичном АФС

Клинические критерии СКВ	Механизмы их развития при первичном АФС
Серозиты: А) Плеврит Б) Перикардит	Эмболия лёгочной артерии Левожелудочковая сердечная недостаточность Инфаркт миокарда, уремия
Нефропатия	Реноваскулярные нарушения (тромбоз почечной артерии или вены, почечная тромботическая микроангиопатия)
Неврологические расстройства: А) Припадки Б) Психозы	Тромбоз мозговых сосудов Церебральная тромботическая микроангиопатия
Гематологические нарушения А) Тромбоцитопения Б) Гемолитическая анемия	Тромбозы, непосредственное действие АФА АФА-опосредованная
Иммунные нарушения: А) Ложно-положительные стандартные тесты на сифилис Б) Антитела к ДНК	Связаны с циркулирующими АФА Связаны с циркулирующими АФА

Таблица 4. Критерии для дифференциальной диагностики первичного АФС и АФС на фоне СКВ

<p>Сыпь на щеках</p> <p>Дискоидная сыпь</p> <p>Язвы полости рта и ротоглотки, за исключением изъязвления и перфорации носовой перегородки</p> <p>Выраженный артрит</p> <p>Плеврит при отсутствии признаков эмболии лёгочной артерии или левожелудочковой сердечной недостаточности</p> <p>Перикардит при отсутствии признаков инфаркта миокарда или уремии</p> <p>Персистирующая протеинурия более 0,5 г/сут в результате гистологически подтверждённого иммунокомплексного гломерулонефрита</p> <p>Лимфопения менее 1000/мкл</p> <p>Антитела к нативной ДНК, выявленные методом радиоиммунного анализа или Crithidia флюоресценцией</p> <p>Титр антиядерных антител более 1:320</p> <p>Лечение лекарственными препаратами, часто способствующими образованию АФА</p>

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.

1.3. Клинические проявления

Антифосфолипидный синдром является системным заболеванием и может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками вплоть до развития так называемой катастрофической формы АФС, характеризующейся острой мультиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами миокарда и желудочно-кишечного тракта, надпочечниковой недостаточностью [8]. Врачи любой специальности могут столкнуться с проявлениями антифосфолипидного синдрома. Учитывая, что АФС занимает первое место среди причин тромбозов, эпизоды тромбозов на фоне гормональной контрацепции или заместительной гормональной терапии, 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 [75].

Основные клинические проявления АФС представлены в таблице 5.

Таблица 5. Основные клинические проявления АФС

<u>Поражение ЦНС.</u>
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.

<p><u>Поражение желудочно-кишечного тракта</u></p> <p>Некроз печени.</p> <p>Некалькулезный холецистит.</p> <p>Синдром Бадда-Киари.</p> <p>Интестинальная ишемия.</p>
<p><u>Сосудистые проявления.</u></p> <p>Атеросклероз.</p> <p>Болезни клапанов сердца.</p> <p>Острый инфаркт миокарда.</p> <p>Неудачные результаты ангиопластики.</p> <p>Диастолические нарушения. Внутрисердечный тромбоз.</p> <p>Кардиомиопатия.</p> <p>Болезнь Бюргера (облитерирующий тромбоангиит).</p>
<p><u>Кожные проявления.</u></p> <p>Сетчатое ливедо (Livedo reticularis).</p> <p>Кожные изъязвления. Болезнь Диего.</p> <p>Подногтевые геморрагии.</p> <p>Поверхностные тромбофлебиты.</p> <p>Дистальная кожная ишемия (акроцианоз).</p> <p>Гангреноподобные повреждения кожи.</p> <p>Некроз кожи.</p>
<p><u>Костные проявления.</u></p> <p>Аваскулярный остеонекроз.</p> <p>Некроз костного мозга.</p>
<p><u>Почечные проявления.</u></p> <p>Гломерулярный тромбоз.</p> <p>Стеноз почечной артерии.</p> <p>Почечная недостаточность.</p> <p>Тромбоз почечной вены / артерии.</p>
<p><u>Легочные проявления.</u></p> <p>Легочный эмболизм.</p> <p>Легочная гипертензия.</p> <p>Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).</p>
<p><u>Эндокринные проявления.</u></p> <p>Надпочечниковая недостаточность.</p> <p>Гипопитуитаризм.</p>
<p><u>Гематологические проявления.</u></p> <p>Тромбоцитопения.</p> <p>Аутоиммунная гемолитическая анемия.</p> <p>Лейкопения.</p>

Акушерские проявления. Привычное невынашивание. Гестозы. Внутриутробная задержка развития плода. HELLP-синдром. Неудачные попытки ЭКО и искусственного осеменения. Послеродовой плевропульмональный синдром.
Катастрофический АФС. Мультиорганная недостаточность.

Частота клинических проявлений АФС со стороны различных систем органов представлена на рис. 1.



Общеклинические проявления АФС

Неврологические проявления АФС

Неврологические и психиатрические проявления, обусловленные циркулирующей антифосфолипидных антител, в литературе описаны весьма скудно и механизмы их развития при АФС плохо изучены.

Большинство неврологических осложнений АФС представлены ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками, обусловленными тромбозом или тромбозом без проявлений васкулита (табл. 6). Выраженность нарушений ЦНС, включая кому, припадки grand mal, психозы, аффективные и когнитивные расстройства, а также фокальные симптомы, зависит от области и объема поражения мозга [8].

Таблица 6. Неврологические проявления АФС

Цереброваскулярная ишемия
• Транзиторные ишемические атаки
• Инсульт
• Тромбоз венозных синусов
Деменция
• Острая ишемическая энцефалопатия
С синдромом Снеддона
Без синдрома Снеддона
Психоз
Когнитивные нарушения
Транзиторная амнезия
Мигрень и мигреноподобные приступы
Эпилепсия
Двигательные нарушения
Хорея
Церебральная атаксия
Спинно-мозговые синдромы
Поперечная миелопатия
Синдром Гийена-Барре
Синдром передней позвоночной артерии
Люпоидный склероз
Ортостатическая гипотензия

АФА-ассоциированные цереброваскулярные проявления отражают общее гиперкоагуляционное состояние, вызванное действием антител. Механизм развития большинства неврологических проявлений АФС обусловлен тромботической окклюзией церебральных сосудов без развития васкулита.

Церебральная ишемия

Большинство исследований по типу случай-контроль, проведенных среди пожилых людей, свидетельствуют о прямой взаимосвязи циркуляции АФА с развитием ишемического инсульта. Было обнаружено повышение титра антител в крови пациентов через 7 дней и даже через 6 ч после тромбоза, хотя этого времени недостаточно для нарастания титра.

Средний возраст больных с АФА-ассоциированной церебральной ишемией на несколько десятков лет меньше типичного возраста, в котором развиваются церебральные ишемические нарушения в популяции. Кроме того, у таких больных нередко имеются и другие факторы риска развития цереброваскулярных нарушений. У пациентов с АФС также чаще встречаются окклюзии коронарных артерий и периферических артерий. Эти клинические наблюдения вместе с последними данными об эндотелиально-клеточной активации антифосфолипидными антителами поддерживают гипотезу о том, что АФА совместно с другими факторами риска неблагоприятно воздействуют на эндоте-

лий. Данные о влиянии титра антикардиолипидных антител на тяжесть тромбоэмболических осложнений отсутствуют [49, 51].

До последнего времени взаимосвязи между АФА и возникновением инсульта и инфаркта миокарда не было установлено. Однако в более поздних проспективных исследованиях (Honolulu Heart Program) эта связь явно прослеживается.

Отмечаются ранние (в течение одного года после первого эпизода церебральной ишемии) и поздние (через 5–10 лет) рецидивы инсульта и тромбоэмболии. Артериальные и венозные тромбозы, привычное невынашивание – это наиболее характерные виды тромбозов, склонных к рецидивам при АФС. A.Shah и соавт. при исследовании пациентов с первичным и вторичным АФС в течение 10 лет обнаружили, что тромбоэмболические рецидивы характерны для обеих групп больных. Krnic-Barrie не обнаружил разницы в частоте наступления рецидивов у пациентов с первичным и вторичным АФС, обследованных на протяжении 6 лет. Привычные артериальные тромбозы характерны для лиц европейской расы, а венозные тромбозы ассоциируются с послеродовым периодом или приемом оральных контрацептивов пациентами с АФС. При исследовании 141 больного с СКВ-ассоциированным АФС выявилась взаимосвязь циркуляции антикардиолипидных антител и волчаночного антикоагулянта с тромбозами. У 84% пациентов с тромбозами наблюдались более высокий титр АКА IgG и циркуляция ВА по сравнению с больными, у которых изолированно имелись либо только повышение титра АКА (16%), либо циркуляция ВА (9,1%). У всех пациентов с повышенным титром АКА и наличием ВА отмечались артериальные тромбозы. При отсутствии ВА тромботических осложнений не было [57].

Недавно было завершено первое проспективное исследование (APASS), касающееся роли АФА в развитии повторных ишемических инсультов. Это контролируемое слепое исследование было начато в 1993 году и оценивало риск рецидива инсультов и других тромбоэмболических осложнений в течение 2 лет у пациентов, перенесших ишемический инсульт и получавших в качестве терапии либо аспирин (325 мг в сутки), либо варфарин (МНО = 1,4–2,8). Из исследования были исключены: состояния, требующие терапии варфарином (фибрилляция предсердий), больные с противопоказаниями к терапии варфарином и высокой степенью стеноза каротидного синуса. У 890 пациентов назначали аспирин, 882 – варфарин. В последней группе у 35,9% пациентов, у которых наблюдалась как циркуляция АКА, так и ВА (ВА+/АКА+), произошел рецидив инсульта по сравнению с 21,1% больных с ВА+/АКА-, 26,6% – с ВА-/АКА+ и 26,1% – с ВА-/АКА-. В группе, получавшей аспирин, частота рецидива инсульта составила соответственно 26,8%; 18,2%; 23,3% и 21,7%. Однако данные различия статистически недостоверны. Также не обнаружено достоверных различий и в частоте геморрагических осложнений. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности терапии аспирином и варфарином (при МНО = 2,2) у пациентов с АФА, перенесших ишемический инсульт, при отсутствии фибрилляции предсердий или высокой степени стеноза каротидного синуса. Выбор значения МНО для данного исследования осно-

вывался на рекомендациях по профилактике рецидивов инсультов для пациентов без циркуляции АФА. 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. В то же время нельзя забывать и том, что такие дозы варфарина повышают риск геморрагических осложнений [62].

Деменция и другие когнитивные нарушения

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.

Отмечена связь между циркуляцией АФА и возникновением повторных инсультов у пациентов с сетчатым ливедо (синдром Снеддона). В таких случаях частота АФА колеблется от 0 до 85%. Синдром часто сопровождается деменцией, в основном, вследствие множественных инфарктов. Все больные с синдромом Снеддона имеют неврологические дефекты. В.W. Zelger описал 3 степени неврологических нарушений: 1-я – продромальные симптомы (головокружение или головные боли), возникающие за несколько лет до развития очаговой симптоматики; 2-я – повторные эпизоды развития очаговой симптоматики вследствие рецидивирующей церебральной ишемии, повторяющиеся в течение нескольких лет; 3-я – прогрессирующие когнитивные нарушения, приводящие к тяжелой деменции.

Tougbah изучал корреляцию между изменениями на МРТ у 26 больных с синдромом Снеддона с когнитивными нарушениями, наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, патологией клапанов сердца (по данным ЭХО-КГ) и титрами АФА. Когнитивные нарушения (расстройства памяти или неспособность выполнять повседневную работу) была выявлена у 50% пациентов. Более чем у половины из них имелась деменция. Наличие когнитивных нарушений коррелировало со степенью выраженности изменений на МРТ. У 65% больных с системной гипертензией, у 61% с патологией сердечных клапанов, и у 42% с циркуляцией АФА не обнаружено корреляции этих нарушений с изменениями на МРТ [24].

В литературе также описана АФА-ассоциированная деменция при отсутствии других проявлений синдрома Снеддона. У таких больных она, вероятно, обусловлена множественными церебральными инфарктами [26].

Катастрофическая форма АФС может манифестировать острым мозговым синдромом, характеризующимся фульминантной энцефалопатией.

J.A. Denburg обнаружил достоверную зависимость между циркуляцией АФА (ВА) и развитием когнитивных нарушений. У ВА-позитивных пациентов отмечается значительное снижение (в 2–3 раза) вербальной памяти и скорости психомоторных реакций [30].

Психозы и аффективные нарушения

Нарушения настроения и психозы являются, по-видимому, наименее изученными проявлениями АФС. Это во многом связано с недостаточным чис-

лом исследований в данной области. Кроме того, диагностику психиатрических нарушений, обусловленных АФС, затрудняет огромное количество других этиологических факторов данных заболеваний. Психозы и нарушения настроения могут встречаться изолированно, хотя в большинстве случаев они сочетаются с когнитивными расстройствами.

Обнаружена связь между возникновением депрессий и психозов и циркуляцией АФА, однако остается неясным, является ли АФС в таких случаях медикаментозно-индуцированным. M.L. Schwartz обнаружил связь между циркуляцией АКА, ВА и развитием психозов у 34 пациентов, не имеющих аутоиммунных заболеваний и не получавших какой-либо терапии. У 34% больных выявлен высокий титр АКА IgG, 9% были ВА-позитивными. Пациентам была назначена терапия нейролептиками, и через 3–9 месяцев произведен повторный анализ на наличие АФА. У одного пациента после лечения обнаружены АКА IgM, у четырех – АКА IgG. У 3 больных, до лечения имевших АКА, после терапии нейролептиками АФА обнаружены не были. Авторы полагают, что АФА могут быть причиной развития психоза у некоторых больных с аутоиммунными заболеваниями и считают, что их наличие не может быть только лишь результатом антипсихотической терапии.

Потенциальные механизмы развития неврологических нарушений при циркуляции АФА

При обсуждении возможных механизмов развития тромботических и неврологических осложнений, ассоциированных с АФА, необходимо учесть несколько положений. Во-первых, прямые доказательства того, что АФА являются непосредственными медиаторами развития тромботических и неврологических осложнений, отсутствуют. Последние могут быть результатом и маркером более значительных первичных нарушений. Во-вторых, несмотря на то, что акушерские и тромботические нарушения часто ассоциируются с АФС, они могут иметь различные и независимые механизмы развития. Высокая частота «тромботических» неврологических осложнений подразумевает уязвимость ЦНС или, что более специфично, селективную уязвимость сосудов головного мозга к действию АФА. И, наконец, тромбозы при АФС подразделяются на венозные и артериальные (обычно инсульт). Пациенты с венозными тромбозами имеют тенденцию к рецидиву тромбозов глубоких вен, в то время как при инсультах имеется тенденция к их рецидивированию. Это отражает гетерогенность тромбогенных механизмов [9].

Хотя тромбозы лежат в основе многих неврологических осложнений АФС, другие неврологические проявления, такие как мигрень, хорей, амароз и поперечная миелопатия трудно связать с гиперкоагуляционным статусом. Скорее всего они связаны с прямым взаимодействием АФА с фосфолипидами тканей мозга и в меньшей мере являются следствием тромботических процессов в сосудах мозга. Например, у АФА-позитивных пациентов с хореей, редко наблюдается инфаркт мозга. Во время эпизодов хорей при сканировании методом F-фтордезоксиглюкозо-позитронной эмиссии обнару-

живается увеличение метаболизма в контралатеральных отделах головного мозга. Это аргументирует против того, что микроваскулярные окклюзии являются причиной хорей. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что амавроз у пациентов с заболеваниями соединительной ткани может иметь вазоспастический характер. АФА были обнаружены и у пациентов с атипичной формой множественного склероза. У таких больных наблюдается медленно прогрессирующая миелопатия или оптическая нейропатия. Следовательно, возможны другие механизмы развития неврологических проявлений АФС, кроме гиперкоагуляции и церебрального тромбоза. Выяснены механизмы действия на тромбоциты, факторы свертывания и эндотелиальные клетки. Например, АФА у пациентов с тромбозом, тромбоцитопенией или синдромом потери плода могут индуцировать дозозависимое увеличение активации и агрегации тромбоцитов. Этот эффект опосредован через связывание с фосфатидилсерином на мембране клеток или с $\beta 2$ -гликопротеином I. АФА могут влиять на функционирование системы протеина С путем ингибирования образования тромбина, выделения тромбомодулина и ингибирования деградации активированного протеина С (АРС-резистентность). Интересно, что АФА-опосредованная АРС-резистентность не связана с мутацией фактора V Лейден.

Терапия

Лечение АФС должно быть направлено на предотвращение тромбоэмболических осложнений с использованием противотромботических и иммунных препаратов. Лечение нетромботических неврологических проявлений, таких как эпилепсия, хорей, деменция и поперечная миелопатия, включает иммунотерапию в сочетании с симптоматической терапией [1].

Механизмы развития тромбозов при АФС различны, поэтому терапевтический подход должен зависеть от причины развития тромбоэмболических осложнений у конкретного пациента. АФА ассоциируются с разнообразными протромботическими эффектами на тромбоциты, факторы свертывания, простагландины, эндотелиальные клетки. При аномалии тромбоцитов или простагландинов предпочтительнее назначение аспирина или тиклопидина, в то время как при нарушениях в системе тромбомодулина, протеина С, протеина S и аномалиях сердечных клапанов, может потребоваться антикоагулянтная терапия. У пациентов с катастрофической формой АФС наиболее эффективной оказывается терапия антикоагулянтами и кортикостероидами наряду с плазмаферезом.

Сердечно-сосудистые проявления АФС

Сердечно-сосудистые проявления АФС довольно разнообразны (табл. 7) и включают в себя поражения клапанов, коронарных артерий, кардиомиопатию, интракардиальные тромбозы.

Частота основных сердечно-сосудистых клинических проявлений у больных с АФС представлена на рис. 2.

Таблица 7. Сердечно-сосудистые проявления АФС

Поражение клапанов
• Вегетации
• Псевдоинфекционный эндокардит
• Утолщение и нарушение функции клапанов
Поражение коронарных артерий
• Острый инфаркт миокарда
• Нестабильная стенокардия
• Осложнения после аортокоронарного шунтирования и ангиопластики
• Кардиомиопатия
Интракардиальный тромбоз
Тромбоэмболия в сосуды головного мозга как следствие поражения сердечно-сосудистой системы
Другие кардиальные проявления

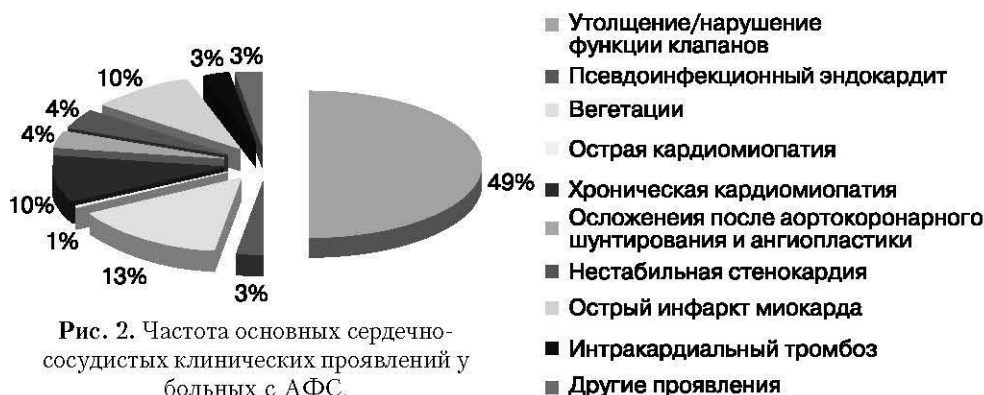


Рис. 2. Частота основных сердечно-сосудистых клинических проявлений у больных с АФС.

1. Заболевания клапанов сердца

Применение доплеровской эхокардиографии позволило выявить более высокую частоту патологии сердечных клапанов у пациентов, страдающих СКВ с наличием АФА (89%), по сравнению с больными СКВ без АФА. В других исследованиях заболевания клапанов у больных СКВ и АФА без клинических проявлений АФС наблюдались в 48% случаев.

При эхокардиографическом исследовании патология сердечных клапанов выявлена почти у одной трети больных первичным АФС. Частота поражений клапанов при АФС, по данным литературы, колеблется от 10 до 60% и в среднем составляет 32–38%. В другом исследовании, по данным чреспищеводной эхокардиографии, вовлечение клапанов сердца обнаружено у 82% больных с первичным АФС. Основными изменениями были утолщение клапанов, вегетации и клапанная регургитация. Авторы предположили, что у больных с первичным АФС и титром антикардиолипидных антител более 40GPL имеется высокий риск развития тромбоэмболических осложнений.

Поражения клапанов часто обнаруживаются при первичном АФС в тех случаях, когда синдром уже манифестирует в виде периферических артериальных тромбозов.

Патология клапанов представлена, в основном, поверхностными или внутриклапанными отложениями фибрина с его последующей организацией: сосудистой пролиферацией, инфильтрацией фибробластами, фиброзом или кальцификацией, при этом воспаление часто отсутствует [69].

Морфологически поражение клапанов проявляется вегетациями и утолщением. Они могут сочетаться и приводить к дисфункции клапанов. Чаще поражается митральный клапан. Учитывая, высокую частоту поражений клапанов при АФС, мы рекомендуем доплеровское эхокардиографическое исследование сделать рутинным у пациентов с антифосфолипидным синдромом [10].

Вегетации клапанов

Ассоциация между вегетациями клапанов при СКВ (эндокардит Либмана-Сакса) и АФА была впервые описана в 1985 г у молодой женщины с СКВ и ВА. Позже подобные наблюдения были сделаны еще у 4-х пациентов с СКВ и у 1 больного с первичным АФС. Последующие работы подтвердили, что при наличии СКВ и циркуляции АФА вегетации на клапанах, особенно митральном, встречаются значительно чаще, чем у больных СКВ без циркуляции АФА.

Вегетации выявлены почти в 10% случаев всех форм АФС. В. Brenner описал вегетации митральных и аортальных клапанов у 2 из 34 больных с первичным АФС, Е.Р. Роре выявил их у 4 из 11 пациентов. Исследователи полагают, что поражение сердечных клапанов при первичном АФС появляется или персистирует независимо от проведения антикоагулянтной или антиагрегантной терапии.

Псевдоинфекционный эндокардит

При исследовании 91 больного с инфекционным эндокардитом высокие титры АФА были обнаружены в 14% случаев. Оказалось, что они связаны с активацией эндотелиальных клеток, образованием тромбина и нарушением фибринолиза и являются фактором высокого риска развития эмболических осложнений [21].

У больных с СКВ часто наблюдаются следующие серологические и клинические проявления: 1) лихорадка; 2) шумы в сердце и наличие вегетаций на клапанах по данным эхокардиографии; 3) точечные гемorragии; 4) серологические признаки активности СКВ (высокий титр антител к ДНК, низкий уровень комплемента в сыворотке крови); 5) отрицательный результат посева крови. Все эти проявления объясняются активацией СКВ и осложнениями, связанными с АФС. Интересен тот факт, что подобные наблюдения отмечены и у больных с первичным АФС.

В ряде случаев возникает необходимость в дифференциальной диагностике с вальвулитом в результате ревматической лихорадки и инфекционным эндокардитом (табл. 8).

Таблица 8. Дифференциальная диагностика между АФА-обусловленным поражением клапанов, ревматической лихорадкой и инфекционным эндокардитом

Признак	АФА	Ревматическая лихорадка	Инфекционный эндокардит
Лихорадка	+/-	+/-	+
Лейкоцитоз	-	-	+
С-реактивный белок	-	-	+
Культура крови/ серология	-	-	+
АФА	+	-	-
Эхокардиография	Обычно диффузное утолщение клапана		

Утолщение и дисфункция сердечных клапанов

Утолщение клапанов – наиболее частое поражение, выявляемое при эхокардиографическом исследовании у больных с первичным и вторичным АФС. Чаще всего поражается митральный клапан, затем – аортальный. Отмечена прямая корреляция между уровнем АКА, составляющим более 40 GPL, и утолщением митрального клапана (более 3 мм) [32].

Хотя большинство случаев поражений клапанов протекают бессимптомно, утолщение клапанов может приводить к гемодинамическим нарушениям и впоследствии к развитию сердечной недостаточности. Наиболее частой причиной гемодинамических нарушений является митральная регургитация. Она наблюдается у 22 и 26% больных с первичным АФС и СКВ соответственно. Аортальная регургитация наблюдается в 6 и 10% случаев. Вовлечение в процесс других клапанов не характерно; однако описан случай поражения трехстворчатого клапана при первичном АФС.

Существуют различия между АФА-ассоциированной аномалией сердечных клапанов и их ревматоидным поражением. При АФС утолщение чаще носит диффузный характер. Если имеет место локальное утолщение, то оно наблюдается чаще на средней части створок. Для ревматического процесса характерно утолщение верхушки створки, утолщение хорды, сращение или кальцификация.

2. Заболевания коронарных артерий

Инфаркт миокарда

1. Инфаркт миокарда у пациентов с антифосфолипидным синдромом

По данным литературы, инфаркт миокарда у женщин в возрасте от 35 до 44 лет, страдающих СКВ, встречается в 50 раз чаще, чем в контрольной группе. Инфаркт миокарда при СКВ обычно связан с атеросклерозом, возникающем в результате длительного приема стероидов, гиперлипидемии, гипертензии и васкулита. К этим классическим механизмам следует добавить циркуляцию

антифосфолипидных антител как возможный фактор развития инфаркта миокарда. Это факт был подтвержден исследованием Hopkins Lupus Cohort, проведенным W.A. Petri [77]. К традиционным факторам риска ишемической болезни сердца (длительный прием преднизолона, гипертензия, гиперлипидемия и ожирение) можно добавить возраст, мужской пол, наличие почечной недостаточности и два новых фактора риска – гипергомоцистеинемию и циркуляцию АФА.

Описан ряд случаев развития инфаркта миокарда у больных с СКВ и первичным АФС. Так, имеются исследования, в которых у 27% пациентов с АФС наблюдались тромбозы коронарных артерий или крупных периферических артерий, у 24% – острый инфаркт миокарда [53]. По данным других исследователей, частота инфаркта миокарда при первичном АФС колеблется от 0 до 7%. R.Asherson описал 5 (7%) случаев развития инфаркта миокарда среди 70 больных с первичным АФС [22]. При СКВ-ассоциированном АФС частота развития инфаркта миокарда также небольшая.

2. Инфаркт миокарда у пациентов с наличием антифосфолипидных антител

В проспективном исследовании, проведенном у 4081 здорового мужчины среднего возраста, Vaarala и соавт. обнаружили, что наличие высокого титра антикардиолипидных антител является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда. Риск не зависит от дополнительных факторов, таких как возраст, курение, величина систолического артериального давления, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности.

Выявлена корреляция между уровнем антикардиолипидных антител и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). Наличие антител к ЛПНП считается маркером атеросклероза. Хотя АКА были ассоциированы с антителами к окисленным ЛПНП, кумулятивный эффект этих двух типов антител повышал риск инфаркта миокарда. Эти антитела, возможно, обладают различной специфичностью и участвуют в различных патогенетических механизмах. Образование антител к окисленным ЛПНП отражает повышенное окисление липопротеинов низкой плотности при атеросклерозе. У пациентов с СКВ АФА коррелируют с маркерами перекисного окисления липидов, указывая на то, что оксидативный стресс является триггером для образования этих антител. Возможно, что часть эффектов АФА может быть опосредована через перекрестные реакции, направленные против окисленных ЛПНП.

3. Антифосфолипидные антитела у пациентов с инфарктом миокарда

Частота выявления антикардиолипидных антител у больных с инфарктом миокарда колеблется от 5 до 15%. Эти данные получены в проспективных исследованиях, показавших, что высокий уровень АКА среди больных, не страдающих СКВ, повышает риск развития инфаркта миокарда. Однако взаимосвязь АКА с заболеваниями коронарных артерий доказана не во всех исследованиях. Так, на наличие волчаночного антикоагулянта и антикардиолипи-

новых антител были обследованы 46 пациентов в возрасте до 40 лет (22 с ишемическим инсультом и 24 с инфарктом миокарда). ВА был отрицательным у всех больных, титр АКА оказался повышен при ишемическом инсульте (18%) и при инфаркте миокарда (4%).

При обследовании больных с рецидивом инфаркта миокарда обнаружено, что повышенное содержание АКА IgG и низкий уровень АКА IgM является независимым фактором риска рецидива заболеваний коронарных артерий. Более того, пациенты, у которых выявлены повышенный уровень АКА IgG и низкое содержание АКА IgM имеют наиболее высокий риск развития рецидива инфаркта миокарда.

Вопрос о том, является ли повышение уровня АКА ответом на некроз ткани при инфаркте миокарда требует дальнейшего изучения.

Таким образом, обязательный скрининг на антифосфолипидные антитела у больных 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 беременности;
- 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.

Нестабильная стенокардия

У больных с АФС описаны случаи развития нестабильной стенокардии. Так, обнаружены АКА у 8 из 22 (36,4%) больных с нестабильной стенокардией; однако эти антитела не могут свидетельствовать о прогнозе и тяжести течения заболевания [74]. В другом исследовании антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I выявлены у 45% больных с нестабильной стенокардией и лишь у 12% больных со стенокардией напряжения [71]. В то же время отсутствуют данные о различиях в уровне антител к $\beta 2$ -гликопротеину I у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда и без него, т.е. не ясно, являются ли они ответом на некроз тканей.

3. Интракардиальный тромбоз

У больных с АФС местом образования тромба может являться поверхность эндокарда. Тромбы могут локализоваться во всех 4-х полостях сердца. У пациентов с обструктивными заболеваниями легких ввиду трудностей в выполнении трансторакальной эхокардиографии, предпочтительнее проведение трансопицеводной эхокардиографии.

Интракардиальный тромб может имитировать миксому. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду, что миксома – это одиночное поражение, часто она кальцифицирована и в большинстве случаев располагается около овального отверстия.

Ранняя диагностика внутрисердечных тромбов позволяет снизить смертность больных.

Оптимальный терапевтический подход к пациентам с АФС и интракардиальным тромбозом требует дальнейшей разработки. Показана эффективность длительной антикоагулянтной терапии. Эффективно применение ранней антикоагулянтной терапии до начала хирургического лечения больных [51].

Таким образом, проявления АФС со стороны сердца довольно разнообразны и встречаются примерно у 40% больных, летальность при этом составляет 4–6%. Большинство клинических проявлений обусловлены тромбозом либо сердечных клапанов, либо коронарных артерий и могут имитировать другие нарушения, такие как инфекционный эндокардит или ревматическую лихорадку. Коагулопатия, обусловленная АФС, требует тщательно подобранной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, в связи с чем обследование на наличие антифосфолипидных антител у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет чрезвычайно важное значение.

Лёгочные проявления АФС

Основные лёгочные проявления АФС представлены таблице 9.

Таблица 9. Лёгочные проявления АФС

Эмболия лёгочных сосудов и инфаркт лёгкого

Лёгочная гипертензия

Тромбоз лёгочных артерий

Микротромбоз лёгочных сосудов

Респираторный дистресс-синдром взрослых

Внутриальвеолярное кровотечение

Другие лёгочные проявления

- Послеродовой плевропульмонарный синдром
- Фиброзирующий альвеолит

Эмболия лёгочных сосудов и инфаркт лёгкого

Эмболия лёгочных сосудов и инфаркт лёгкого являются наиболее частыми лёгочными проявлениями АФС (встречаются у 17–33% больных) и могут быть первыми проявлениями заболевания [24]. Высокая частота подобных поражений объясняется частыми рецидивирующими тромбозами глубоких вен у пациентов с АФС, что приблизительно в трети случаев осложняется эмболией в лёгочные сосуды и инфарктом лёгкого. Другими источниками тромбоэмболии могут являться 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 больных с «идиопатическим» венозным тромбоэмболизмом значительно повышают риск рецидивирующих тромбозов и тромбоэмболий. Фатальность легочной эмболии зависит от рецидивов эмболии и калибра

сосуда: легочная эмболия является причиной 4% смертей у больных с СКВ и ведущей причиной легочной гипертензии при АФС.

Лёгочная гипертензия

Частота лёгочной гипертензии при первичном АФС и АФС на фоне СКВ составляет 3,5 и 1,8% соответственно. Легочную гипертензию определяют как повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. После многолетних дебатов в научном мире относительно классификации легочной гипертензии исследователи пришли к заключению, что она должна быть основана на анатомической локализации сосудистого расстройства, наличии или отсутствии ассоциированного с легочной гипертензией заболевания, а также степени выраженности, коррелирующей с сокращением сердечного выброса (табл. 10).

Долгое время не существовало единого мнения о первичной легочной гипертензии. Обычно ее можно подозревать при отсутствии видимых причин, вызывающих гипертензию, в частности хронических причин гипоксии, левожелудочковой недостаточности и рецидивирующего легочного эмболизма. При этом часто плексогенная артериопатия обнаруживается при гистологическом исследовании легких. Последние исследования свидетельствуют о важной роли таких повреждающих факторов, как дисбаланс вазоактивных агентов (дефицит NO-простаглицлиносинтеазы) с одновременным усилением экспрессии эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста, аномалии K⁺-каналов и др. Таким образом, первичную легочную гипертензию часто определяют как «необъяснимую». В последние годы появились сообщения о роли АФА в генезе этого заболевания.

Таблица 10. Классификация легочной гипертензии

Артериальная легочная гипертензия (изменения в прекапиллярных артериях).
– «первичная» артериальная легочная гипертензия;
– вторичная артериальная легочная гипертензия (склеродермия, заболевания соединительной ткани, врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, ВИЧ, аноректические препараты, кокаин и пр.).
Посткапиллярная легочная гипертензия (изменения в легочных венах).
– левосторонняя сердечная недостаточность;
– редко: легочные вено-окклюзивные заболевания, хронический склерозирующий медиастинит, врожденные аномалии легочных вен.
Вовлечение проксимальных легочных артерий.
– часто: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия;
– реже: метастатическая неоплазия, паразиты, эмболия инородными частицами.
Наружная сосудистая компрессия.
Вторичная легочная гипертензия по отношению ко всем хроническим причинам гипоксии.

Известно, что легочная гипертензия может развиваться на фоне заболеваний соединительной ткани и склеродермии, синдрома Рейно, нарушений моторики пищевода и др. Весьма интересен в этом смысле тот факт, что и АФА появляются часто на фоне смешанных заболеваний соединительной ткани.

Согласно проспективному исследованию больных с СКВ, была обнаружена статистически достоверная связь между легочной гипертензией и высокими титрами АКА IgA, но не IgG и IgM [71]. Тем не менее, Petri et al., обследовавшие 60 пациентов с СКВ, не обнаружили достоверной связи между циркуляцией АФА и легочной гипертензией. В то же время выявлена значимая корреляция между наличием АФА и легочной гипертензией у 12 больных с синдромом Шегрена [68]. В случаях же легочной гипертензии, связанных с тромбоэмболией легочной артерии, наблюдается тесная связь между IgG-антителами к $\beta 2$ -GPI, кардиолипинам и протромбину. В свою очередь, установлено, что у больных с хроническим легочным тромбоэмболизмом и легочной гипертензией у 10,6% циркулировал ВА, в то время как АКА не выявлены [70].

Таким образом, в настоящее время еще не сложилось единого мнения о патофизиологии первичной легочной гипертензии, хотя роль АФА в генезе хронического легочного эмболизма не вызывает сомнений. Следует отметить, что возможно в тех случаях хронического легочного эмболизма и легочной гипертензии, когда частота циркуляции АФА была недостоверно высока, не проводились исследования на наличие генетических причин тромбофилии (FV Leiden, мутация протромбина G20210A и пр.). Весьма вероятно, что в случаях «идиопатического» венозного тромбоэмболизма и легочной гипертензии вне циркуляции АФА, присутствовала генетическая форма тромбофилии.

С другой стороны, весьма перспективно изучение роли эндотелина-1 в вазоконстрикции и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток легочных сосудов. Интересно, что высокий уровень эндотелина-1 обнаруживается как в плазме крови, так и в тканях легких больных с АФС и смешанными артериальными тромбозами. Однако, если имеет место тромбофилия (приобретенная, как АФС, или наследственная), то повышение экспрессии эндотелина-1, вероятно, является неспецифической реакцией, так как имеет место дисбаланс между простагландиновой системой и системой NO – с протромботической тромбоксановой и эндотелиновой.

Вероятно, весьма интересен будет результат исследования роли антиэндотелиальных антител, которые могут быть вовлечены в патогенез СКВ-обусловленной нетромбоэмболической легочной гипертензии.

Микротромбоз лёгочных сосудов

В 1986 г впервые микротромбоз легких был расценен в качестве причины возникновения легочной гипертензии у больных без явных признаков тромбоэмболии. Было описано 6 пациентов с АФС, имеющих распространенный микротромбоз легочных артерий и альвеолярных капилляров. У 3 из них при биопсии легких обнаружен изолированный микротромбоз без признаков васкулита и альвеолярного кровотечения. В остальных случаях имелись альвеолярное кровотечение и капиллярит с клинической картиной респираторного дистресс-синдрома. Двое из этих больных умерли, несмотря на терапию высокими дозами стероидов, гепарином, аспирином и азатиоприном. В одном случае оказалась эффективной пульс-терапия метилпреднизолоном [30].

Респираторный дистресс-синдром взрослых

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) характеризуется острым началом, артериальной гипоксемией, рефрактерной к кислородотерапии. При рентгенологическом исследовании определяются билатеральные неоднородные и асимметричные инфильтраты, плевральный выпот. РДСВ редко встречается при СКВ, хотя иногда имеет место у таких пациентов при наличии легочной гипертензии. Дифференциальную диагностику РДСВ при наличии СКВ следует проводить с легочным кровотечением, волчаночной пневмонией, уремией, застойной сердечной недостаточностью и реакцией на лекарственные средства. Сам по себе РДСВ может быть результатом травмы и панкреатита при присоединении инфекции. В настоящее время этот список можно дополнить и АФС. На сегодняшний день описано 27 больных с АФС и РДСВ, у 21 из которых развился катастрофический АФС. Смертельный исход наблюдался в 52% случаев, несмотря на проведение антикоагулянтной и иммуносупрессивной терапии высокими дозами стероидов [78].

Механизмы развития РДСВ при АФС не совсем ясны. В отсутствие воспалительных изменений острое повышение гидростатического давления при окклюзии эмболом может приводить к экссудации жидкости из кровеносных сосудов в паренхиму легкого.

Ведение больных основано на применении антикоагулянтов, высоких доз стероидов, циклофосфида в пульсовом режиме и плазмафереза.

Таким образом, АФС может проявляться различными легочными осложнениями. Кроме эмболии, инфаркта и легочной гипертензии, к ним относятся тромбоз микрососудов легких и альвеолярное кровотечение. Клиницисты не должны забывать об АФС, когда сталкиваются с необъяснимым диспноэ, лихорадкой, инфильтратами в легких при рентгенологическом исследовании.

Таблица 11. Основные кожные проявления

Сетчатое ливедо

Изъязвления кожи

- Язвы, сочетающиеся с ливедо-подобным васкулитом
- Обширные изъязвления, напоминающие гангренозную пиодермию
- Постфлебитические кожные язвы

Поражения по типу псевдоваскулита

- Пурпура
- Эритема в области ладоней и стоп
- Узелки

Поверхностный некроз кожи

Гангрена пальцев

Поверхностные флебиты

Множественные подногтевые кровоизлияния

Злокачественные атрофические папулоподобные поражения

Анотодерма (округлые вдавления в результате потери эластического компонента дермы)

Кожные проявления АФС

У пациентов с АФС описаны различные кожные проявления (табл. 11) [27]. Клиническая значимость их широко варьирует. Терапия зависит от тяжести симптомов и наличия других проявлений АФС.

Сетчатое ливедо

Сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) является наиболее частым кожным проявлением АФС (встречается приблизительно у 25% больных 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. Участки ливедо могут быть обусловлены заболеваниями артериол, ведущими к обструкции кровотока, повышением вязкости крови или обструкцией венул. Эти кожные проявления часто сочетаются с рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами, патологией клапанов и цереброваскулярными тромбозами с сопутствующей эссенциальной гипертензией (синдром Снеддона).

Ливедо может встречаться в норме у здоровых людей на холоде. Для обозначения физиологического ливедо введен термин «мраморная кожа».

Изъязвления кожи

Некротические изъязвления кожи, ассоциированные с ВА, были описаны еще в 1963 г. Язвенные поражения наблюдаются примерно у 5,5% больных с АФС. Они не упоминаются во многих исследованиях, но тем не менее, считаются довольно частыми кожными проявлениями АФС. Изъязвления описаны у 21 (30%) пациента с поражением кожи и положительным ВА и у 10 (19%) больных с СКВ-обусловленным АФС [55]. Строгая взаимосвязь отмечена между язвенными поражениями кожи ног и наличием антикардиолипидных антител при СКВ.

Наблюдаются различные типы изъязвлений. Наиболее часто встречается ливедоидный васкулит. Он представлен мелкими (0,5–3 см в диаметре), болезненными язвами в форме овала, звездочки или неправильной формы, окруженных пурпурно-коричневыми ореолом. Локализуются язвы в области лодыжек, ступней и иногда на икрах. Часто они предшествуют некротизирующей пурпуре. После заживления остается атрофический рубец с темным пигментным ободком.

В некоторых случаях наблюдаются большие язвы, похожие на гангренозную пиодермию. В отличие от последней, эти язвы не имеют границ и обнаруживаются только на ногах.

Поверхностный тромбофлебит

Поверхностный тромбофлебит встречается у 117 из 1000 больных с АФС. Его диагностика обычно не представляет трудностей. Однако в некоторых случаях требуется доплеровское исследование или биопсия кожи. Необходимо иметь в виду, что повторные эпизоды поверхностного тромбофлебита,

особенно в области туловища, могут свидетельствовать о наличии злокачественного заболевания, сопровождающегося повышенной продукцией АФА.

Гангрена пальцев

По данным ряда исследователей, гангрена пальцев наблюдалась у 3,3% больных с АФС и у 19% больных с кожными проявлениями АФС и положительным ВА. Гангрене может предшествовать дистальная эритема или цианотичные пятна. Дополнительными факторами риска гангрены являются курение, прием оральных контрацептивов и артериальная гипертензия. При ангиографии визуализируется окклюзия, иногда стеноз сосудов крупного или среднего калибра.

Гистологические изменения

Основные гистологические изменения при кожных проявлениях АФС – это невоспалительного характера тромбоз мелких артерий и/или вен кожи и подкожной клетчатки. Может встречаться облитерирующий эндартериит, характеризующийся сужением просвета сосудов пролиферирующими эндотелиальными клетками и фиброгиалинизацией сосудистой стенки. Облитерирующий эндартериит может быть индуцирован тромботическим процессом. Часто встречается лимфоцитарный или лимфоплазмоцитарный инфильтрат без проявлений васкулита или инфильтрации сосудистой стенки. Тем не менее, в редких случаях возможны проявления васкулита, такие как некроз сосудистой стенки и лейкоцитарная инфильтрация. Наличие васкулита при АФС – это, скорее, сопутствующая патология, особенно у пациентов с СКВ, не связанная с АФС. По мнению других исследователей, имеется связь между возникновением кожного васкулита и АФС у пациентов с СКВ, что требует дальнейшего изучения.

Гистологические изменения при различных кожных симптомах АФС отличаются друг от друга. Механизм сетчатого ливедо остается до конца не выясненным. При гистологическом исследовании биоптатов кожи тромбоз обычно не определяется, за исключением случаев КАФС. Иногда отмечается сосудистая пролиферация или облитерирующий эндартериит артериол. Эти данные не исключают наличие предшествующего тромбоза. Взаимодействие АФА с эндотелиальными или другими клетками сосудов, вызывающее повреждение функции и вазоконстрикцию – другой возможный механизм развития сетчатого ливедо. При ассоциации сетчатого ливедо с другими кожными проявлениями АФС рекомендуется выполнять биопсию всех пораженных участков для выявления признаков тромбоза.

При биопсии концевых участков ливедоидных васкулитоподобных повреждений кожи обычно обнаруживается либо тромбоз, либо пролиферация капилляров, выход эритроцитов за пределы сосудистого русла и редкие воспалительные инфильтраты. При гангренозной пиодермии может выявляться неспецифическая гранулематозная ткань и эпидермальная гиперплазия.

При псевдоваскулите определяется тромбоз без проявлений истинного васкулита, даже в случае присутствия лимфоцитарной инфильтрации.

Гистологическая картина анетодермы, ассоциированной с АФС, иногда отличается от классической анетодермы наличием микротромбозов.

Взаимосвязь между поражениями кожи и другими проявлениями АФС

Среди кожных проявлений АФС сетчатое ливедо часто ассоциируется с цереброваскулярными проявлениями. В 1965 г эта комбинация впервые была отмечена у внешне здоровых людей и в дальнейшем стала известна как синдром Снеддона.

Связь АФС с синдромом Снеддона отмечена также G. Hughes и позже была подтверждена другими исследователями [48]. Циркуляция АФА при синдроме Снеддона отмечается, по разным данным, в 85% случаев. В исследовании J.C. Piette и C.Frances циркуляция АФА у больных была отмечена в 41% случаев [67]. Для большинства пациентов характерно раннее появление ливедо, задолго (в среднем за 14 лет) до неврологических проявлений.

При КАФС у половины больных также наблюдаются поражения кожи: 57% из них составляет сетчатое ливедо, 28% – ишемические язвы, 21% – гангрена пальцев. Могут встречаться пурпура, обширные некрозы кожи, акроцианоз, эритема ладоней, ишемия пальцев.

Лечение

Лечение больных с кожными проявлениями АФС зависит от выраженности симптомов и особенностей клинической ситуации. В связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований терапия дерматологических повреждений кожи остается эмпирической.

Обширный некроз кожи и/или гангрена пальцев – это основные проявления тромботического поражения кожи, которые требуют антикоагулянтной терапии. При прогрессировании поражений кожи необходим гемодиализ. Для профилактики синдрома отмены необходимо применение глюкокортикоидов и/или цитостатиков.

У больных с изолированными повреждениями кожи (ливедоидные язвы или псевдоваскулит), эффективными оказались низкие дозы аспирина и дипиридамола. При отсутствии эффекта рекомендуется назначать антикоагулянтную терапию. Фибринолитики и НМГ оказались эффективными при незаживающих кожных язвах.

Профилактика рецидивов кожных проявлений зависит не только от их тяжести, но и от других клинических проявлений синдрома. В литературе нет данных о частоте рецидивов тромботических поражений сосудов кожи. Так как основными тромботическими поражениями кожи являются обширный некроз кожи и/или гангрена пальцев, рекомендуется длительная терапия варфарином (МНО>3) как у больных с тромбозами крупных сосудов. Профилактика «малых дерматологических поражений» (ливедоидные васкулитоподобные язвы, псевдоваскулит, поверхностный тромбофлебит) четко не разработана. Препаратом выбора обычно считается аспирин в низких дозах (75 мг/сут).

Отдельно встает вопрос о терапии больных с изолированным проявлением АФС – сетчатым ливедо и циркуляцией АФА. У части таких пациентов в будущем могут развиваться ишемические поражения ЦНС. Для профилактики инсульта в этом случае рекомендуется прием малых доз аспирина, однако его эффективность сомнительна. Мы считаем, что такие больные нуждаются в тщательном обследовании на наличие вовлечения в процесс других органов и систем. Результаты обследования могут потребовать назначения варфарина. В таких случаях также эффективен клопидогрель.

Во всех случаях поражений кожи, ассоциированных с АФС, требуется исключить другие факторы риска развития тромбоза. Необходимо рекомендовать больным прекратить курение и прием препаратов, содержащих эстрогены.

Поражение почек

В настоящее время активно изучаются механизмы поражения почек при АФС. Почки являются одними из основных органов-мишеней для АФА, что, по-видимому, связано с тем, что они, как и мозг, чрезвычайно богаты фосфолипидами. А поскольку АФС впервые был описан у больных с СКВ, то и исследования в основном были сфокусированы скорее на гломерулонефрите, опосредованном действием иммунных комплексов, нежели на сосудистых повреждениях почек, которые рассматривались как явление вторичное по отношению к гломерулонефриту. Кроме того, пациентам с АФС (часто проявляющимся тромбоцитопенией и тяжелой гипертензией) редко проводилась биопсия почек в связи с высоким риском осложнений процедуры, что не давало возможность оценить характер морфологических изменений в почках при АФС [46].

Тем не менее, в последние годы стало ясно, что поражение сосудов как большого калибра (артериальных и венозных), так и интрапаренхиматозных артерий и микрососудов, играют важнейшую роль в клинике почечных расстройств (табл. 12).

Таблица 12. Поражение почечных сосудов при АФС

Сосудистые поражения	Клинические проявления
Поражение почечной артерии (ствол или бифуркация). Тромбоз/ окклюзия/ стеноз	Реноваскулярная гипертензия (тяжелая) Инфаркты почек (боли, гематурия)
Тромбоз гломерулярных капилляров, способствующий гломерулосклерозу	Формирование почечной недостаточности
Почечная тромботическая микроангиопатия (гломерулярные капилляры, восходящие артериолы и интерлобулярные артерии) с/без фокальным или диффузным некрозом (кортикальный некроз).	Системная гипертензия (обычно тяжелая). Почечная недостаточность (от средней выраженности до тяжелой) Протеинурия (от средней до нефротического синдрома) Кортикальная атрофия
Тромбоз почечной вены (односторонний или двусторонний)	Почечная недостаточность.

Тромбоз почечных сосудов

Повреждение ствола почечной артерии было описано у людей молодого и среднего возраста при первичном АФС и АФС на фоне СКВ. В клинической практике у больных с АФС тяжелая системная гипертензия, боли в области почек, гематурия и почечная недостаточность являются чаще всего следствием повреждения сосуда большого калибра. При ангиографии обнаруживается поражение почечных артерий (стеноз и /или тромбоз), иногда билатеральное. Роль почечных артерий в этиологии гипертензии доказана на примере больных, у которых нефрэктомия или ангиопластика дала положительный результат. Вследствие полной окклюзии левой почечной артерии у пациентов с АФС наблюдались реноваскулярная гипертензия и вторичный гиперальдостеронизм. После нефрэктомии наступила нормализация АД и исчезновение признаков гиперальдостеронизма.

Тромбоз почечных сосудов – частое осложнение нефротического синдрома независимо от его этиологии. Впервые тромбоз сосудов почек был описан при СКВ. В 1984 г Р. Ашерсон описал 2 случая венозного тромбоза при пролиферативном гломерулонефрите и нефротическом синдроме, ассоциированном с ВА. В литературе также есть данные, что тромбозы почечных вен и/или тромбоз нижней полой вены при СКВ встречались чаще при наличии нефротического синдрома и/или тромбофлебита. В 1985 г R.Glueck описал развитие тромбоза почечных сосудов у 3 из 18 больных с СКВ и положительным ВА. Контрольную группу составили 59 пациентов с СКВ и отрицательным ВА, у которых не было ни одного случая тромбоза почечных вен [23,56]. У некоторых больных тромбоз сосудов почек и/или нижней полой вены может быть ассоциирован с надпочечниковой недостаточностью.

Васкулопатия

В последних исследованиях, посвященных АФС, были суммированы наблюдения, касающиеся внутрпочечной васкулопатии и подтверждена ее связь с АФС [57]. В 1989 г Е.Е. Kleinknecht описал 5 подобных наблюдений, включая один случай тромботической микроангиопатии и один случай тяжелой кортикальной ишемии. При гистологическом исследовании выявлены артериоларные тромбы, тромбоз гломерулярных капилляров и/или ишемии гломерул. Piette описал 5 больных с АФС (в основном СКВ-ассоциированным), у которых развилась тяжелая или злокачественная гипертензия при отсутствии пролиферативного гломерулонефрита. Гистологически у всех больных наблюдались ишемия гломерул, внутрпочечные артериальные или артериоларные тромботические поражения или фиброз интимы. Подобные анатомические проявления описаны B.R. Leaker при биопсии почек у 3 больных с АФС на фоне СКВ, у которых имело место прогрессирование почечной дисфункции при отсутствии гипертензии и пролиферативного нефрита. У этих больных были также обнаружены тубулоинтерстициальные поражения. Аналогичные изменения были отмечены у других пациентов с СКВ, включая один случай массивной протеинурии [48]. Описаны схожие проявления у пациентов с первичным АФС. У 5 из 20 больных наблюдалась тромботическая микро-

ангиопатия, при этом у 2 в конечном счете развилась III стадия почечной недостаточности. При иммунофлюоресцентном исследовании выявлено наличие фибрина в тромбах и отсутствие гломерулярных или артериальных иммунных депозитов [25].

Схожие поражения отмечены в 1988 г Р.Kincaid-Smith и соавт. при нефропатии у беременных. Эти авторы представили данные гистологического исследования почек у 12 больных с циркуляцией АФА (из них у 4-х была СКВ) и развитием тромботической микроангиопатии во время беременности. При гистологическом исследовании обнаружены фибриновые тромбы в гломерулярных капиллярах, артериолах и междолевых артериях. Электронно-микроскопическое исследование подтвердило наличие тромботической микроангиопатии [26]. В 1999 и в 2001 гг. были проведены два независимых исследования у больных с первичным АФС и сосудистой нефропатией. Гистологические изменения заключались в наличии вазоокклюзионных поражений мелких сосудов с фиброзной гиперплазией интимы междолевых артерий, а также реканализирующихся тромбов в артериях и артериолах и кортикальной атрофии. Клинически синдром проявлялся в виде системной гипертензии, протеинурии и гематурии [43].

Инфаркты почек

Инфаркт почек при АФС описан многими исследователями. Наличие старых или «молчащих» инфарктов иногда выявляется при проведении компьютерной томографии брюшной полости. Механизм возникновения инфарктов почек при АФС может быть связан с тромбозом *in situ* ствола или ветвей почечной артерии, осложненным стенозом ствола почечной артерии или эмболией, источником которой могут быть пораженные сердечные клапаны. Инфаркты почек могут быть также обусловлены системной гипертензией при АФС, тяжелой при первоначальных проявлениях и отсутствующей спустя несколько месяцев.

Трансплантация почек

В литературе опубликованы различные мнения по поводу рецидива волчаночного нефрита в пересаженных почках, в то же время данные об АФА-ассоциированных осложнениях у таких пациентов очень скудны. S.Radhakrishnan и соавт. описали 13 случаев трансплантации почки у больных с СКВ, у 8 из них выявлены циркулирующие антикардиолипидные антитела. У 5 из этих 8 пациентов в анамнезе были проявления АФС незадолго до трансплантации. У 3 больных после трансплантации произошла тромбоэмболия, у 1 пациента развилась тромботическая микроангиопатия. Следует отметить, что ни в одном случае систематической профилактики антикоагулянтами не проводилось [34]. В другом исследовании, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у 2 больных с первичным АФС после пересадки почки развилась тромботическая ангиопатия [80].

F.Liano и соавт. описали случай тромбоза в пересаженной почке у больного с СКВ и положительным ВА. Показанием к трансплантации явился тяжелый

пролиферативный гломерулонефрит с развитием почечной недостаточности. Через 9 мес после операции произошел тромбоз почечной вены с развитием мембранозного гломерулонефрита в пересаженной почке [62].

В 1997 г T.L. Stone и соавт., суммируя данные 20 работ, отметили повышенный риск развития тромбозов и неудач трансплантации у пациентов с АФС [64].

Результаты крупных многоцентровых исследований показали, что наличие АФА является фактором высокого риска ранних неудач трансплантации почек при наличии АФС. В группе больных с тромбозами и АФА неудачи трансплантации были значительно чаще, чем у больных без тромботического анамнеза.

Таким образом, обследование пациентов перед проведением трансплантации почки обязательно должно включать определение антифосфолипидных антител.

В целом, несмотря на многие нерешенные проблемы, данные многочисленных исследований дают возможность по-новому оценить почечные проявления многих аутоиммунных заболеваний. Показано, что тромбоз сосудов почек, обусловленный АФА, может приводить к различным клиническим проявлениям, в том числе к системной гипертензии различной степени тяжести, протеинурии, гематурии, тромботической микроангиопатии, прогрессирующей почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

Офтальмологические проявления

Частота различных офтальмологических проявлений АФС колеблется от 33 до 73%. Такой разброс данных объясняется тем, что многие исследователи относят некоторые симптомы к неврологическим проявлениям. Преобладают временные нарушения зрения, в основном, чаще связанные с церебральной, нежели с глазной ишемией. Повреждения заднего сегмента глаз обычно протекают тяжелее, чем переднего [74].

Основные офтальмологические проявления у больных с АФС указаны в табл. 13.

Таблица 13. Офтальмологические проявления АФС

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Транзиторный амавроз (amaurosis fugax)• Пелена перед глазами• Стойкая потеря зрения• Диплопия• Постоянная вертикальная волнистая линия в поле зрения• Боль в глазнице• Фотофобия• Скотомы/фотопсии• Гемианопсия• Покраснение/боль в области глаза• Головная боль |
|--|

Особенность органа зрения состоит в том, что он является своеобразным «зеркалом» кровеносных сосудов, в частности микрососудов артериального, капиллярного и венозного уровня, а также своеобразным «продолжением»

ЦНС на периферии. Поэтому систематическое исследование глазного дна позволяет изучить сосудистую архитектуру при различных заболеваниях, включая вазоокклюзионные, пролиферативные или деструктивные изменения сосудистой стенки в результате тромбоза или эмболии.

Согласно исследованиям R.Asherson и соавт. [25], вазоокклюзионные заболевания глаз в 4 раза чаще встречаются при первичном АФС, чем при АФС, обусловленном СКВ (менее 2%). У 24 из 28 больных (86%) с первичным АФС, изменения обнаружены в заднем глазном сегменте. Изменения в переднем глазном сегменте встречались значительно реже. В то же время очень часто выявляются изменения глазного дна, включая причудливо извитые вены, отек, геморрагии, микроаневризмы и интравитреальные сосудистые изменения. У 8 больных наблюдались окклюзионные заболевания сетчатки (тромбозы), нарушения перфузии миокарда и высокие титры АКА. Из 28 больных у 7 были заболевания ЦНС. Это еще раз подтверждает связь между сосудистыми поражениями глаз и ЦНС у больных с АФС.

Амавроз или слепота (эпизодическая или временная потеря зрения) обычно обусловлена ишемией глаза вследствие стеноза экстракраниального отдела внутренней сонной артерии и часто описывается у больных с ишемическими заболеваниями головного мозга, сетчатки или зрительного нерва в сочетании с циркуляцией АКА с или без АФС. Временные и бинокулярные нарушения обусловлены ишемией затылочной доли и у пожилых больных часто связаны с артериитом. Амавроз может быть показателем возможных проявлений АФС у молодых людей с временными неврологическими нарушениями.

Пелена перед глазами встречается у пациентов с псевдомоторным церебральным синдромом, тромбозом церебральных вен, ишемической нейропатией зрительного нерва, папиллитом, ишемией сосудов сетчатки и воспалением переднего или заднего сегментов глаз.

Стойкая, частичная или внезапная слепота обычно обусловлена инфарктом вследствие окклюзии сосудов, однако может наблюдаться и при кистозном макулярном отеке, кровоизлиянии в стекловидное тело, ишемической передней нейропатии зрительного нерва, отслойке сетчатки, неоваскулярной глаукоме и неврите зрительного нерва.

Транзиторная монокулярная или билатеральная слепота связана с преходящими ишемическими атаками головного мозга и бородавчатым эндокардитом.

Постоянные вертикальные волны в поле зрения встречаются при тромбозе церебральных вен и псевдомоторном церебральном синдроме в связи с окклюзией венозного синуса мозга.

Временная или периодическая диплопия и слепота вызваны ишемической нейропатией зрительного нерва, тромбозом церебральных вен и повторными ишемическими атаками.

Боль в глазнице наблюдается у молодых больных с невритом зрительного нерва и инфарктом глаза, светобоязнь – при тромбозе церебральных сосудов, зрительные скотомы и фотопсия – у больных с кровоизлиянием в сетчатку, мерцательная скотома часто связана с мигренью, при этом у некоторых пациентов с АФС или циркуляцией АКА наблюдается гемианопсия.

Покраснение и болезненность в области глаза наблюдаются при неврите зрительного нерва, склерите и кератите. Метаморфопсия отмечается у пациентов с тяжелой отслойкой сетчатки и циркуляцией АКА. Некоторые пациенты с АФС отмечают ощущение сухости в глазу.

Стойкая головная боль описана при наличии СКВ и циркуляции АКА с тромбозом церебральных вен, а также при окклюзионной ретинопатии и воспалительных процессах в области глаза. Рецидивирующая тяжелая мигреноподобная головная боль и осложненная мигрень чаще всего связаны с неврологическими нарушениями и нейропатией зрительного нерва, перенесенной в детстве.

Патология органа зрения

Патология органа зрения у пациентов с АФС представлена в табл. 14.

Таблица 14. Патология органа зрения при АФС

<p><i>I. Патология переднего сегмента</i></p> <p>Микроаневризмы конъюнктивы</p> <p>Телеангиоэктазии конъюнктивы</p> <p>Краевой кератит</p> <p>Нитевидный кератит</p> <p>Извитость сосудов конъюнктивы</p> <p>Сухость в глазу</p> <p>Эписклерит</p> <p>Диффузный передний склерит</p> <p>Гранулематозный ирит</p> <p>Негранулематозный ирит</p> <p>Покраснение радужки (неоваскуляризация радужки)</p>
<p><i>II. Патология заднего сегмента</i></p> <p>Тип I ретинопатии (умеренная ретинопатия или микроангиопатия)</p> <p>Тип II ретинопатии</p> <p> Тип II-A ретинопатии (фокальная вазоокклюзионная ретинопатия)</p> <p> Тип II-B ретинопатии (диффузная вазоокклюзионная ретинопатия)</p> <p>Другие</p> <p> Отек диска зрительного нерва</p> <p> Атрофия зрительного нерва</p> <p> Воспаление стекловидного тела</p> <p> Кровоизлияние в стекловидное тело</p> <p> Отслойка сетчатки</p> <p> Задний склерит</p>
<p><i>III Другая нейро-офтальмологическая патология</i></p> <p>Паралич шестой пары черепно-мозговых нервов</p> <p>Частичный паралич третьей пары черепно-мозговых нервов</p> <p>Билатеральная межъядерная офтальмоплегия</p>

Исследования показали, что глазная симптоматика встречается при АФС в 88% случаев и лишь у 13% больных, получающих противотромботическую терапию. У пациентов с АФС также наблюдаются симптомы вторичного вазоспастического синдрома, который включает в себя признаки поражения переднего и заднего сегментов, тромботическую и неоваскулярную глаукому.

I. Патология переднего сегмента

Патологические процессы переднего сегмента глаза на фоне АФС или при циркуляции АФА обычно имеют умеренное течение и встречаются в 16–76% случаев. Несмотря на разнообразие симптомов, наличие прямой зависимости между активностью АФС и поражением переднего сегмента глаза не доказано, в отличие от взаимосвязи его с СКВ.

II. Патология заднего сегмента

Патология заднего сегмента глазного яблока встречается гораздо чаще, чем переднего, и представляет собой повреждения сетчатки, зрительного нерва, стекловидного тела, сосудистой оболочки и склеры. Хориоретинальные поражения включают 2 типа ретинопатии.

Ретинопатия I типа характеризуется наличием небольшого фокального васкулита и окклюзии микрососудистого русла, приводящих к микроинфарктам, нарушению аксоплазматического транспорта, отеку нервных волокон сетчатки. Причиной подобных проявлений, по-видимому, являются циркулирующие иммунные комплексы. Этот тип поражения относится к «мягкой АФС-обусловленной ретинопатии» или «АФС-микроангиопатии» и может быть связан с микроангиопатией ЦНС. При данной патологии больные нуждаются в динамическом наблюдении.

Ретинопатия II типа наблюдается при больших фокальных или генерализованных васкулитах и окклюзии сосудов сетчатки, сосудистой оболочки и зрительного нерва. Выделяют два различных клинико-патологических варианта заболевания.

Тип II А включает очаговую окклюзию артерий или вен сетчатки, очаговые повреждения сетчатки, отек диска зрительного нерва, которые могут приводить к неоваскуляризации сетчатки, а иногда и к атрофии зрительного нерва. При офтальмоскопии отмечается окклюзия центральной или боковых ветвей артерии или вены сетчатки, экссудация, отек диска зрительного нерва, цистовидный отек макулы и кровоизлияние в сетчатку. Данный тип ретинопатии может быть отнесен к «фокальной вазоокклюзионной ретинопатии в рамках АФС».

Тип II В представляет собой обширную окклюзию сосудов сетчатки и сосудистой оболочки с нарушением перфузии и развитием диффузной хориоретинальной ишемии, приводящей к тяжелым осложнениям вплоть до экссудативной отслойки сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, неоваскулярной глаукомы. Эта форма, получившая название «диффузной вазоокклюзионной ретинопатии в рамках АФС», может привести к полной слепоте и требует немедленной местной или системной терапии.

Таким образом, для АФС характерна высокая частота васкулопатий глаза, включая хориоретинальные сосуды. При этом тромбозы артериальных и венозных сосудов сетчатки наблюдаются у 33% больных. В связи с этим немаловажным диагностическим мероприятием у больных с наличием АФА является исследование глазного дна, поскольку даже при отсутствии симптомов можно судить о состоянии сосудов мелкого калибра.

Лечение

Терапия при офтальмологических проявлениях АФС основывается на тщательном обследовании больного, включая диагностику проявлений АФС со стороны других органов и систем. По показаниям проводится лечение антикоагулянтами, при явлениях васкулита – иммуносупрессивная терапия.

При воспалительных заболеваниях переднего сегмента глаза или синдроме сухого глаза применяется местное противовоспалительное лечение, холиноблокаторы и лубриканты. При вовлечении в процесс заднего сегмента проводится терапия кортикостероидами или другими иммунодепрессантами, такими как циклофосфамид или азатиоприн, а также антиагрегантная и антикоагулянтная терапия. При необходимости проводится соответствующее хирургическое лечение. В случае вторичного вазоспазма возможно применение блокаторов кальциевых каналов, эндотелина, сернокислого магния, антагонистов глутамата. Рассматривается также возможность применения генной терапии [13,14].

Отологические проявления

Нейросенсорная тугоухость наблюдается при повреждении улитки (внутреннее ухо) или ретрокохлерных ветвей слухового нерва. Она может быть наследственной или приобретенной, иметь медленное или быстрое прогрессирующее течение.

При быстро прогрессирующем течении клиническая картина развивается в период от нескольких недель до нескольких месяцев. Нарушение обычно двустороннее, чаще страдают низкие частоты. Высокая частота поражения отмечается у больных с системными аутоиммунными заболеваниями, чаще у женщин.

Внезапная потеря слуха характеризуется острым началом (до 3 суток) и поражением трех смежных частот выше 30 Дб. Расстройство обычно одностороннее, часто сопровождается звоном или шумом в ушах и головокружением. С одинаковой частотой встречается среди женщин и мужчин.

В большинстве случаев нейросенсорная тугоухость считается идиопатической, однако существует ряд теорий, объясняющих развитие патологии. Причинами могут быть: вирусная инфекция; сосудистые нарушения (от вазоспазма до кровоизлияния); разрыв мембраны внутреннего уха или аутоиммунные заболевания.

Нейросенсорная тугоухость и антифосфолипидные антитела

В 1994 году были обнаружены антикардиолипиновые антитела у 4 из 35 (11%) пациентов с нейросенсорной тугоухостью, что позволило высказать предположение об эффективности антикоагулянтной терапии [43]. Позже

были описаны три пациентки с нейросенсорной тугоухостью и повышенным уровнем АКА: у одной больной были повышены IgM, у двух – IgG изотип АКА. Кортикостероидная терапия оказалась эффективной у первой пациентки, в другом случае слух улучшился после добавления к кортикостероидной терапии препаратов простагландина Е и тиклопидина. Авторы пришли к заключению, что кортикостероиды, препараты простагландина Е и тиклопидин могут быть эффективны в лечении больных с нейросенсорной тугоухостью и циркуляцией АКА [73]. В 1997 г R.Cervera, E.Toubi и др. в течение года наблюдали за состоянием 30 пациентов с циркуляцией АКА: у 27% из них определялись низкие и средние титры АКА IgG и/или IgM, в то время как в контрольной группе антитела не обнаружены ($p < 0,02$) [52]. Также были выявлены антикардиолипидные антитела у 49% больных, страдающих нейросенсорной тугоухостью, и высказано предположение, что антифосфолипидные антитела имеются у всех пациентов с данным заболеванием. R.Asherson с соавт. описали женщину с первичным АФС, у которой в течение длительного времени наблюдалась двусторонняя нейросенсорная тугоухость [25].

Многие авторы рассматривают нейросенсорную тугоухость как симптом, осложняющий течение аутоиммунных заболеваний. В последние десятилетия получены данные, подтверждающие связь между аутоиммунными заболеваниями, циркуляцией АКА и развитием нейросенсорной тугоухости. В 1993 г Y.Hisashi описал случай развития нейросенсорной тугоухости у больной с СКВ и наличием АКА IgG [40]. В другом исследовании эти авторы оценивали частоту развития слуховых и вестибулярных нарушений у 30 пациентов с синдромом Шегрена. Контрольную группу составили 40 здоровых женщин. Нейросенсорная тугоухость обнаружена у 46% пациенток основной группы и лишь у 2,5% в контрольной группе. У 64% больных с синдромом Шегрена выявлена циркуляция АКА, в контрольной группе – лишь у 7%. Таким образом, исследование показало наличие взаимосвязи между циркуляцией АКА и возникновением нейросенсорной тугоухости [65].

Позже были описаны 6 больных с СКВ и повышенным титром АКА и/или положительным ВА, у которых развилась нейросенсорная тугоухость [61]. В другом исследовании описан пациент, у которого нейросенсорная тугоухость явилась первым симптомом СКВ [48].

Описаны АФА-ассоциированные тромбозы при инфекционных заболеваниях. Предполагается наличие связи между инфекционно-обусловленными АФА, тромбозами и развитием нейросенсорной тугоухости.

Имеются данные о тромбоэмболии легочной артерии у больных с синдромом Шегрена во время обострения гриппа, сопровождавшегося повышением титра АФА [71].

Таким образом, учитывая данные литературы, подтверждающие наличие связи между АФА и развитием нейросенсорной тугоухости, рекомендуется определять ВА, АКА и антитела к $\beta 2$ -GPI при обследовании больных с нейросенсорной тугоухостью. Не менее важным остается вопрос о необходимости лечения антикоагулянтами пациентов с нейросенсорной тугоухостью и наличием АФА.

Проявления со стороны органов брюшной полости

Проявления АФС со стороны печени

Синдром Бадда-Киари

Классический синдром Бадда-Киари – это состояние, характеризующееся структурными и функциональными нарушениями печени, обусловленными обструкцией выводящих венозных путей. Механизмы развития синдрома связаны с веноокклюзионными заболеваниями печени и сердечной патологией [10].

Тромботическая окклюзия печеночных вен может сопровождаться тромбозом нижней поллой вены, в основном ее печеночной части. Тромбоз может постепенно трансформироваться в обструктивный процесс, называемый «мембранозной обструкцией нижней поллой вены».

Различают следующие клинические формы синдрома Бадда-Киари:

1. Фульминантная форма встречается у 7% больных. Она сопровождается интенсивными болями в области живота, асцитом, гепатомегалией, энцефалопатией и биохимическими проявлениями тяжелой дисфункции клеток печени. Часто наблюдаются смертельные исходы.

2. При острой форме (28%) отмечаются боли, умеренное увеличение печени и асцит, симптомы энцефалопатии отсутствуют. В большинстве случаев исход благоприятный.

3. Хроническая форма синдрома (65%) характеризуется симптомами портальной гипертензии. При обследовании определяется увеличение размеров печени, дилатация вен передней брюшной стенки при относительно сохранной функции печени. У 20% больных в анамнезе имеется острая форма синдрома, она является наиболее частым проявлением мембранозной обструкции нижней поллой вены.

Первые сообщения о связи синдрома Бадда-Киари с циркуляцией АФА были опубликованы Ромеогоу и соавт. в 1984 году. Авторы представили клинический случай развития тромбоза глубоких вен и эмболии легких у 37-летнего мужчины, имевшего в анамнезе (7 лет назад) синдром Бадда-Киари. При лабораторном исследовании обнаружен ВА, ложнопозитивный тест на сифилис, низкие титры антиядерных антител (1:40), тромбоцитопения и положительная реакция Кумбса. В данном случае диагноз был пересмотрен в пользу первичного АФС [71].

Подобные случаи описаны также другими авторами – у 45 больных с синдромом Бадда-Киари на фоне АФС [42].

Проведено несколько исследований, посвященных связи синдрома Бадда-Киари с другими заболеваниями. Отмечено, что синдром встречается при СКВ, преэклампсии на фоне АФС, язвенном колите, сопровождающимся циркуляцией АФА, при гепатите С. Методы терапии синдрома различны, вплоть до трансплантации печени [76].

В заключение следует добавить, что синдром Бадда-Киари является достаточно редким проявлением АФС, в то же время АФС – нередкая распространенная причина развития этого синдрома.

Веноокклюзионная болезнь печени

Веноокклюзионная болезнь печени представляет собой заболевание, проявляющееся увеличением печени и асцитом, что делает его сходным по клиническим проявлениям с синдромом Бадда-Киари. Причиной болезни является облитерация центральной или поддольных вен, что приводит к застою крови в печени, образованию в ней некрозов и, впоследствии, к фиброзу.

Веноокклюзионная болезнь печени является частым осложнением трансплантации костного мозга. Основными причинами развития осложнения являются повреждение эндотелия предтрансплантационной химио- и радиотерапией и активация системы гемостаза.

Нодулярная регенеративная гиперплазия печени

Нодулярная регенеративная гиперплазия печени – редкое заболевание, характеризующееся трансформацией паренхимы в узлы гиперпластических гепатоцитов без фиброза.

Впервые была описана Ranstrom в 1953 г. как «милиарный гепатоцеллюлярный аденоматоз»; другие синонимы заболевания: нецирротическая портальная гипертензия, диффузная узловатая гиперплазия и нодулярная трансформация печени [42].

В отдельных случаях бывает трудно различить нодулярную регенеративную гиперплазию и цирроз печени. Точный диагноз устанавливают на основании гистологического исследования биоптата. У больных с ревматическими заболеваниями нарушение функции печени зачастую рассматривается как результат длительной лекарственной терапии, поэтому биопсия выполняется редко.

Существует несколько гипотез о возможном патогенезе развития нодулярной регенеративной гиперплазии печени. Некоторые авторы полагают, что ее развитие способствует увеличению кровотока в воротной вене вследствие увеличения кровотока в селезенке. У большинства больных с нодулярной гиперплазией печени имеется спленомегалия. Другие исследователи считают, что основную роль в патогенезе играет повреждение сосудов, аналогичное таковому при ревматоидном васкулите. И, наконец, возможный патогенез связывают с нарушением кровотока в печени, приводящим к ишемии.

Облитерация сосудов может быть обусловлена тромбозом, что наблюдается у больных при АФС-обусловленной коагулопатии. Повреждение сосудов обусловлено повторными тромбоэмболиями ветвей воротной вены, произошедшими из портальной венозной системы или селезенки («портальная» облитерирующая венопатия).

Инфаркт печени

Это наиболее редкое проявление АФС, поскольку печень имеет двойное кровоснабжение. Для дифференциальной диагностики с абсцессом печени, помимо биопсии, используется компьютерная томография.

Описан случай инфаркта печени во время беременности у больной с положительным ВА, высокими титрами антикардиолипидных антител класса IgG и ложноположительной реакцией на сифилис. Также опубликованы дан-

ные о развитии инфаркта печени после родов у больной с СКВ и наличием антикардиолипидных антител [57]. A.Millan-Mon и соавт. описали развитие массивного инфаркта печени в последнем триместре беременности. У пациентки в анамнезе имело место привычное невынашивание беременности и венозный тромбоз на фоне приема оральных контрацептивов. При лабораторном исследовании выявлены тромбоцитопения, положительный ВА и повышение титра антикардиолипидных антител [27]. По данным ретроспективного исследования S.Kaushiks и соавт., при анализе компьютерных томограмм брюшной полости 215 пациентов с АФС у 42 из них обнаружили абдоминальные тромбозы или ишемические проявления; лишь у 1 пациента развился инфаркт печени, что подтверждает редкость данной патологии при АФС [25]. В то же время следует помнить о возможности развития инфаркта печени у беременных с АФС.

Цирроз печени и антифосфолипидные антитела

В 1994 г был зафиксирован первый случай тромбоза перед операцией трансплантации печени у пациента с 30-летним анамнезом криптогенного цирроза. При обследовании выявлен положительный ВА и повышение титра антикардиолипидных антител. В том же году была выявлена тесная взаимосвязь между тяжестью алкогольного цирроза печени и циркуляцией АФА. Установлено повышение титра антифосфолипидных антител у пациентов с гепатитом В и С, хроническим алкогольным поражением печени и криптогенным циррозом печени. Обнаружено также, что уровень АКА, антител к $\beta 2$ -гликопротеину I и ВА у пациентов с алкогольной болезнью печени коррелирует со степенью тяжести поражения [58].

Антифосфолипидные антитела и гепатит С

Начиная с 1990 г, многие исследователи обнаружили связь инфекционных гепатитов с наличием АФА. Было высказано предположение о возможности прямого влияния инфекции на появление антифосфолипидных антител.

Известно, что гепатит С связан с иммунологическими нарушениями, такими как криоглобулинемия и наличие других антител [75]. Долгое время наличие АФА рассматривалось как «эпифеномен» инфекционного процесса, поскольку большинство этих антител являются кофактор-независимыми.

Отсутствие проявлений антифосфолипидного синдрома при наличии АФА было продемонстрировано в исследовании GN.Dalekos и соавт. У пациентов с хроническим гепатитом С был обнаружен повышенный титр АФА, но не было отмечено ни тромбоцитопении, ни случаев тромбоза. Кроме того, у пациентов с АФС не было обнаружено вируса гепатита С.

Наличие повышенного титра антифосфолипидных антител без проявлений АФС были отмечены и в других работах, которые показали, что большая часть циркулирующих при гепатите С антифосфолипидных антител являются кофактор-независимыми и не приводят к клиническим проявлениям синдрома. Титр таких антител коррелирует лишь с активностью процесса и снижается при эффективном лечении гепатита [14].

Инфаркт кишечника представляет собой редко встречающееся проявление АФС. К его развитию может привести тромбоз мезентериальных сосудов. Пациенты жалуются на острую боль, чувство распираания в животе («острый живот»). Впоследствии может развиваться перитонит. Диагноз ставится на основании данных ангиографии, но чаще во время лапароскопии. Окклюзия мезентериальных вен может сочетаться с окклюзией артерий.

Инфаркт селезенки, ассоциированный с наличием антифосфолипидных антител, описан у нескольких пациентов с СКВ и без нее. Он редко встречается изолированно, обычно имеется и окклюзия других сосудов брюшной полости, в частности, мезентериальных или почечных. Инфаркт селезенки описан у больных с катастрофической формой АФС.

Атрофия селезенки – редкое осложнение СКВ, описано также у пациента с АФС. Предполагается, что причиной атрофии может быть тромбоз сосудов селезенки вследствие коагулопатии.

Панкреатит встречается у 4–8% больных с СКВ. Описаны случаи панкреатита у больных с циркуляцией АФА и развитием ДВС-синдрома. При последнем нередко наблюдается микротромбирование поджелудочной железы [74].

Осложнения беременности, обусловленные антифосфолипидными антителами

Наиболее характерным проявлением АФС является акушерская патология: привычное невынашивание беременности, неудачи ЭКО, гестозы, включая преэклампсию и эклампсию, плацентарная недостаточность, задержка

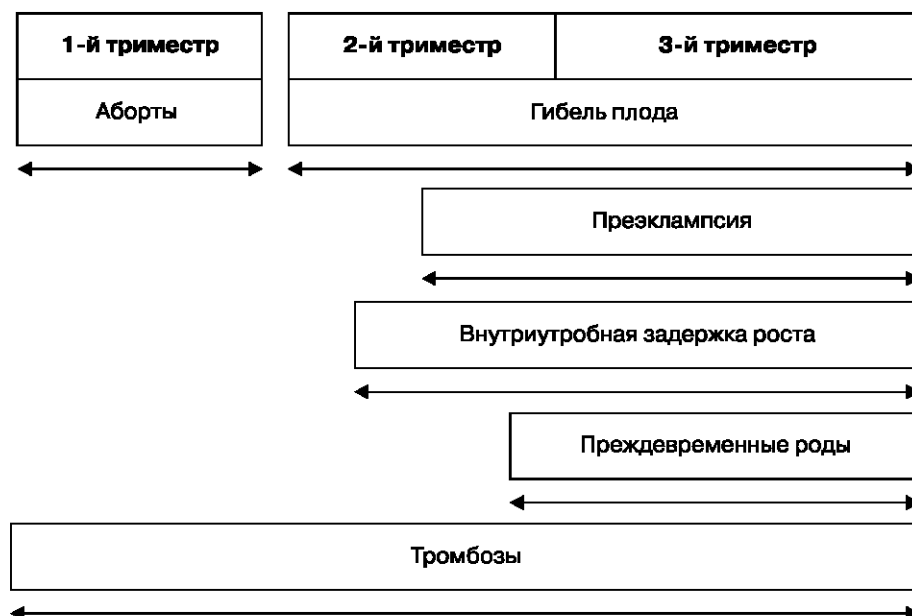


Рис. 3. Осложнения беременности, обусловленные АФА.

внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (рис. 3).

Привычное невынашивание беременности и другие формы репродуктивных потерь все еще остаются одной из наиболее актуальных и распространенных проблем в современном акушерстве. Хотя уже известно множество возможных причин привычного невынашивания, таких как хромосомные дефекты, анатомические дефекты матки, эндокринные и аутоиммунные нарушения, в большинстве случаев причина остается неясной. Тем не менее, не вызывает сомнений тот факт, что успешные исходы беременности во многом зависят от развития адекватного плацентарного кровотока [12]. Исходя из этого, нарушения в системе гемостаза тромбофилической направленности, как локальные (на уровне плаценты), так и системные (в организме матери и/или плода) представляются возможным патогенетическим механизмом многих акушерских осложнений, в том числе репродуктивных потерь [11].

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:

- один или более самопроизвольных выкидышей при 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 презембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

В настоящее время потеря плода рассматривается как специфический маркер АФС. Прерывание беременности может иметь место в любые сроки, и выкидыш зачастую остается единственным симптомом у больных с первичным АФС.

Спорным вопросом остается тип потери беременности, более характерный для антифосфолипидного синдрома. Ретроспективное исследование группы из 366 женщин с двумя и более потерями плода в анамнезе, сравнивая тип потери плода у женщин с АФА и без них. У 79 женщин были выявлены АФА. Количество выкидышей было приблизительно одинаковым в обеих группах (>80%). Однако у больных с циркуляцией АФА в 50% случаев предыдущие беременности завершились гибелью плода, в то время как у женщин без АФА – только в 25% [49].

Антифосфолипидные антитела и бесплодие

Данные большинства исследований свидетельствуют о том, что для АФС характерен любой тип синдрома потери плода, включая *предымплантационные потери*.

В последние годы опубликовано большое число работ, касающихся связи АФА не только с потерей плода, но и с *бесплодием, и неудачами ЭКО*.

Многие исследователи рекомендуют всем женщинам с бесплодием в анамнезе, которым проводится ЭКО-программа, обязательное исследование на наличие АФА. Доказано, что нарушение имплантации эмбриона и синдром потери плода могут иметь общие патофизиологические механизмы. В исследовании с участием женщин, у которых были использованы вспомогательные репродуктивные технологии, выявлена связь между нарушением имплантации эмбриона и материнской тромбофилией, что указывает на возможности терапии низкомолекулярным гепарином пациенток с тромбофилией после применения вспомогательных репродуктивных технологий [13, 41, 44, 46].

Осложнения беременности

АФС ассоциируется с большим количеством акушерских осложнений, включая преэклампсию, задержку внутриутробного развития плода, фетоплацентарную недостаточность. Частота этих осложнений, по данным литературы, значительно различается в зависимости от выборки пациенток для исследования и характера проводимой терапии.

В настоящее время имеются данные о роли АФС в патогенезе гестоза. Частота его в общей популяции колеблется от 2 до 10%. У беременных с АФС она выше (17–50%) [17,19].

По другим данным, АФА выявлены у 16% пациенток с тяжелым гестозом в сроки до 34 недель беременности [63]. J.Moodley и соавт. обнаружили циркуляцию АФА в 11,7% случаев у беременных с тяжелым гестозом, развившимся до 30 нед. беременности [35]. Некоторые исследователи не обнаружили связи между ранним началом этого осложнения и циркуляцией АФА. В двух проспективных исследованиях, включающих по 1000 женщин, повышение титра АФА установлено у 10% пациенток с гестозом [26, 29]. В другом исследовании (n=389) оказалось, что АФА ассоциируются скорее с потерей плода, чем с развитием преэклампсии или других акушерских осложнений [61].

Связь между АФС и гестозом была доказана двумя многоцентровыми проспективными исследованиями, проведенными в США у беременных, произвольно выбранных для обследования. Результаты наблюдений подтверждают наличие прямой связи между развитием тяжелого гестоза и появлением его симптомов в сроке до 34 нед. беременности при АФС. В исследовании американских клиницистов была отмечена необычно высокая частота развития преэклампсии и преждевременных родов у беременных с повышенным уровнем антифосфолипидных антител. К сожалению, частота преэклампсии не уменьшалась после лечения. Развитие преэклампсии отмечалось у 18–48% беременных с выраженным антифосфолипидным синдромом и высоким уровнем АФА и в 10% случаев у беременных со средним титром IgG и/или IgM антифосфолипидных антител и без циркуляции ВА [16].

Согласно современным представлениям одним из основных звеньев патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция, причиной которой может быть АФС. Осложнение развивается с формированием плаценты и исчезает после родоразрешения, что указывает на важную роль плаценты в патогенезе данного заболевания. Как уже указывалось, на ранних стадиях физиоло-

гически протекающей беременности происходит инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии. При этом происходит деструкция эластической, мышечной и нервной тканей меди, что обеспечивает глубокую инвазию трофобласта и максимальную дилатацию спиральных артерий.

У женщин с АФА этот процесс может нарушаться, что приводит к недостаточной инвазии цитотрофобласта, ограничивающейся лишь децидуальным отрезком спиральных артерий. Адренергическая иннервация сосудов также остаётся интактной. Такое ремоделирование спиральных артерий не способно обеспечить адекватное кровоснабжение плода, что приводит к задержке его развития — одному из частых симптомов преэклампсии. В дополнение к этому ишемия плаценты запускает каскад патологических реакций, приводящих к развитию преэклампсии. При гестозе обнаружена повышенная чувствительность сосудов к вазопрессорам, которая также может быть следствием эндотелиальной дисфункции [49].

Фетоплацентарная недостаточность, проявляющаяся внутриутробной задержкой развития плода (ВЗРП) и его дистрессом, также является частым акушерским проявлением АФС. Частота фетоплацентарной недостаточности у пациенток с АФА, по данным различных исследователей, встречается в 12,8–30% случаев. Существуют разногласия по поводу необходимости проведения исследований на наличие АФА при ВЗРП. По данным Yasuda и соавт., ВЗРП выявлена у 12% женщин с циркуляцией АФА и лишь у 2% беременных без АФА. С другой стороны, N.A. Patisson и др. не обнаружили статистически значимой связи между ВЗРП и циркуляцией АФА.

У беременных с АФС часто имеют место преждевременные роды. Преждевременные роды отмечены у 21,45% беременных с АФС. В большинстве случаев, они были индуцированными в связи с развитием преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности или ВЗРП [23].

Беременность значительно повышает риск развития тромбозов у пациенток с АФС. Почти 6% женщин с АФС перенесли тромбоз во время беременности. Риск их развития меньше у пациенток с низким титром АКА или отрицательным ВА. Кроме того, риск развития тромбозов снижается при использовании антикоагулянтов во время беременности, в связи с чем большинство исследователей рекомендуют профилактическое назначение антикоагулянтов у беременных с АФС.

Синдром системного воспалительного ответа у плода и АФС

Определенную роль в формировании системного воспалительного ответа у плода играют аутоиммунная патология, в том числе АФС и нарушения гемостаза. G.A. Dekker и соавт. обнаружена связь между возникновением патологии новорожденных и генетических форм тромбофилии [47].

Патогенез акушерских проблем АФС

Главной мишенью АФА во время беременности является плацента. Синдром потери плода, ВЗРП и преэклампсия являются следствием нарушения ее функции. Маточно-плацентарную недостаточность часто относят к васкуло-

патии терминальных спиральных артерий, кровоснабжающих межворсинчатое пространство.

Основными гистологическими проявлениями АФС являются инфаркты плаценты и тромбоз сосудов. В некоторых случаях в участке инфаркта наблюдается закупорка ворсин, кровоизлияние и ранний некроз трофобласта. Кроме инфаркта плаценты и тромбозов, отмечается отложение фибрина вокруг ворсин и атероз децидуальных сосудов, указывающие на артериальную васкулопатию. Однако все эти проявления вторичны по отношению к ишемическим и гипоксическим изменениям, обусловлены тромбозом/децидуальной васкулопатией, не специфичны для АФС и не всегда коррелируют с исходом для плода. Более того, гистологическое исследование не позволяет провести различия между проявлениями, характерными для АФС и гестоза. Большое значение для дифференциальной диагностики имеют гистохимические методы, обнаруживающие повышенное отложение ламинина и коллагена в плаценте у беременных с АФС [50].

Механизмы возникновения указанных выше изменений, обусловленных действием антифосфолипидных антител, недостаточно ясны. Предложено несколько гипотез, объясняющих механизм действия АФА. Самая ранняя придает основное значение нарушению эйкозаноидного баланса, вызванного АФА. Другая гипотеза рассматривает подавление эндотелиально-клеточной продукции простагландина PGI₂ и увеличение продукции ТХА₂ в плазме АФА-позитивных пациенток.

Другой возможный механизм тромбозов при АФС – это наличие перекрестной реактивности между АФА и гликозаминогликанами, гепариноподобными субстанциями с нетромботическими свойствами сосудистого эндотелия. Подавление их функции антифосфолипидными антителами может частично объяснить механизм тромбозов при АФС. В одной из работ было показано, что АФА ингибируют гепарин-зависимую активацию антитромбоина III почти на 80%.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что АФА могут влиять на функционирование естественных ингибиторов коагуляции, таких как плацентарный антикоагулянтный протеин (РАР) и другие. РАР – это группа 4-х кальцийзависимых фосфолипид-связанных протеинов, которые подавляют фосфолипид-зависимые этапы свертывания, делая фосфолипиды недоступными для факторов свертывания. Основным компонентом семейства РАР является РАР-1, называемый также аннексином V. Он активно экспрессируется в плаценте на апикальной мембране синцитиотрофобласта. Протеин обладает мощными антикоагулянтными свойствами, которые обусловлены его кристаллизацией в плоский щит, покрывающий поверхность фосфолипидов, блокируя тем самым их способность быть платформой для коагуляционных реакций энзимных комплексов. Повреждение этого антикоагулянтного щита может провоцировать коагуляцию в межворсинчатом пространстве плаценты и быть причиной привычных самопроизвольных аборт [37].

Аннексин V выделяется синцитиотрофобластом плаценты с 7 недель беременности и до родов. Протеин в большом количестве локализуется на апикальной мембране синцитиотрофобласта. Его мощная антикоагулянтная ак-

тивность обусловлена его формированием в высоко упорядоченные плоские кристаллические структуры над поверхностью фосфолипидов, которые блокируют любую возможность осуществления фосфолипидзависимых коагуляционных реакций. Отделение протеина с поверхности трофобласта повышает число коагуляционных реакций. Анатомическое расположение аннексина V на границе с материнской кровью в плаценте – это идеальное размещение протеина, позволяющее сохранять кровоток в межворсинчатом пространстве. Введение беременным мышам антител к аннексину A5 приводит к инфаркту плаценты и потере плода, что подтверждает биологическую роль протеина в поддержании целостности плаценты [43].

Возможно, синдром потери плода является следствием повреждения антифосфолипидными антителами связи аннексина V с синцитиотрофобластом. Это оказывает влияние на коагуляционные реакции в плаценте, провоцируя образование сгустков в межворсинчатом пространстве, уменьшается поступление питательных веществ и кислорода плоду, вызывая тем самым осложнения беременности при АФС.

В случае потери плода при АФС частыми находками являются сужение спиральных артериол, утолщение интимы сосудов, острый атероз и фибриноидный некроз. Кроме этого, обнаруживаются обширный некроз, инфаркт и тромбоз. Многие из этих повреждений подобны тем, что находят при ВЗРП. Антитела к аннексину V сами по себе могут нарушать функцию плаценты. Установлено, что антитела к аннексину V значительно повышены у женщин с привычными самопроизвольными выкидышами и неудачами имплантации плодного яйца при ЭКО. Возможно также, что снижение экспрессии аннексина V является следствием уменьшения оксигенации трофобласта.

Уменьшение аннексина V на поверхности трофобласта является тромбогенным механизмом акушерских осложнений при АФС. Было показано, что у пациенток с СПП и АФС снижено содержание аннексина V на поверхности плацентарных ворсин. Более того, продемонстрировано, что АФА IgG у беременных с АФС уменьшают количество аннексина V на клетках трофобласта и на апикальной поверхности плацентарных ворсин. Сниженная экспрессия аннексина V на клетках культивированного трофобласта усиливает коагуляционные реакции, предрасполагая тем самым к повышению свертывания в межворсинчатом пространстве и последующим осложнениям.

Введение антител к аннексину V мышам приводит к инфаркту плаценты и потере плода. Существуют весьма противоречивые мнения по поводу связи антител к аннексину V с синдромом потери плода у человека. Антианнексиновые антитела были обнаружены в плазме крови пациенток с привычной потерей плода и гестозом. Они чаще выявляются у пациенток с привычным невынашиванием и неудачами ЭКО. Более высокий титр антианнексиновых антител IgG обнаружен у АФА-позитивных пациенток с повторными выкидышами в анамнезе по сравнению с АФА-негативными пациентками [49]. Тем не менее, в подобном же ретроспективном исследовании не было обнаружено разницы в содержании антител к аннексину V IgG/ IgA в контрольной и исследуемой группах [26]. В другой работе проведено обследование 1000 пациенток – с

первым выкидышем в анамнезе и пациентки контрольной группы, обнаружена связь потери плода с высоким уровнем антител к аннексину V класса IgG [30]. Данные исследований в подобных группах пациенток также свидетельствуют о связи потери плода с антителами к аннексину V. Результаты 20-летнего исследования группы из 1500 пар доказывают, что антианнексиновые антитела являются более распространенным фактором, ассоциированным с СПП, чем все другие антитела [63].

Исследования *in vitro* показывают, что введение антител к аннексину V вызывает апоптоз клеток трофобласта и существенно снижает секрецию гонадотропина. Эти данные представляют собой потенциальный патогенетический механизм, с помощью которого антитела к аннексину V вызывают дефекты плацентации. Хотя данные многих исследований носят противоречивый характер, все же имеется больше доказательств того, что антитела к аннексину V вызывают нарушения в развитии и функционировании плаценты.

Таким образом, АФА-опосредованное повреждение кристаллизации аннексина V является причиной развития синдрома потери плода при АФС. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение роли аннексина V в физиологии плаценты и в развитии ее нарушений.

1.4. Классификация типов тромбозов у больных с АФС и противотромботическая терапия

АФС ассоциируется с различными венозными и артериальными тромбозами, а также тромбоэмболическими осложнениями. К ним относятся ТГВ верхних и нижних конечностей, ТЭЛА, тромбозы внутричерепных вен, верхней и нижней полых вен, печеночной вены (синдром Бадда-Киари), почечной и ретинальной вен. Артериальные тромбозы, чаще связанные с АКА, локализуются в коронарных, сонных, церебральных, ретинальных, подключичных и/или аксиллярных артериях (синдром дуги аорты), а также в мезентериальной артерии, периферических артериях конечностей, в проксимальном и дистальном участках аорты.

Таблица 15. Классификация типов тромбозов

- Тип 1 – тромбозы глубоких вен верхних и нижних конечностей, нижней полых вены, печеночных и почечных вен и/или легочная эмболия.
- Тип 2 – артериальные тромбозы, в том числе коронарных артерий, периферических артерий и аорты.
- Тип 3 – ретинальные и церебральные сосудистые тромбозы.
- Тип 4 – сочетание вышеуказанных форм.
- Тип 5 – АФА с повторяющимся невынашиванием беременности. Самопроизвольные аборт чаще в первом триместре. Плацентарный васкулит или сосудистый тромбоз может иметь место в сочетании с тромбоцитопенией у матери.
- Тип 6 – циркуляция АФА без клинических манифестаций.

Учитывая многообразие клинических проявлений АФС, обусловленных артериальными и венозными тромбозами, в свое время встал вопрос об их классификации, которая и была разработана R.L. Bick в 1997 г. (табл. 15) [39].

Классификация типов тромбозов имеет большое значение для выбора терапии.

R.Bick. и соавт. предложили терапевтический режим при тромботическом синдроме, связанном с АФС, для каждого типа тромбоза (табл. 16)[29].

Таблица 16. Терапевтический режим при тромботическом синдроме, связанном с АФС

<ul style="list-style-type: none"> • Тип 1 – лечение в острую фазу гепарином/НМГ, далее длительное применение свиного гепарина/НМГ подкожно. • Тип 2 – лечение в острую фазу гепарином/НМГ, далее длительное применение свиного гепарина/НМГ подкожно. • Тип 3 – <i>цереброваскулярный</i>. <p>Длительная антиагрегантная терапия (аспирин/пентоксифиллин) + длительное применение свиного гепарина/НМГ.</p> <p><i>Ретинопатический.</i></p> <p>Пентоксифиллин; в ряде случаев при недостаточности такой терапии добавляют длительно п/к свиной гепарин/НМГ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тип 4 – терапия зависит от типа (ов) и места тромбозов (см. выше). • Тип 5 (синдром потери плода) – аспирин в низких дозах (75–81мг) до зачатия и добавление свиного гепарина в фиксированной низкой дозе по 5000 ЕД каждые 12 ч п/к после зачатия. • Тип 6 – четкие показания к антитромботической терапии отсутствуют.
--

Таким образом, очевидно, что больные с АФА и тромботическим синдромом требуют длительной противотромботической терапии. Терапия должна прекращаться, если АФА постоянно отсутствуют на протяжении 6 мес. Тем не менее, по истечении этого срока, еще раз оценивается риск развития возвратных тромбозов и риск продолжения антитромботической терапии (остеопороз, алоpecia, аллергические реакции, доброкачественная трансаминаземия, доброкачественная эозинофилия). Особо следует контролировать количество тромбоцитов при назначении гепарина во избежание развития тяжелейшего ятрогенного тромбоза – гепарин-индуцированного тромбоза и тромбоцитопении. В большинстве случаев больным по окончании лечения гепарином/НМГ рекомендуется длительное применение аспирина в малых дозах (75–81 мг/сут.).

1.5. Патогенез тромбозов при АФС

Патогенез тромбозов при АФС еще недостаточно изучен, поскольку АФА сами по себе столь гетерогенны, что механизмы их участия в патогенезе тромбофилического состояния могут быть различными. Несмотря на многообразие механизмов патологических эффектов АФА, в настоящее время не вызывает сомнений, что АФА нарушают гемостатический баланс в организме между факторами свертывания, фибринолитической системой, тромбоцитами и

эндотелием в такой степени, что существенно снижаются естественные антиагрегантный и антикоагулянтный потенциалы организма. Это в свою очередь создает условия для развития тромбофилического состояния и венозных и/или артериальных тромбозов. Помимо тромботического эффекта большую роль в патогенезе синдрома играют нетромботические эффекты антифосфолипидных антител [44, 58].

Антифосфолипидные антитела, к которым относят так называемые антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт, представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA), связывающих фосфолипид-протеиновые комплексы. К аутоиммунным АФА относят:

а) первичные – в отсутствии системной красной волчанки и других заболеваний;

б) вторичные – при наличии СКВ и других заболеваний соединительной ткани;

в) обусловленные лекарственными средствами (амоксициллин, фенитоин, фанзидар, хинидин, хинин, гидралазин, прокаинамид, фенотиазин, α -интерферон).

К аллоиммунным относят АФА при наличии вирусной, бактериальной, протозоальной, грибковой, чаще смешанной инфекции, а также злокачественных новообразований (лейкемии, лимфопролиферативных процессов, эпителиальных опухолей).

Помимо АКА и ВА в настоящее время известны и другие АФА (табл. 17).

Таблица 17. Виды АФА

1. Волчаночные антикоагулянты
2. Антикардиолипины
3. Реагины
4. Антитела к анионным фосфолипидам:
антифосфатидилсерин,
антитела к фосфатидной кислоте,
антифосфатидилинозитол,
антифосфатидилглицерол
5. Антитела к нейтральным фосфолипидам:
антифосфатидилэтанолламин

Из всего многообразия АФА описываются специфичные антитела для отдельных фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, фосфатидилинозитол, относящихся к группе анионных фосфолипидов. Описаны антитела и к нейтральным фосфолипидам, в частности, к фосфатидилэтанолламину.

При использовании высокочувствительных тестов наличие антител к указанным выше фосфолипидам выявляются у значительной части здоровых людей. Можно предположить, что наличие АФА является универсальным от-

ветом 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.

In vitro АФА способны подавлять фосфолипидзависимые коагуляционные реакции (например, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, время свертывания с использованием яда гадюки Рассела и др.), что послужило обоснованием появления термина «волчаночный антикоагулянт», хотя при этом имеет место не геморрагическая тенденция, а тромбофилическая.

АФА не направлены против какого-либо специфического фактора свертывания крови; более того, они проявляют себя, как направленные на определенные эпитопы, которые к настоящему моменту изучены недостаточно.

АФА характеризуются высокой иммунохимической специфичностью. Это можно в первую очередь связать с существованием нескольких классов фосфолипидов, характеризующихся структурной и иммуногенной неоднородностью.

Известно, что мембраны клеток состоят из фосфолипидов двух типов – фосфоглицеридов и сфингофосфолипидов. Последние, в основном, представлены в нервной ткани, особенно в белом веществе, хотя почти все ткани человека содержат некоторое их количество.

Фосфоглицериды являются основным составным компонентом клеточных мембран. Они в значительной концентрации определяются в железистых тканях, плазме крови, желточном мешке и др. тканях, и составляют до 40% липидов мембран эритроцитов и более 95% липидов внутренней мембраны митохондрий.

Фосфоглицериды являются производными фосфатидной кислоты: в их состав входит глицерин, жирные кислоты, фосфорная кислота и обычно азотсодержащие соединения.

Для всех фосфоглицеридов характерна резкая гидрофобность одной части их молекулы и гидрофильность – другой, что позволяет им находиться на грани раздела водной и неводной фаз. Кроме того, фосфоглицериды обладают наиболее выраженной полярностью (амфотеричны) из всех липидов, т.е. они одновременно несут и положительно и отрицательно заряженные группы. Существует несколько подклассов фосфоглицеридов.

Чаще всего в организме животных и высших растений встречаются «нейтральные фосфолипиды» – фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин.

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

Фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол 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 распространен менее широко, но именно ему отводится одна из основных ролей в реализации патологического аутоиммунитета при АФС. ФС располагается во внутреннем слое плазматической мембраны клетки. Такое расположение обеспечивается ферментом аминокислот-фосфолипид-трансферазой (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, что позволяет макрофагам распознать их и фагоцитировать. Лимфоциты и другие клетки, подвергающиеся апоптозу, также экстернализируют ФС, которые являются опознавательным местом при удалении клеток. На миобластах при формировании миотубул увеличивается количество ФС на поверхности. Этот процесс предшествует межклеточному слиянию миобластов. Тромбоциты при активации экспонируют ФС, создавая матрицу для активизации протромбиназы и реакций свертывания. Во всех случаях ФС экспонируются на поверхности клеточных мембран клеток, которые подлежат разрушению, либо реинтернализация происходит очень быстро.

С использованием моноклональных антител к ФЛ было показано, что трофобласт при дифференциации и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс также экспонирует ФС. Так как слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность, клетки трофобласта, возможно, являются единственными клетками в организме человека, столь длительно экспонирующими на своей поверхности отрицательно заряженные ФЛ.

В 90-е годы благодаря многочисленным исследованиям в данной области было показано, что причиной тромбозов при АФС является *не прямое взаимодействие АФА с отрицательно заряженными или нейтральными фосфолипидами, как считалось ранее, а белок-опосредованное*. В качестве таких белков-кофакторов чаще всего выступают белок плазмы крови $\beta 2$ -гликопротеин I, или иначе, аполипопротеин H, который, связываясь с фосфолипидами, образует истинный антиген для АФА, а также протромбин [9, 29].

Кроме $\beta 2$ -GPI и протромбина имеется еще множество белков-кофакторов, являющихся мишенью для АФА (табл. 18).

В связи с этим появились и изменения в общей терминологии антифосфолипидных антител: антифосфолипидные антитела IgG, IgM, IgA в настоящее время определены как антитела против протеинов, таких как протромбин или $\beta 2$ -GPI, которые связаны с фосфолипидами (антифосфолипид-протеиновые антитела или антитела к фосфолипид-связанным протеинам плазмы).

АФА часто описываются как волчаночные антикоагулянты или антикардиолипиновые антитела в зависимости от метода исследования, который обнаруживает АФА. Так, выявление ВА связано со свойством АФА удлинять фосфолипид-зависимые коагуляционные тесты, как АЧТВ и др. (см. ниже). При этом в качестве кофакторов выступают протромбин или $\beta 2$ -GPI.

Таблица 18. Антигенные мишени для антифосфолипидных антител:
фосфолипид-связывающие протеины

Основные антигены	Другие антигены
<ul style="list-style-type: none"> • $\beta 2$-GP I • Протромбин 	<ul style="list-style-type: none"> • Протеин C • Протеин S • Тканевой активатор плазминогена • Аннексины • Тромбомодулин • Окисленные липопротеины низкой плотности • Фактор XII • Фактор X • Фактор XI • Фактор VII/VIIa • Прекалликреин • Высоко- и низкомолекулярный кининоген • H и C4b компоненты комплемента • Эндотелиальный рецептор протеина C (EPCR)

В ряде случаев возможно и прямое взаимодействие АФА с фосфолипидами, что чаще имеет место при инфекции. При этом АФА представлены IgM. Долгое время считалось, что АФА в основном направлены против отрицательно заряженных (анионных) фосфолипидов. Однако уже обнаружены АФА к нейтральному фосфолипиду – фосфатидилэтаноламину, который в отличие от анионных фосфолипидов, расположенных на внутренней поверхности плазматической мембраны, представлен на наружной ее поверхности. Для связывания АФА с фосфатидилэтаноламином необходимо превращение нормальной двухслойной структуры фосфолипида в гексагональную (рис. 4) и наличие протеинов-кофакторов, таких как высоко- или низкомолекулярный кининогены, а в некоторых случаях – прекалликреин и фактор XI [12, 20].

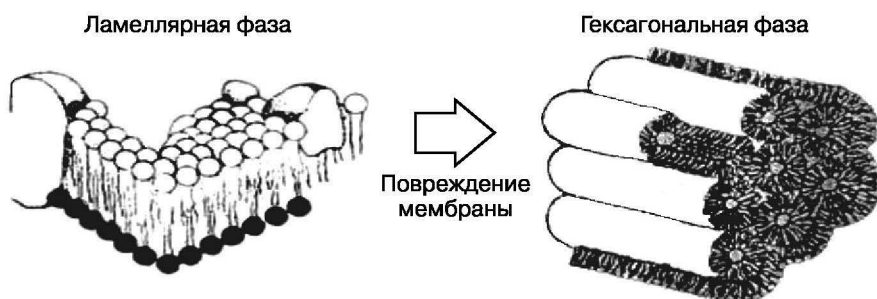


Рис. 4. Переход ламеллярных фосфолипидов в гексагональную фазу.

Волчаночный антикоагулянт

В 1972 году S. Feinstein и R. Rapaport предложили термин «волчаночный антикоагулянт» для обозначения неспецифического циркулирующего в плазме крови ингибитора коагуляции, не связанного с тенденцией к кровотечению и впервые обнаруженного у больных с СКВ. Тромбозы происходили у этих больных, несмотря на то, что данные тестов *in vitro* свидетельствовали о гипокоагуляции. Гипотеза, что ингибитор коагуляции направлен против фосфолипидов подтверждалось тем, что ингибирующее влияние уменьшалось после предварительной инкубации с фосфолипидами и увеличивалось при разведении фосфолипидов. В дальнейшем стало понятно, что термин «волчаночный антикоагулянт» далеко не точно отражает обнаруженное явление: феномен ВА был выявлен не только у пациентов с СКВ, но и у, казалось бы, здоровых людей и у больных с тромбозами и акушерскими осложнениями. Впервые связь между ВА и тромботическими осложнениями была описана M. Bowie в 1963 году, а в 1973 году S. Nilsson описал больную с ВА, у которой произошла антенатальная гибель плода во втором и третьем триместрах беременности [4].

С современных позиций феномен ВА определяется как циркуляция антител, ингибирующих фосфолипид-зависимые процессы коагуляции *in vitro* при отсутствии специфических ингибиторов факторов свертывания крови. Он рассматривается как один из наиболее важных патогенетических факторов тромбозов и акушерских осложнений. При наличии ВА риск тромбоэмболических осложнений возрастает в 4–16 раз. В общей популяции феномен ВА выявляется в 3–4% случаев, у больных с СКВ – в 10–50% в зависимости от метода определения.

В основе феномена ВА лежит циркуляция антител к $\beta 2$ -GPI классов IgG или IgM и антипротромбиновых антител. Антитела, связываясь с антифосфолипидными поверхностями, препятствуют взаимодействию фосфолипидов с факторами коагуляции, что приводит к нарушению формирования протромбиназного комплекса и образования тромбина. В результате *in vitro* наблюдается удлинение свертывания крови (удлинение АЧТВ, времени с разведенным ядом гадюки Рассела). Тем не менее, *in vivo* наблюдается не склонность к кровотечениям, а наоборот, развитие протромботического состояния. Механизм развития акушерских и тромботических осложнений у пациентов с ВА до конца не ясен. Предполагается, что антифосфолипидные антитела являются причиной развития резистентности к активированному протеину С, подавляют активность протеинов С и S, связывают необходимый для активации протеина С тромбомодулин, нарушают функцию ингибитора тканевого фактора TFPI (рис. 5). Все это приводит к нарушению функции естественных антикоагулянтов и смещению равновесия в системе гемостаза в сторону протромботического состояния. Кроме того, $\beta 2$ -GPI может обладать защитной функцией, препятствуя активации коагуляционного пути и тромбоцитов, активируя липопротеинлипазу, блокируя процессы апоптоза вследствие связывания с фосфатидилхолином на поверхности клеток. Эти механизмы могут нарушаться при появлении антител к $\beta 2$ -GPI. В то

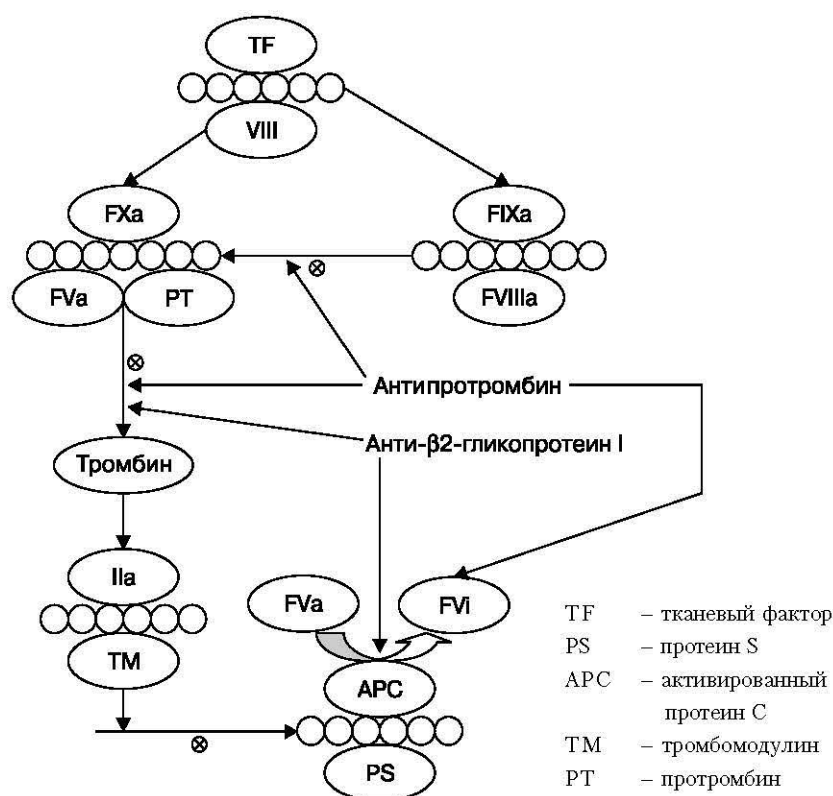


Рис. 5. Антитела к протромбину и $\beta 2$ -гликопротеину I нарушают формирование протромбиназного комплекса. Этот механизм лежит в основе феномена волчаночного антикоагулянта. Антитифосфолипидные антитела обуславливают формирование резистентности к активированному протеину С (APC) за счет нескольких механизмов: нарушения образования тромбина – активатора протеина С (тромбиновый парадокс), инактивации протеинов С и S, нарушения функции тромбомодулина (антитела к тромбомодулину), нарушения сборки APC на анионной фосфолипидной поверхности.

же время защитный противотромботический эффект $\beta 2$ -GPI в отношении развития тромбоэмболических осложнений все еще является спорным вопросом. Так, при врожденном дефиците $\beta 2$ -GPI увеличения склонности к развитию тромбозов выявлено не было.

Важно отметить, что в ряде случаев циркуляция анти- $\beta 2$ -GPI связана с феноменом ВА и строго коррелирует с развитием тромбоэмболических осложнений, в то же время выявлены анти- $\beta 2$ -GPI, которые, вероятно не обладают патогенными свойствами. Поэтому при диагностике АФС крайне важным является определение не только ВА, но и антител к кардиолипинам и анти- $\beta 2$ -GPI. Еще раз подчеркнем, что тест АЧТВ не пригоден для определения феномена ВА. На сегодняшний день, согласно последним рекомендациям по диагностике АФС, лучшим методом для выявления ВА является тест с разведенным ядом гадюки Рассела (dRVVT).

β2-Гликопротеин I и антитела к нему

β2-GPI впервые был описан в 1961 г D.Schultze. При изучении его физиологической роли была обнаружена способность гликопротеина связываться с отрицательно заряженными участками макромолекул: липопротеинов, тромбоцитов, митохондрий, гепарина (или гепаран-сульфата). Как известно, отрицательно заряженные макромолекулы способны запускать внутренний путь свёртывания крови, в связи с чем было высказано предположение о роли β2-GPI как физиологического нейтрализатора коагуляции [29]. Кроме того, β2-GPI ингибирует АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. Позже было обнаружено, что β2-GPI является составной частью хиломикронов, липопротеинов очень низкой и высокой плотности, обнаружена его роль в метаболизме липидов (активация липопротеин-липазы). В 1968 г были описаны случаи недостаточности β2-GPI, которые никак не проявлялись клинически. Таким образом, биологическая роль данного плазменного протеина оставалась чётко не выясненной. С 1990 г в связи с открытием β2-GPI, как кофактора для АФА, он вновь стал активно изучаться [50, 56].

В настоящее время известно, что молекулярная масса β2-GPI равна 50 кДа, он состоит из 326 аминокислотных остатков, концентрация в плазме крови варьирует от 10 до 300 мг/мл.

В 1990 г М.С. Neil и соавт. M.Galli et al. сообщили, что очищенные антитела с антикардиолипидной активностью связываются с фосфатидилсерином или кардиолипином, а также с липосомами, содержащими эти фосфолипиды, только в присутствии плазменного кофактора, который и был идентифицирован как β2-GPI. Характерно, что у больных сифилисом кофактор для связывания АФА с этими фосфолипидами не требовался.

К.Hunt и соавт. идентифицировали С-концевой участок молекулы β2-GPI как имеющий значение для связывания липидов и, следовательно, для кофакторной активности. Участок расположен в пятом домене молекулы β2-GPI и состоит из 14 положительно заряженных аминокислот. Гликопротеин содержит 5 повторяющихся участков («суши» – доменов) примерно из 60 аминокислот; липидная связь зависит от интактного участка, включающего Lys317 и Thr318. Cys281 – Cys288 играет решающую роль при связывании с фосфолипидом. Недавно было обнаружено, что помимо домена 5, который отвечает за связывание с фосфолипидами, в 4 домене молекулы β2-GPI имеется иная новая группа антигенных структур, распознаваемая анти-β2-GPI-антителами. Согласно экспериментальным данным, домен 5 взаимодействует с доменом 4 посредством специфических электростатических связей, которые необходимы для экспрессии группы «критических» эпитопов в домене 4. «Критический» эпитоп, вероятно, гетерогенен: существует, по меньшей мере, 2 типа антител к этому эпитопу (имеет место почти у 80% больных с АФС). Этот эпитоп может соседствовать с доменом 5 и быть «скрытым». Лишь электростатическое взаимодействие между 4 и 5 доменами может регулировать появление обоих типов эпитопов, закрыто локализованных в домене 4. Существование такого «чувствительного» к антителам региона, имеющего не-

сколько эпитопов, возможно, обуславливает «запуск» интрамолекулярного эпитопа при инициации единичного эпитопа на молекуле $\beta 2$ -GPI. Хотя клиническая манифестация в виде тромбозов вен или артерий, обусловленная анти- $\beta 2$ -GPI-антителами ничем не отличается, тем не менее, она может зависеть от запускающего эпитопа и специфичности анти- $\beta 2$ -GPI-антител. В свою очередь, выявление запускающего эпитопа является ключом к адекватной антиген-направленной терапии. *In vitro* $\beta 2$ -GPI связывает анионные фосфолипиды и может ингибировать некоторые фосфолипид-зависимые коагуляционные реакции. Из-за фосфолипид-связывающих свойств предполагается, что $\beta 2$ -GPI может выступать в роли физиологического антикоагулянта. Однако два важных наблюдения оспаривают эту гипотезу. Так, связывание $\beta 2$ -GPI с мембраной, содержащей физиологические концентрации кислых фосфолипидов, в действительности является слабым по сравнению с коагуляционными факторами. Кроме того, у больных с унаследованным гетерозиготным и гомозиготным дефицитом $\beta 2$ -GPI нет клинически выраженных аномалий в системе гемостаза [51].

Хотя в физиологических условиях $\beta 2$ -GPI связывается с анионными фосфолипидными мембранами довольно слабо, при наличии анти- $\beta 2$ -GPI-антител образуется комплекс перекрестно связанных $\beta 2$ -GPI и антител, который может обладать высокой способностью связываться с фосфолипидной мембраной (рис. 6). Эта способность может проистекать из факта, что в комплексе перекрестно связанных $\beta 2$ -GPI и соответствующих антител содержится 2 и более молекул гликопротеина, би- и мультивалентно связанных с фосфолипидной мембраной. При образовании таких комплексов аффинность $\beta 2$ -GPI к фосфолипидам увеличивается более, чем в 100 раз. Тогда как мономерный $\beta 2$ -GPI в физиологических концентрациях не способен эффективно конкурировать с факторами коагуляции или другими фосфолипид-связывающими протеинами (типа аннексина V) за анионные мембранные поверхности, комплекс $\beta 2$ -GPI–антитело может конкурировать весьма успешно. Эти комплексы уменьшают количество анионных фосфолипидных поверхностей, необходимых для образования протромбиназного

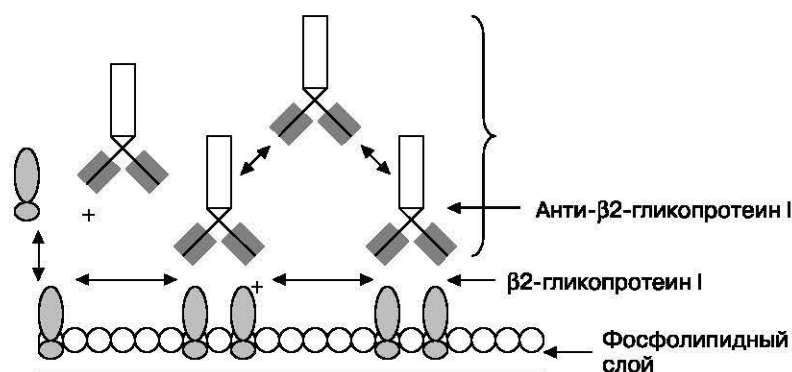


Рис. 6. Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I образуют с ним тримолекулярный комплекс на фосфолипидной мембранной поверхности.

комплекса *in vitro* и тем самым демонстрируют эффект ингибции фосфолипид-зависимых коагуляционных реакций *in vitro*.

Антитела к $\beta 2$ -GPI могут проявлять видоспецифичность, то есть они распознают человеческий $\beta 2$ -GPI, но не распознают $\beta 2$ -GPI других видов (бычий и др.), что существенно ограничивает использование ELISA-тестов с бычьим $\beta 2$ -GPI в качестве антигена [28].

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

Последние исследования показали, что рецепторами для связывания комплексов $\beta 2$ -GPI–антитело к $\beta 2$ -GPI, могут быть аннексин V, на эндотелиальных клетках и моноцитах и апоЕR на тромбоцитах.

Открытие того факта, что апоЕR может функционировать как рецептор к комплексам $\beta 2$ -GPI–антитело к $\beta 2$ -GPI, позволяет объяснить некоторые нетромботические проявления АФС. АпоЕR относится к семейству рецепторов ЛПНП. Было обнаружено что большинство, если не все рецепторы этого семейства, способны играть роль рецепторов к комплексу $\beta 2$ -GPI–антитело к $\beta 2$ -GPI. Различные типы рецепторов семейства рецепторов ЛПНП присутствуют практически на всех клетках. Таким образом, взаимодействие комплекса $\beta 2$ -GPI–антитело к $\beta 2$ -GPI с ними приводит к эффектам, специфичным именно для данного типа клеток. Возможно, таким 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 апоЕR приводит к смещению баланса гемостаза в сторону состояния гиперкоагуляции. У пациентов с циркуляцией антител к $\beta 2$ -GPI наблюдается фосфорилирование рецепторов апоЕR, фосфорилирование MAPp38, что приводит к активации синтеза тромбосана A2.

Активно изучается клиническое значение анти- $\beta 2$ -GP, которые являются более специфичными, чем антикардиолипины в отношении развития тромбозов. В клинических исследованиях установлена важная роль анти- $\beta 2$ -GPI в патогенезе артериальных тромбозов (инфаркта миокарда, инсульта) [Banzolin и соавт., 2004]. Подобные результаты явились стимулом к изучению роли анти- $\beta 2$ -GPI в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза. Предполагается, что анти- $\beta 2$ -GPI обладают способностью связываться с окисленными ЛПНП (оЛПНП). Подобное взаимодействие может иметь физиологическое значение: $\beta 2$ -GPI, связывая высокоатерогенные, нестабильные ЛПНП, обладающие высоким провоспалительным потенциалом, способствуют 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 $\beta 2$ -GPI–оЛПНП взаимодействуют с Fc γ -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- $\beta 2$ -GPI к оЛПНП выявляются значительно чаще (в 38% случаев), чем у пациентов с АФС с венозными тромбозами в анамнезе [38]. В последнее время в патогенезе тромботических осложнений при АФС установлена роль анти- $\beta 2$ -GPI не только классов IgG и IgM, но и класса IgA [3]. Таким образом, у больных с подозрением на АФС при отсутствии ВА, антикардиолипидов, анти- $\beta 2$ -GPI классов IgG и IgM целесообразно определение анти- $\beta 2$ -GPI класса IgA.

Антипротромбиновые антитела

В 1959 г. Locliger описал случай, когда ВА-активность была более выражена в смешанной (с донорской нормальной плазмой) плазме крови, чем в собственной плазме пациента. Уровень протромбина в плазме пациента был низким [56]. Эксперимент адсорбции плазмы пациента с BaSO_4 привел автора к мысли, что протромбин является необходимым кофактором для экспрессии ВА-активности. Идея, 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 сообщений о том, что антитела могут быть направлены против $\beta 2$ -GPI.

Антипротромбиновые антитела являются другой большой группой антифосфолипидных антител и обнаруживаются у 50–90% АФА-негативных пациентов. Антипротромбиновые антитела составляют большую часть антител, объединяемых общим названием ВА у больных с АФС. Механизм ВА-активности вероятно подобен механизму для $\beta 2$ -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 др.) (рис. 7) [57]. Кроме того, возможно, что такие антитела могут напрямую взаимодействовать с протромбиназным комплексом или прямо тормозить активацию протромбина в этих комплексах. В 1991 г Bevers 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 VIIIa и которая необходима для превращения протромбина в тромбин. У большинства пациентов феномен волчаночного антикоагулянта обусловлен наличием антител к $\beta 2$ -GPI и антикардиолипидов. В то же время у 15% больных феномен волчаночного антикоагулянта связан с циркуляцией антипротромбиновых антител.

Эпитопы, которые распознают 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,

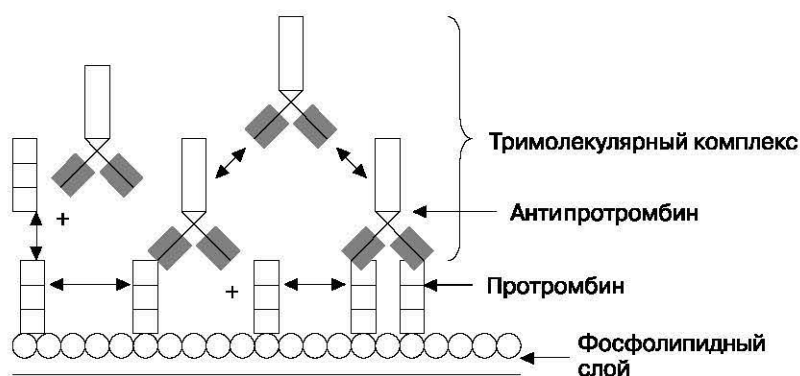


Рис. 7. Антитела к протромбину образуют с протромбином тримолекулярный комплекс на фосфолипидной мембранной поверхности.

иммобилизированным в составе тромба, обнаружено не было. Вероятно этот факт свидетельствует в пользу поликлонального происхождения антипротромбиновых антител. В связи с тем, что N-концевая область молекулы протромбина гомологична участкам молекулы других витамин К-зависимых факторов, включая антикоагулянтные протеины С и S, антитела к протромбину могут также перекрестно реагировать с этими факторами.

В 80-ые годы предпринималось множество исследований для выяснения патогенеза гипопротромбинемии у пациентов с ВА. Были получены первые доказательства, что плазма пациентов с ВА и выраженной гипопротромбинемией содержит не нейтрализующие (низкоаффинные) антитела, которые связывают протромбин без ингибции его превращения в тромбин. Было установлено, что гипопротромбинемия является результатом ускоренного клиренса протромбин-антипротромбиновых комплексов из циркуляции. Хотя большинство антипротромбиновых аутоантител, вероятно, являются низкоаффинными, у небольшой группы больных ряд исследователей обнаружили 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 [2, 20]. Это довольно интересная ситуация, когда аутоантитела с одинаковой специфичностью, но с разной аффинностью могут оказывать 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 [37]. Таким образом, антипротромбиновые антитела с ВА-активностью могут обладать протромботическими свойствами. В последних исследованиях показано, что количество антител к $\beta 2$ -GPI 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 высказано предположение о том, что существует фракция так называемых «активных» антител, которые и определяют риск тромбозов. Для подтверждения этой гипотезы были изучены образцы плазмы крови 198 пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Исследование показало, что лишь антитела к $\beta 2$ -GPI с ВА-активностью приводят к высокому риску развития тромботических осложнений. Связи антител к $\beta 2$ -GPI без ВА-активности с тромботическими осложнениями отмечено не было. Также не выявлена подобная связь по отношению к протромбиновым антителам [68]. На основании этих данных для определения риска тромбозов наиболее целесообразным является определение как ВА, так и антител к $\beta 2$ -GPI методом ELISA.

Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС

Эндотелий играет важную роль в регуляции системы гемостаза (табл. 19).

Таблица 19. Про- и антикоагуляционная активность эндотелия

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

В связи с этим возникла гипотеза о том, что эндотелий может являться мишенью для АФА. В эксперименте было отмечено, что ВА-положительная плазма способна подавлять продукцию простаглицлина эндотелиальными клетками (ЭК), а также вызывать дисбаланс между эндотелиальным простаглицлином I_2 (PgI_2) и тромбоцитарным тромбоксаном A_2 (TxA_2). Более того, большая часть исследований свидетельствует о том, что АФА связывается с ЭК. Антитело-ЭК опосредованное повреждение и активация ЭК идентифицированы как значительный потенцирующий фактор, который может участвовать в патогенезе тромбозов у пациентов 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 эндотелиально-клеточных молекул адгезии. В то же время молекулярная адгезия способна сама по себе активировать лейкоциты, активированные моноциты также способны проявлять прокоагулянтную активность. Del Pava и соавт. первыми продемонстрировали, что АФА или анти- $\beta 2$ -GPI антитела повышают экспрессию молекул адгезии. Этот эффект прямо 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 [53].

Несмотря на некоторые общие свойства, ЭК микро- и макрососудов имеют фенотипические и функциональные различия. Они отвечают по-разному на одинаковые эндогенные и экзогенные влияющие агенты в разных отделах сосудистого дерева. В связи с этим возникает вопрос: является ли эндотелиальная активность в ответ на анти- $\beta 2$ GPI-аутоантитела феноменом, ограниченным эндотелием крупных венозных сосудов, или это также характерно для ЭК микроциркуляции? Такой вопрос весьма важен для АФС, при котором микро-васкулярные тромбозы возможны при вовлечении в процесс крупных сосудов. Было показано, что анти- $\beta 2$ -GPI-антитела реагируют как с ЭК микрососудов мозга, так и с ЭК пупочной вены (HUVES). Более того, связывание было больше при низких концентрациях антител с микрососудами мозга, чем с HUVES, что позволило предположить наличие в большом количестве $\beta 2$ -GPI в мембранах ЭК микрососудов мозга. При инкубации с анти- $\beta 2$ -GPI-антителами в обоих типах сосудов активировались эндотелиальные клетки и повышалась экспрессия молекул адгезии и секреция ИЛ-6. В экспериментах с линией ЭК микрососудов кожи результаты были подобны таковым с микрососудами мозга. Эти данные подтверждают общий способ реактивности ЭК как в микро-, так и в макрососудах при АФС в соответствии с клиническими сосудистыми проявлениями этого заболевания [14,16].

Васкулопатия при АФС характеризуется отсутствием депозиции IgG и клеточной инфильтрации, которые обычно обнаруживают при системных аутоиммунных васкулитах. Основными патологическими изменениями являются ангиоматоз, микротромбозы, дистрофия эндотелиальных клеток, некроз и десквамация эндотелиальных клеток, пролиферация клеток интимы, отек и плазменное пропитывание вещества базальной мембраны.

Основные механизмы патогенеза тромбофилии при АФС, связанные с повреждением функции эндотелия, представлены ниже:

1. Подавление эндотелиальными клетками синтеза простациклина – наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилатора, что в свою очередь ведет к гиперагрегации и спазму сосудов. Так, Carregas и соавт. обнаружили, что синтез простациклина снижен в плазме крови больных с циркуляцией ВА. Нарушенная продукция простациклина в эксперименте на животных и в культуре эндотелиальных клеток восстанавливалась при добавлении арахидоновой кислоты. Авторы пришли к выводу, что ВА снижает продукцию простациклина через воздействие на фосфолипидные субстраты, из

которых с участием фосфолипазы A2, освобождается арахидоновая кислота. Это, в свою очередь, может объяснять образование тромбов в маточно-плацентарном сосудистом русле.

В то же время было обнаружено, что ВА способен ингибировать фосфолипазу A2 в интактных эндотелиальных клетках. Впоследствии они также подтвердили, что при добавлении экзогенной арахидоновой кислоты продукция простациклина восстанавливается [44]. Тем не менее, следует отметить, что не у всех больных с ВА обнаруживается сниженное образование простациклина.

Последние исследования ученых сконцентрированы на регуляции продукции простациклина (PGI₂) циклооксигеназой у больных с циркуляцией ВА. Было обнаружено, что IgG у этих больных стимулируют синтез Cox2 и не влияют на Cox1. Этот эффект относят к способности антифосфолипидных антител активировать клетки. Значение «in vivo» индукции Cox2 еще до конца не известно [24].

2. Снижение активности антитромбина III – важнейшего естественного антикоагулянта. Синтезируясь в печени, он экспонируется на эндотелии, где происходит его гликозаминогликан-зависимая активация.

3. Считается, что АФА способны связывать гепарин и гепаран-сульфат, или их комплексы β 2-GPI, блокируя тем самым активацию АТ III. Эта теория не нашла всеобщего признания.

4. Повреждение мембран ЭК с экспозицией анионных фосфолипидов и индукция синтеза тканевого фактора (Greaves и соавт.). Далее циркулирующий β 2-GPI может связываться с экспонированными анионными фосфолипидами, в свою очередь, АФА связываются с этим комплексом, что индуцирует дальнейшее повреждение. Кроме того, активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах фактор фон Виллебранда и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.

5. Образование антиэндотелиальных антител.

Антиэндотелиальные антитела были впервые обнаружены методом иммунной флюоресценции в 70-е годы. На сегодняшний день они выявлены при многих состояниях, сопровождающихся воспалением сосудистой стенки, включая СКВ, ревматоидный артрит, системные васкулиты.

Несмотря на то, что различные исследовательские группы независимо друг от друга свидетельствуют о высокой способности сыворотки крови больных с первичным и вторичным АФС связываться с эндотелиальными клетками, убедительных данных в пользу непосредственного взаимодействия АФА с эндотелиальными клетками нет. Первоначально этот факт объясняли отсутствием экспрессии отрицательно заряженных ФЛ на мембранной поверхности неактивированных эндотелиоцитов. Однако эту гипотезу опровергают данные Del Para и соавт. (1992), которые показали, что, в отличие от тромбоцитов, активация эндотелия под действием цитокинов и ЛПС не приводит к увеличению связывающей способности АФА-содержащей сыворотки. Кроме того, по данным Meroni и соавт. (2004), не обнаруживается связывания моноклональных антител с ФЛ как неактивированных, так и активированных под действием цитокинов человеческих эндотелиальных клеток пупочной вены. В

то же время данные радиоиммунного анализа свидетельствуют о способности сыворотки крови больных с АФС реагировать со структурами мембран эндотелия. Преципитирующие протеины имеют молекулярную массу от 24 до 200 кДа, что свидетельствует о существовании антител, реагирующих с протеинами мембраны эндотелиоцитов, не связанных с известными антифосфолипидными эпитопами. При АФС роль антиэндотелиальных антител могут играть антитела к $\beta 2$ -GPI.

В большинстве случаев для взаимодействия АФА с эндотелием как крупных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла необходимо присутствие анти- $\beta 2$ -GPI, который взаимодействует с эндотелием при помощи так называемой ФЛ-связывающей последовательности аминокислот в 5-м домене молекулы, несущей высокий положительный заряд. В качестве возможного кандидата для связывания анти- $\beta 2$ -GPI может служить гепаран-сульфат, который является главным протеогликаном сосудистой стенки и обуславливает формирование отрицательного заряда на поверхности эндотелия. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что обработка монослоя HUVEC гепаринойзой 1, способной разрушать гепаран-сульфат, приводит к дозо-зависимому ингибированию связывания анти- $\beta 2$ -GPI, а максимальная доза фермента предотвращает это связывание на 65%. Недавно идентифицирована еще одна структура эндотелиальных клеток, ответственная за связывание анти- $\beta 2$ -GPI. Последние способны связываться с помощью 5-го домена с аннексином V – рецептором эндотелиальных клеток для t-РА. Однако другие структуры на эндотелии, с которыми связываются анти- $\beta 2$ -GPI, до сих пор не идентифицированы.

6. Формирование провоспалительного фенотипа эндотелия.

Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии (Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1b, ИЛ-6). Цитокины, в свою очередь, активируют адгезию лейкоцитов, что способствует дальнейшему прогрессированию процессов воспаления и коагуляции. По данным Simantov и соавт. (1995), при инкубации культуры HUVEC с АКА наблюдается увеличение адгезии моноцитов в 2–3 раза.

Провоспалительная и прокоагулянтная активность АФА подтверждена в эксперименте S.Pierangeli и соавт. (1997), которые в опыте на животных обнаружили увеличение размеров тромбов, образовавшихся под действием механической травмы венозных сосудов, и замедление резорбции тромбов после введения АФА. Кроме того, было выявлено локальное увеличение адгезии лейкоцитов и экспрессии молекул адгезии. Интересно, что формирование тромба и адгезия лейкоцитов наблюдались в значительно меньшей степени у мышей с генетическим дефектом ICAM-1 и при применении антител к VCAM-1, что свидетельствует о ключевой роли активации эндотелии в развитии тромбозов в присутствии АФА [51].

Однако до сих пор наличие активации эндотелия при АФС *in vivo* вызывает сомнения. Прежде всего, это связано с отсутствием воспалительных изменений при гистологическом исследовании или наличием минимальных при-

знаков таковых. Так, морфологические изменения сосудов при АФС отличаются от обнаруживаемых при системных васкулитах и атеросклерозе и носят название васкулопатий. Это понятие включает в себя патологию сосудов, при которой отсутствуют четкие признаки воспалительной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Характерно образование внутрисосудистых фибриновых тромбов, возможно, в сочетании с инфильтрацией мононуклеарами, однако инфильтрация нейтрофилов не выявляется.

С другой стороны, ряд исследований объективно свидетельствует в пользу активации эндотелия при АФС. Так, у больных с вторичным АФС повышен уровень t-PA и фактора фон Виллебранда; у пациентов с рецидивирующими тромбозами на фоне первичного АФС в исследовании выявляется увеличение VCAM-1; имеются также данные о наличии циркулирующих частиц эндотелиальных клеток при АФС [53]. Наиболее признанным объяснением несоответствия данных *in vivo* и *in vitro*, свидетельствующих об активации эндотелия, и отсутствия воспалительных изменений при гистологическом исследовании является так называемая теория двойного удара. Эта теория предполагает наличие при АФС минимального уровня системной активации эндотелия, являющейся, однако, мощным предрасполагающим фактором к развитию тромбозов, которые могут реализоваться в присутствии дополнительных триггерных факторов, обуславливающих развитие тромбофилических состояний.

Интересен механизм активации эндотелия под действием АФА. Было показано, что анти- $\beta 2$ -GPI-антитела, связываясь со структурами мембраны эндотелиальных клеток, вызывают сходный эффект с провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1) и ЛПС, активируя внутриклеточную передачу сигнала и экспрессию цитокинов и молекул адгезии за счет активации транслокации в ядро фактора транскрипции NF- κ B. Установлено также, что антиген, с которым взаимодействует $\beta 2$ -GPI, индуцируя активацию эндотелия, гомологичен семейству Toll/IL-1-рецепторов, связывающих ЛПС. Кроме того, провоспалительные цитокины, продуцируемые активированными эндотелиоцитами, сами способствуют дальнейшей активации эндотелия, потенцируя эффект анти- $\beta 2$ -GPI. Так, по данным Del Pava и соавт. (1997), ИЛ-1b, выделяемый активированным эндотелием, по аутокринному механизму стимулирует HUVEC, тогда как введение антагониста рецептора ИЛ-1 блокирует, в зависимости от дозы, активацию эндотелия под действием анти- $\beta 2$ -GPI-антител.

С активацией фактора транскрипции NF- κ B связано также увеличение экспрессии TF на эндотелиальных клетках и лейкоцитах при АФС, обладающего прокоагулянтными и провоспалительными свойствами. Кроме того, повышение активности TF связано с подавлением функций TFPI под действием АФА [21].

Нарушения в системе протеина С

Важнейшую роль в возникновении тромбофилии играют повреждения в системе протеина С – второго по важности (после АТ III) естественного антикоагулянта. Врожденный дефект в системе протеинов С или S приводит к тяжёлым формам тромбофилии. Основная функция протеина С заключается в

инактивации факторов Va и VIIIa, которая осуществляется только активированным протеином С, что приводит к инициации дальнейшего образования тромбина. В качестве кофактора протеина С в процессе инактивации факторов Va и VIIIa выступает протеин S. Кроме того, этот процесс является фосфолипид-зависимым. Активируется протеин С тромбином, который образует связь с тромбомодулином (ТМ)[49].

Тромбин, связанный с ТМ, больше не способен активировать тромбоциты или превращать фибриноген в фибрин, но способность превращать витамин К-зависимый протеин С (РС), в активную форму – активированный протеин С (АРС) – не нарушается. ТМ также влияет на фибринолиз: тромбин, связанный с ТМ, активирует ТАФИ (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза). ТАФИ удаляет карбокситерминал лизинового остатка из фибрина, предупреждая связывание t-РА (активатора плазминогена тканевого типа) и плазмина(огена) с фибрином. ТАФИ, таким образом, редуцирует фибринолиз. В плазме АРС нейтрализуется путем формирования комплексов с ингибитором АРС (РС1 или PAI-3), альфа1-антипротеиназой (альфа1-антитрипсин) и альфа2-макроглобулином. Инактивация АРС через РС1 ускоряется гепарином.

Протеин S (PS), другой витамин К-зависимый протеин, усиливает активность АРС. PS формирует комплексы 1:1 с АРС на фосфолипидной поверхности. Регулируют АРС–кофакторную активность PS 2 независимых процесса: 1) PS расщепляется тромбином, в результате молекула теряет АРС – кофакторную функцию; 2) ингибция АРС-кофакторной активности PS в результате его способности формировать комплексы 1:1 с С4-связывающим протеином (С4ВР). Примерно 60% плазменного PS циркулирует в комплексе с С4ВР. Однако только свободные формы PS обладают кофакторной АРС-активностью.

Таким образом, АФА ингибируют систему протеина С несколькими путями. К ним относятся:

- 1) подавление формирования тромбина, активатора РС (тромбиновый парадокс);
- 2) подавление активации РС через влияние на ТМ (анти-ТМ-антитела);
- 3) подавление АРС-активности (приобретенная резистентность к активированному протеину С (АРС-Р)) путем ингибции сборки протеинов комплекса РС на анионных поверхностях фосфолипидных матриц, через прямую ингибицию АРС- активности и через ингибицию кофакторов Va и VIIIa;
- 4) антитела могут способствовать приобретенному дефициту РС и/или PS.

1. Тромбиновый парадокс

На первый взгляд непросто понять, каким образом ингибция формирования тромбина может приводить к тромбозам. Однако исследования последних лет показали, что низкие дозы тромбина преимущественно активируют РС.

Эти и другие наблюдения привели к открытию так называемого «тромбинового парадокса»: тромбин обладает и анти- и протромботическими свойствами в системе гемостаза (табл. 20). Когда тромбин обладает такими разными способностями, его субстратная специфичность хорошо регулируется. Одним из фундаментальных свойств тромбина является то, что вследствие аф-

Таблица 20. Эффекты α -тромбина

Протромботические эффекты	Антитромботические эффекты
Активация протеинов коагуляционного каскада (FV, VIII, VII, XI)	Стимуляция синтеза простациклина (PGI ₂) эндотелиальными клетками и активированными тромбоцитами
Активация и превращение растворимого фибриногена в фибрин	Стимуляция синтеза эндотелиальными клетками t-PA
Активация фибрин-стабилизирующего фактора в FXIIIa и стабилизация фибринового матрикса	Стимуляция синтеза NO эндотелиальными клетками – мощного вазодилатора и ингибитора тромбоцитов
Активация ингибитора фибринолиза (TAFI) Активация тромбоцитов с высвобождением субстанций с прокоагулянтной активностью Стимуляция секреции vWF поврежденными эндотелиальными клетками	Связывание с тромбомодулином и активация протеина C с образованием APC – важнейшего антикоагулянта

финности тромбина к собственным субстратам и рецепторам, концентрация формирующегося тромбина является одним из основных факторов, которые определяют его субстратную специфичность. При низких концентрациях тромбина проявляется преимущественно активация PC. В этот момент тромбин – антитромботический агент. Когда формируется больше тромбина, фибриноген превращается в фибрин, а FVa и FVIIIa активируются, т.е. тромбин проявляет протромботические свойства. Кроме того, когда формируются большие количества тромбина, TAFI и фактор XIII активируются, приводя к антифибринолитическому ответу.

Гипотеза, объясняющая протромботическое действие АФА, вытекает из хорошо известных прямых эффектов на формирование тромбина. Низкие концентрации APC циркулируют в крови здоровых людей. Это поддерживает исходную активацию PC и, таким образом, низкие уровни формирования тромбина. Гипотетически наличие АФА ингибирует последние и снижает содержание циркулирующего APC. После повреждения сосудистой стенки уровень циркулирующего APC недостаточен для предупреждения неконтролируемого образования тромба, и тромб формируется. Гемостатический баланс смещается в протромботическую сторону.

2. Анти-ТМ антитела

У некоторых пациентов с АФС определяются антитела к ТМ. Всегда ли эти антитела ингибируют функциональную активность ТМ – неизвестно. Все же частота анти-ТМ антител в популяции столь низка, что это не может быть ведущим механизмом, объясняющим большинство АФА-тромбозов.

3. Приобретенная APC-R

Пациенты с АФС могут иметь аутоантитела, направленные против FVa. Эти аутоантитела не влияют на его прокоагулянтную функцию, но они защищают FVa от инактивации APC.

Замедленная деградация фактора Va обуславливает так называемый фенотип APC резистентности. В этом случае отсутствует истинная Лейденовская мутация, но фактор Va, связанный с АТ, не ингибируется APC, сохраняя свою прокоагулянтную активность.

При этом нарушается не столько активация протеина С, сколько возникает резистентность к активированному протеину С.

4. Приобретенный дефицит PC и/или PS

Имеется ряд публикаций, описывающих приобретенный дефицит PC или PS у отдельных пациентов с АФС. Тем не менее, при исследовании больших популяций АФА-позитивных пациентов не выявлено корреляции между снижением уровня PC в плазме крови и наличием АФА. Однако было обнаружено, что $\beta 2$ -GPI значительно нарушает связывание между PS и C4BP, и что АФА повышают аффинность PS к C4BP, а это может приводить к приобретенному дефициту свободного PS.

Хотя в целом снижение содержания PC и PS у пациентов с АФА – явление достаточно редкое, в отдельных случаях его можно обнаружить. Эти случаи, вероятно, очень опасны в плане тромботических осложнений.

АФА могут снижать способность активированного протеина С к инаktivации фактора Va и VIIa на фосфолипидной поверхности. Кроме того, АФА также могут ингибировать активацию протеина С в присутствии или отсутствии протеина S.

Степень влияния АФА на процессы инаktivации протеином С факторов Va и VIIa отчасти зависит от типа и конфигурации фосфолипидов в системе. Фосфолипидный состав на мембране может определять относительную активность в специфичных энзимных реакциях в системе протеина С. Внедрение фосфатидилэтаноламина (ФЭ) в везикулы, содержащие фосфатидилсерин (ФС) усиливает способность активированного протеина С ингибировать фактор Va десятикратно. Для сравнения, ФЭ оказывает незначительное влияние на активацию протромбина.

Большинство исследователей склоняются к мысли о том, что важное значение может иметь изменение конфигурации фосфолипидов и приобретение ими в процессе конфигурации гексагональной формы, в то время как в физиологических условиях фосфолипиды обладают двухслойной или ламеллярной структурой. Вероятно, это более характерно для нейтрального ФЭ, который, приобретая гексагональную конфигурацию, становится способным участвовать в образовании комплекса с АФА и кофактором.

Важный вклад в развитие тромбофилии в результате повреждения системы протеина С вносит и снижение фибринолитической активности в результате отсутствия ингибирующего влияния APC на ингибитор активатора плазминогена.

Таким образом, при АФС практически «выключается» из противосвертывающей системы один из важнейших естественных антикоагулянтов – протеин С.

Аннексин V

В последнее время одна из ведущих ролей в патогенезе АФС отводится аннексину V. Аннексин V (антикоагулянтный плацентарный протеин-I, сосудистый антикоагулянт альфа) обладает мощными антикоагулянтными способностями *in vitro*, основанными на высокой аффинности к анионным фосфолипидам и его способности «изолировать» коагуляционные факторы от фосфолипидных поверхностей. Идентичный протеин был получен из человеческой плаценты (плацентарный антикоагуляционный протеин I) и из кровеносных сосудов (сосудистый антикоагулянт альфа). Различные аннексин-протеины стали часто обнаруживаться в других тканях. Уже идентифицировано по меньшей мере 27 аннексин-протеинов, большинство из которых обнаружено в растущих клетках. Как правило, аннексины содержат 2 высоко гомологичных домена, каждый из которых содержит около 70 аминокислот. Уникальность каждого протеина состоит в структуре его аминотерминальной последовательности. Функции этих протеинов достоверно еще не установлены: последние исследования роли аннексин-протеина при АФС-синдроме, когда аннексин V снижается, и при аномальной кровоточивости у группы больных с острой промиелоцитарной лейкемией, при которой аннексин-II повышается, позволило выделить новый класс заболеваний с условным названием «аннексинопатии» [21, 22, 23].

Аннексин-V обладает мощной антикоагулянтной способностью *in vitro* и значительно пролонгирует фосфолипид-зависимые реакции коагуляции. Причина антикоагуляционного эффекта заключается в способности белков вытеснять протеины коагуляции с фосфолипидных поверхностей. Представляет интерес гипотеза, согласно которой аннексин-V формирует гроздь на «незащищенных» фосфолипидах. Такое «гроздеобразование», вероятно, функционально важно, поскольку оно формирует протективный щит из аннексина-V на фосфолипидной поверхности, который блокирует способность фосфолипидов к реакциям коагуляции.

Унифицированная гипотеза АФА-опосредованных тромбозов, предложенная Rand и соавт., подразумевает разрушение аннексинового щита. Тромбофилия является следствием уменьшения аннексина-V на апикальной поверхности плацентарного трофобласта и сосудистых эндотелиальных клеток, когда эти клетки вступают в контакт с текущей кровью. Этот мощный антикоагулянтный протеин играет тромбoreгуляторную роль на участке контакта сосуда и крови и защищает анионные фосфолипиды (которые в противном случае служат как эффективные кофакторы для образования комплекса коагуляционных факторов) от соучастия в коагуляционных реакциях (рис. 8). АФА, связываясь с высокой аффинностью с фосфолипидами, или протеин-фосфолипидными комплексами, которые могут содержать $\beta 2$ -GPI, протромбин или другие протеиновые кофакторы, влияют на способность аннексина-V закрывать поверхность, и, следовательно, усиливают способность фосфолипидов к коагуляционным реакциям. Аннексин-V, покрывающий фосфолипидную поверхность в виде ковра и защищающий фосфолипиды от возможности любых коагуляционных реакций, вытесняется АФА, высокая аффинность которых является следствием формирования бивалентных комплексов с $\beta 2$ -GPI на поверхности фосфолипидной мембраны. Антитела, которые связыва-

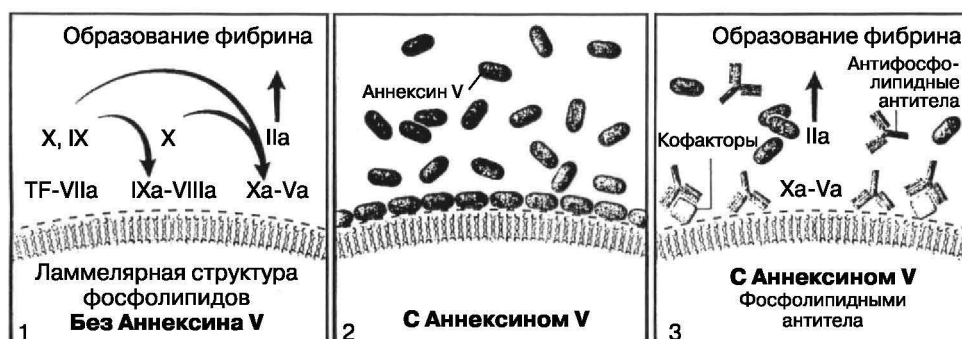


Рис. 8. Механизм повреждения антикоагулянтной функции аннексина V антифосфолипидными антителами.

ются с этой тромбогенной поверхностью на месте случайных выступов, 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 [37].

Взаимодействие АФА с тромбоцитами

Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, является одним из основополагающих механизмов АФС. Наличием тромбоцитарных тромбов объясняется «белый сгусток», который хирурги нередко обнаруживают у больных с АФС.

Участие тромбоцитов в качестве мишени для циркулирующих АФА в условиях АФС в настоящее время уже не вызывает сомнений. Участвуя в процессах адгезии и агрегации, тромбоциты претерпевают ряд изменений, включая изменение формы, выделение гранул и разупорядочивание внутренних мембранных фосфолипидов и протеинов с трансформацией их в высокоэффективную прокоагулянтную поверхность.

Исследования, проведенные с использованием потоковых (жидкостных) систем, которые воспроизводят физиологические условия, у пациентов с СКВ и первичным АФС, свидетельствуют о повышении формирования тромбоцитарных тромбов при добавлении малых количеств плазмы крови больных или очищенных иммуноглобулинов с АКА-активностью в нормальную кровь, но это происходило только при добавлении плазмы пациентов с тромбозами в анамнезе. Подобные результаты наблюдались в схожих системах при проведении экспериментов с использованием человеческих моноклональных АКА.

Идентификация маркеров активации тромбоцитов у большинства пациентов с АФС выявляет нарушенную регуляцию эйкозаноидов: ингибирование синтеза простациклина и/или повышение продукции тромбоксана тромбоцитами. Ряд исследований демонстрирует повышение CD62p (P-селектина) и количества микрочастиц тромбоцитов, подтверждая усиление активации тромбоцитов *in vivo* у больных с АФС [44].

Теоретически существует несколько механизмов, объясняющих действие АФА на гемостаз. АФА могут прямо ингибировать энзиматическую или кофакторную функцию гемостаза, действуя как блокирующие агенты. Они могут связывать жидкофазные протеиновые агенты гемостаза и затем снижать уровень антигенов через клиренс с иммунными комплексами; АФА и их антигены могут формировать иммунные комплексы, которые могут депонироваться в кровеносных сосудах, приводя к воспалению и повреждениям ткани. АФА могут приводить к дисрегуляции антиген-ФЛ связывания и, как следствие, к перекрестному связыванию антигенов с мембраной. АФА могут запускать клеточно-опосредованные процессы через перекрестно связанный с поверхностью клетки антиген или рецепторы клеточной поверхности. Некоторые характеристики АФА (концентрация, класс/подкласс, валентность, аффинность или заряд) или антигенов (концентрация, размер, валентность, размещение или заряд) теоретически могут влиять на эффекты аутоантител, наблюдаемые *in vivo*.

Как уже указывалось, нормальные мембраны тромбоцитов имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой мембраны богат холин-фосфолипидами, тогда как аминофосфолипиды локализуются на внутреннем слое. Так, в спокойных тромбоцитах фосфатидилсерин преимущественно локализуется в цитоплазматическом листке мембраны тромбоцитов, тогда как в тромбоцитах, подвергшихся активации, теряется физиологическая ФЛ асимметрия и повышается экспозиция анионных ФЛ, в основном ФС, снаружи клеточной мембраны. В процессе активации тромбоцитов происходит быстрое перемещение ФЛ с листка на листок мембраны (флип-флоп эффект). Кроме того, при активации тромбоцитов обнажение анионных ФЛ сочетается с выделением прокоагулянтных микровезикул. Наружная экспрессия ФЛ на мембране тромбоцитов зависит от типа активатора тромбоцитов (наиболее мощный из них – кальций-ионофор). Некоторые исследования показали, что АФА могут связываться с поверхностью тромбоцитов. Это связывание выше у активированных или поврежденных тромбоцитов, чем у спокойных.

Мембраны активированных тромбоцитов – важный источник отрицательно заряженных ФЛ, обеспечивающих каталитическую поверхность для взаимодействия факторов коагуляции. Способность тромбоцитов поддерживать теназную и протромбиназную активность (а также активность протеина С) коррелирует с проявлением асимметрии ФЛ мембраны тромбоцитов. Связываясь с ФЛ-поверхностью, АФА могут влиять на сборку протромбиназного активационного комплекса (факторы Ха, Va, ФЛ и Са) на тромбоцитарной прокоагулянтной поверхности или снижать связывание протромбина с другими факторами. Связывание АФА (по меньшей мере, некоторых из них с ВА-активностью) с ФЛ приводит к снижению пика протромбиназной активности. Этот эффект может ингибироваться наличием ФЛ, причем зависит больше от их количества, чем от их вида.

Взаимодействие тромбоцитов с АФА, возможно, по меньшей мере, тремя путями:

- 1) иммуноглобулины могут связываться через Fab-фрагменты со специфическими тромбоцитарными антигенами (или с другими антигенами, депонированными на тромбоцитах) путем классической реакции антиген-антитело;

2) иммунные комплексы могут связываться с тромбоцитами через FcγRII-рецепторы;

3) АФА, подобно другим иммуноглобулинам, могут связывать тромбоциты неспецифическим способом через механизм, не охарактеризованный в достаточной мере, но, вероятно, связанный с повреждением тромбоцитарной мембраны. Последний механизм (неспецифическое связывание), видимо, не обладает патофизиологической ролью в АФС-тромбозах.

В настоящее время идентифицировано 3 семейства FcγR-молекул (RI, RII, RIII), которые содержат несколько аллельных вариантов. FcγR-молекулы, присутствующие на тромбоцитах, представлены только FcγRII. FcγRII обнаружены также на моноцитах, нейтрофилах и обладают низкой аффинностью к Fc-порции мономерных IgG, но высоко аффинны к Fc-порции IgG в иммунных комплексах или IgG, связанных с антигеном на поверхности тромбоцита. Активация FcγRII-рецептора приводит к активации тромбоцита и выделению гранул. Эти рецепторы реагируют лучше с подклассами 1 и 3 иммуноглобулинов человека.

Была предложена наиболее интересная гипотеза относительно активности β2-GPI, связывания АФА с тромбоцитами и активации тромбоцитов [44]. Согласно этой гипотезе, небольшая предварительная активация тромбоцитов, обусловленная 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. Основной момент патогенеза – возможность взаимодействия FcγRII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гипер-агрегацией. Однако прямое взаимодействие FcγRII-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 FcγRII-рецептором тромбоцита и Fc-частью антитела. При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, АФС и др.), антигенные мишени, равно как и антитела, различны. Так, при гепарин-индуцированной тромбоцитопении в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин-PF4, при АФС – комплекс между сывороточным белком-кофактором (β2-GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными фосфолипидами [38,43]. Наиболее вероятная модель развития тромбоцитопении при АФС может быть представлена следующим образом (рис. 9).

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

Механизм развития иммунной тромбоцитопении при АФС

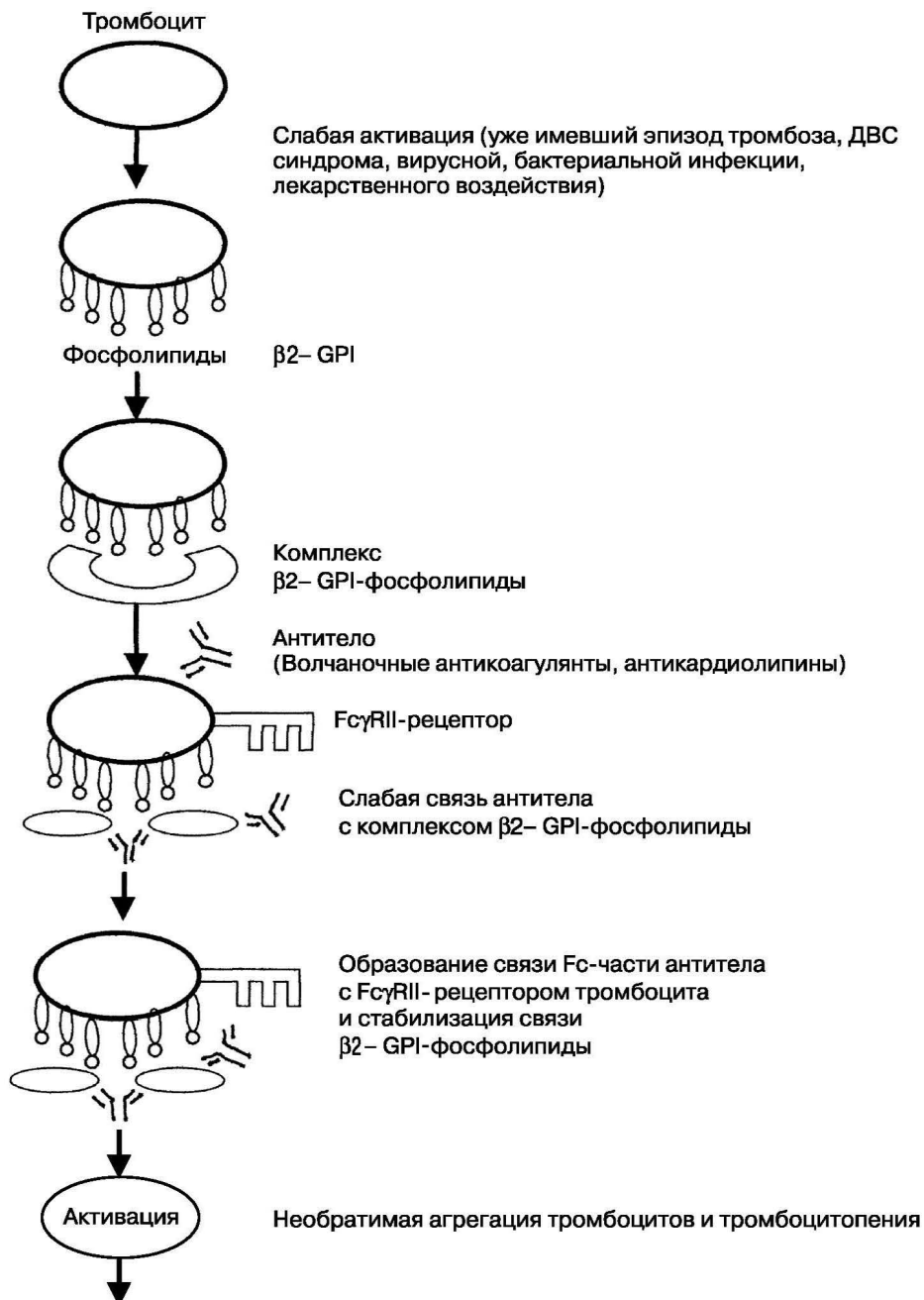


Рис. 9. Механизм развития иммунной тромбоцитопении при АФС.



J. Arnout и А.Д. Макасария на Всемирном конгрессе по гемостазу и тромбозу в Бирмингеме (Англия), 2003 г. Профессор J. Arnout (Католический университет Лувен (Бельгия)) – один из главных исследователей проблемы антифосфолипидного синдрома в эксперименте и в клинике. Автор теории иммунной тромбоцитопении у больных с АФС.

2. Фосфолипид-связывающие протеины, такие как $\beta 2$ -GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.

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

4. Большая занятость Fc γ RII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигнал-обусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A2, что ведет к запуску «арахидонового каскада» с образованием значительных количеств тромбоксана A2 (TxA2), ведущих к интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям микроциркуляции. Агрегация тромбоцитов, в свою очередь, сопровождается реакцией освобождения из них биологически активных веществ, также оказывающих влияние на агрегацию тромбоцитов и микрочастиц-дериwатов с прокоагулянтной активностью. Реакция освобождения происходит при мобилизации кальция в цитоплазму в необходимых для этого количествах. В процессе реакции высвобождения из тромбоцитов выделяются ADF, TxA2 и серотонин, которые сами по себе вызывают дальнейшую активацию тромбоцитов с гиперагрегацией и вазоконстрикцией, выделяются также факторы PF4, β -тромбоглобулин, который ингибирует действие простацик-

лина – важнейшего естественного антиагреганта, фактор роста, фактор Виллебранда, фибронектин, тромбоспондин и лизосомальные ферменты.

Следует отметить, что регулятором внутритромбоцитарных реакций является цАМФ, от которого зависит переход кальция из цитоплазмы в тубулярную систему.

Как упоминалось, АФА, связанные с тромбоцитарными мембранами, также могут проявлять свои эффекты через активацию комплемента. Так, у пациентов с АФС и церебральной ишемией выявлено повышение уровней инактивированного терминального мембран-атакующего комплекса комплемента (C5b-9). Эти данные подтверждают возможную роль активации комплемента в патофизиологии АФС. Известно, что C5b-9 может являться причиной активации тромбоцитов. Более того, комплемент, активированный при наличии АФА, связанных с отрицательно заряженными ФЛ, может стать причиной активации тромбоцитов и, в ряде случаев, их деструкции. Согласно вышеизложенному, предложенная гипотеза Арно о FcγRII-опосредованной активации также может быть применена к комплемент-опосредованной активации тромбоцитов при АФС. Для этого необходима инициальная активация тромбоцитов (например, при небольшом локальном повреждении сосуда). Затем отрицательно заряженные ФЛ появляются на малой площади поверхности тромбоцитов, и АФА могут связываться с этими ФЛ или с протеинами, связанными с этими ФЛ. АФА, фиксированные на поверхности тромбоцитов, могут индуцировать активацию комплемента FcγRII независимым путем, приводя к большей активации тромбоцитов. Дополнительно действие C5b-9 может повышать миграцию ФС через слои мембраны тромбоцита, приводя к усилению связывания с АФА, формируя порочный круг.

Помимо протромботических эффектов антифосфолипидных антител в отношении эндотелиоцитов и тромбоцитов, важную роль в патогенезе тромбофилии при АФС играют взаимоотношения АФА с другими клетками. К этим клеткам, с которыми АФА связываются через β2-GPI (а возможно и через другие кофакторы) относятся нейтрофилы, моноциты и клетки трофобласта.

В 1994 г Arvieux и соавт. впервые описали β2-GPI-опосредованное связывание анти-β2-GPI-антител с ВА-активностью с нейтрофилами человека, что сопровождалось активацией и адгезией к эндотелиальному монослою. Помимо этого был отмечен протеолитический кливаж (отщепление) гепаран-сульфата от эндотелиальной мембраны. Наблюдаемые эффекты также зависели от связывания антител с FcγRII-рецепторами нейтрофилов. Авторы сделали заключение, что взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными клетками в присутствии АФА ведет к протромботическим эффектам [54].

Аутоантитела при АФС способствуют и индукции TF-экспрессии на моноцитах. Поскольку моноциты также располагают FcγRII-рецепторами, возможно, что взаимодействие АФА с этими клетками также происходит за счет «оккупации» этих рецепторов. В качестве альтернативы, возможно, в этот процесс может вовлекаться система комплемента, так как известно, что C5a индуцирует экспрессию TF на моноцитах.

Участие системы комплемента в патогенезе антифосфолипидного синдрома

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли процессов воспаления в патогенезе тромбозов и репродуктивных потерь, связанных с АФС. Одним из участков реакций воспаления является система комплемента. Она представляет собой важнейший фактор гуморального иммунитета, в состав которой входят более 30 глобулинов плазмы крови. Система комплемента активируется при образовании комплекса антиген-антитело и призвана защитить организм от воздействия чужеродных агентов. Комплемент участвует в лизисе микробных и других клеток (в частности, опухолевых), анафилаксии. Ряд его компонентов обладают хемотаксической активностью, активируют моноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, способствуют запуску провоспалительных реакций и формированию тканевых повреждений.

Механизм активации системы комплемента представляет собой каскад ферментативных реакций, подобный коагуляционному каскаду. Существует классический и альтернативный путь активации комплемента. Оба эти пути заканчиваются активацией компонента C3, который в свою очередь активирует компонент C5. В результате на мембранной поверхности образуется мембран-атакующий комплекс C5b-C9, который повышает проницаемость мембраны и вызывает лизис клетки. Для активации комплемента по классическому пути необходимо образование комплекса антиген-антитело. К нему присоединяется компонент C1, который распадается на субъединицы C1q, C1r, C1s. Далее на мембране клетки или на бактериальной поверхности происходит последовательная реакция усиливающегося каскада. Под действием компонента C1s происходит активация компонента C4, а затем компонента C2 с образованием конвертазы компонента C3—C4b2a. Кроме того, классический путь комплемента может активироваться под действием C-реактивного белка и сывороточного амилоида В при их взаимодействии с компонентами ядра клеток, подвергающихся процессам некроза или апоптоза [33].

Альтернативный путь активации комплемента не требует присутствия антитела. При этом активированные компоненты комплемента непосредственно связываются с патогеном. В физиологических условиях наблюдается постоянный спонтанный гидролиз компонента C3. Продукт гидролиза C3b связывается на поверхности антигена с фактором В (протеином, гомологичным компоненту C2). Фактор D расщепляет фактор В с образованием конвертазы компонента C3—C3bBb, которая стабилизируется при помощи фактора Р (пропердина).

Продукты протеолиза компонентов комплемента, например C3a, C3b, C5a, C5b обладают высокой биологической активностью. Компонент C3a является анафилотоксином, связывается с рецепторами на лейкоцитах и участвует в активации воспалительного каскада. Продукты дальнейшего расщепления компонента C3b взаимодействуют с β 2-интегринами, присутствующими на поверхности лейкоцитов и участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. Компонент C5a является мощным хемоаттрактантом и анафилотокси-

ном, привлекает нейтрофилы и моноциты в зону воспаления, активирует эндотелиальные клетки. Действие компонента C5a опосредовано через его мембранный рецептор C5aR.

Существует целый ряд мембранных и плазменных регуляторов комплемента, предотвращающих разрушение собственных тканей организма под действием системы комплемента. Наиболее важными из них являются факторы, способные инактивировать фактор C3, т. е. фактор, участвующий как в альтернативном, так и в классическом пути комплемента. Ингибиторами компонента C3 являются два мембранных протеина – фактор ускорения распада (DAF), который инактивирует конвертазу C3 и блокирует дальнейшую активацию комплемента, и мембранный кофакторный протеин (MCP), инактивирующий компоненты C3b и C4b. Протеин CD59 и протеин S ингибируют формирование мембран-атакующего комплекса. Кроме того, существуют плазменные ингибиторы комплемента, такие как C1-ингибитор, фактор H (ингибирует C3) и C4-связывающий протеин.

Участие системы комплемента в патогенезе синдрома потери плода при АФС

Данные 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 было показано в опыте с мышами, имеющими неактивный ген Crry [52]. Эмбрионы с генотипом Crry/- 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 потерю плода и внутриутробную задержку его роста [66]. 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 на мышах, имеющих мутантный ген C3: несмотря на введение им АФА, потерю плода или задержки его роста у таких животных не наблюдалось [63]. 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 [46].

Возможный патогенез репродуктивных потерь при 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 происходит активация процессов воспаления, коагуляции и развитие тканевых повреждений в плаценте и у плода (рис. 10).

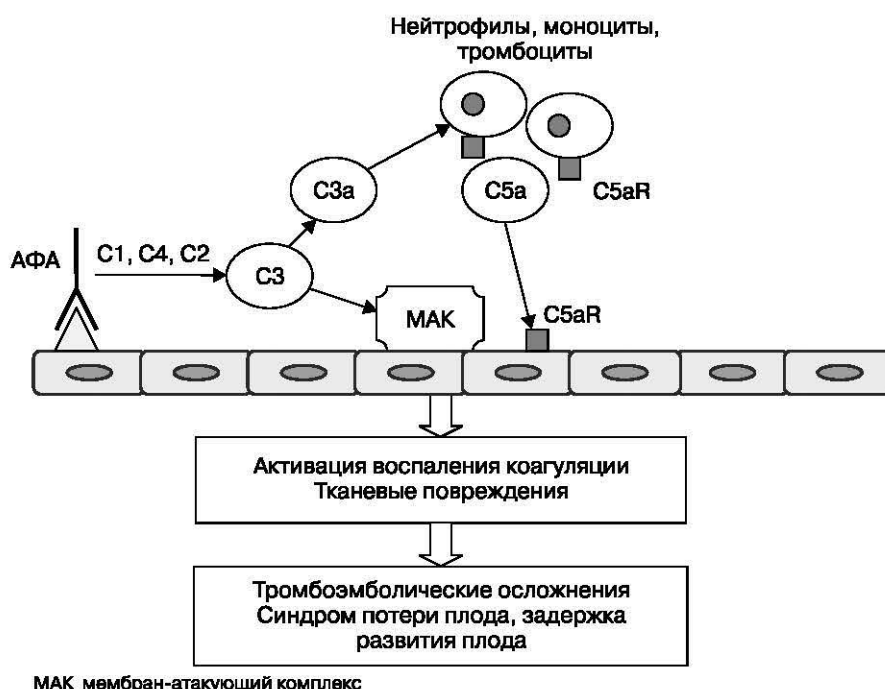


Рис. 10. Участие системы комплемента в патогенезе осложнений АФС.

Участие системы комплемента в патогенезе тромбозов при АФС

Активация комплемента играет роль и в развитии тромбоэмболических осложнений при АФС вследствие активации провоспалительного и протромботического фенотипа. Так, компоненты комплемента C3a и C5a при взаимодействии со своими рецепторами могут активировать эндотелий как непосредственно, так и опосредованно за счет активации тромбоцитов и фагоцитов. У крыс блокада рецептора C5aR позволяла предотвратить тромбообразование и аккумуляцию лейкоцитов [27]. C5a стимулирует экспрессию PAI-1 в тучных

клетках и базофилах, выброс ФНО- α из лейкоцитов, который активирует экспрессию тканевого фактора на эндотелии и моноцитах и, наконец, C5a непосредственно активирует выброс тканевого фактора из эндотелиальных клеток. Таким образом, эффекты комплемента отражают тесную взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции. Роль системы комплемента в развитии тромботических осложнений у пациентов с АФС подтверждается в ряде экспериментальных исследований. Так, у мышей с мутантным геном C5 введение АФА не вызывает развитие тромбофилии. Мембран-атакующий комплекс также способен индуцировать провоспалительные и прокоагулянтные пути при взаимодействии с мембранными G-белками. Вероятно, большинство клеток организма в физиологических условиях устойчиво к литическому эффекту мембран-атакующего комплекса, и большее значение играет именно активация клеток (моноцитов, эндотелиоцитов), индуцированная мембран-атакующим комплексом. Как уже упоминалось выше, мембран-атакующий комплекс регулируется при помощи CD59. Было показано, что CD59 препятствует тромбообразованию на гломерулярном эндотелии, а после введения моноклональных антител к CD59 активируется образование мембран-атакующего комплекса и наблюдается формирование тромбоцитарных тромбов и отложение фибрина [71].

Хотя патогенетические механизмы АФС крайне разнообразны, система комплемента играет важную роль в развитии двух основных проявлений этого синдрома – тромботических осложнений и репродуктивных потерь. Ингибиторы системы комплемента оказались эффективными для профилактики тромбозов и потерь плода в условии эксперимента и, возможно, окажутся эффективными и у человека.

Апоптоз и АФА

В последние годы появились данные о потенциальной роли апоптоза в патогенезе АФС и многих системных аутоиммунных заболеваний.

Впервые термин «апоптоз» был предложен Kerr, Wyllie и Currie в 1972 г для характеристики особой формы запрограммированной гибели клеток, отличной от некроза. На сегодняшний день известно, что апоптоз является генетически контролируемым и энергетически зависимым фундаментальным процессом, играющим важнейшую роль в поддержании гомеостаза в многоклеточных организмах. Множество патологических процессов представляют собой либо избыточное отмирание клеток, проявляющееся их потерей, либо дефектами апоптоза, проявляющимися «накоплением» клеток или пролиферацией.

Плазматическая мембрана клетки имеет более 2500 рецепторов на своей поверхности. На эти рецепторы действует огромное количество входящих сигналов. Клетка обладает интегративной функцией – она отвечает не на каждый сигнал в отдельности, а как бы суммирует все сигналы и выдает свой, обобщенный, ответ, который не мог бы вызвать ни один сигнал сам по себе. Такая интегративная функция осуществляется благодаря слаженной работе ряда клеточных систем – трансдукторов сигналов, то есть систем, основная функция которых состоит в донесении сигналов до генома, непосредственно ге-

нетического ответа, другими словами, систем активации и/или репрессии тех или иных генов и эффекторных молекул, сочетание которых позволяет сформировать клеточный ответ. Такое множество входящей информации подвергается конвергенции уже на пострецепторном уровне: существует определенный ограниченный, более или менее общий набор сигнал-передающих систем, количество которых существенно ниже, нежели количество и разнообразие входящих импульсов. В единицу времени действуют почти все сигнал-передающие системы, а сочетание их конечных продуктов и определяет ту или иную реакцию клетки.

Апоптоз затрагивает все системы клетки, при этом перестраивается энергетический обмен, уровень экспрессии тех или иных рецепторов, происходят структурные изменения. Имеются принципиальные различия в механизмах апоптоза и другого процесса, сопровождающегося гибелью клеток, – некроза (табл. 21).

Апоптоз сопровождается изменениями морфологии клеток, среди которых чаще всего встречаются конденсация ядра и выделение мембранных частиц. Дезинтеграция путем фрагментации – окончательная стадия гибели клеток. Следует отметить, что апоптоз характерен для ядерных клеток (клеток-эукариот), хотя существует поразительное сходство между активированными

Таблица 21. Основные морфологические и биохимические проявления и отличия апоптоза и некроза

Критерий	Апоптоз	Некроз
Цитоплазма	Конденсация и фрагментация	Лизис
Целостность мембраны	Долго сохраняется	Рано разрушается
Митохондрии	Долго сохраняются	Сморщиваются, характерен захват Ca^{+2}
Ядро	Хроматин конденсирован, часто очерчен, подвергается краевому перераспределению	Кариопикноз, кариолизис
Фагоцитоз клеток	Длится от нескольких минут до 1 часа	Отсутствует
Возможность блокады гибели клетки	Блокаторы кальциевых каналов	Не блокируется
Первичные биохимические проявления	Активация эндонуклеаз	Сморщивание клеток, лизис цитоплазматических структур
Биохимические изменения в цитоплазме	Синтез специфических белков, лизосомы интактны	Разрушение лизосом, отсутствие белкового синтеза
Биохимические изменения в ядре	Разрывы ДНК между нуклеосомами	Диффузная деградация
Механизмы инициации	Генетические, физические, химические, трофические, гормональные	Токсины, физические факторы
Воспалительный процесс	Отсутствует	Есть

тромбоцитами, которые, как известно, являются безъядерными клетками, и апоптозными клетками.

Последние исследования показали, что универсальным условием для апоптоза является раннее перераспределение фосфолипидов мембран клеток или, иначе, так называемая «потеря асимметрии» фосфолипидных мембран. В физиологических условиях имеет место асимметрия фосфолипидных мембран, которая заключается в том, что отрицательно заряженные фосфолипиды локализованы на внутреннем листке плазматической мембраны, в то время как на наружной – нейтральные и положительно заряженные. После индукции апоптоза, фосфатидилсерин, главный мембранный анионный фосфолипид, перемещается с внутреннего слоя клеточной мембраны на внешний. Эта потеря мембранной асимметрии является очень ранней, характерной чертой клетки, подвергающейся апоптозу, и предшествует «пузырению» мембраны и конденсации хроматина. Существует, по крайней мере, 2 механизма, приводящие к потере мембранной асимметрии в ходе апоптоза. В нормальных условиях мембранная асимметрия ФЛ поддерживается аминокислотной транслоказой. Этот фермент способствует транслокации ФС и на поздних стадиях ФЭ с внешней на внутреннюю поверхность клеточной мембраны АТФ-зависимым способом.

Ограниченные способности этого фермента подтверждают, что его главная роль состоит скорее в сохранении асимметрии липидов: ингибция этой транслоказы в нормальных клетках не приводит к значительным потерям асимметрии.

Итак, хотя апоптоз ассоциируется с разрегулированием активности аминокислотной транслоказы, маловероятно, что ингибция только этой транслоказы приводит к «переходу» ФЛ на внешний листок мембраны. Апоптоз также приводит к активации неспецифической липидной скрамбلاзы, что приводит к двунаправленному трансмембранному движению всех классов липидов. Этот феномен скрамблинга (перемешивания) мембранных липидов имеет место и при активации тромбоцитов и эритроцитов.

Экспозиция ФС на поверхности активированных тромбоцитов важна для осуществления нормального гемостаза, о чем свидетельствует факт, что при синдроме Скотта, характеризующимся снижением PS-экспозиции, имеет место кровоточивость.

Вдобавок к своему прямому прокоагулянтному потенциалу в теназных и протромбиназных комплексах, ФС играет важную роль в инициальной фазе коагуляции, увеличивая каталитическую эффективность комплекса тканевой фактор/фактор VIIa. Фосфатидилэтаноламин также может участвовать в этой реакции при уменьшении запаса ФС.

Другое следствие экспозиции ФС и, возможно, ФЭ – развитие аутоиммунного ответа. В результате экспериментов J. Rauch и соавт. было показано, что апоптозные клетки являются первичными антигенными и иммуногенными источниками, а аномалии при распознавании апоптозной клетки в начале или в ходе процесса апоптоза приводят к немедленной индукции аутоиммунного процесса.

Удаление апоптозных клеток из организма осуществляется макрофагами. При активации макрофага в процессе иммунного ответа происходит выброс ФНО- α – мощного активатора тромбопластина, также мощного активатора свертывания. Макрофаг распознает апоптозную клетку тремя способами, причем тип распознавания зависит от вида клетки и от стадии процесса. При первом типе взаимодействие макрофага и апоптозной клетки происходит через представленные на мембране в норме N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин и галактозу, что позволяет им связываться с лектинами макрофагов. При втором типе взаимодействия тромбоспондин, который синтезирует и выбрасывает в микроокружение макрофаг, скрепляет апоптозную клетку и макрофаг через $\alpha 4\beta 3$ интегриновые рецепторы макрофага. Третий путь имеет наибольшее отношение к АФС, он связан с переходом мембранного ФС с внутренней поверхности мембраны клетки на наружную в самом начале процесса апоптоза. Специфические рецепторы макрофагов распознают эти анионные ФЛ, что позволяет им вступать в реакцию с апоптозной клеткой.

Однако при распознавании апоптозной клетки могут происходить ошибки. Как уже отмечалось, апоптоз характеризуется усилением процессов образования радикалов кислорода, наиболее активным из которых является гидроксирадикал, способный напрямую повреждать макромолекулы, включая ДНК, протеины и липиды клеточной мембраны. Радикалы кислорода способны модифицировать как сами по себе ФЛ, так и конструкцию ФЛ-протеинового комплекса двумя путями: прямой путь, через воздействие на аминокислоты $\beta 2$ -GPI, и непрямой – через высоко реактивные липиды и радикалы, полученные в результате пероксидации цепочек жирных кислот ФЛ. Чувствительность к пероксидации прямо пропорциональна количеству двойных карбоновых связей, то есть количеству полиненасыщенных жирных кислот, которые являются излюбленными липидными мишенями для радикалов кислорода.

Модификации в результате воздействия радикалов кислорода на ФЛ и ФЛ-протеиновые комплексы могут привести к образованию новых эпитопов, каждый из которых может стать антигеном или иммуногеном. Однако новые анти- и/или иммуногены мембраны способны появляться не только в результате химических превращений в уже существующих эпитопах, но и в результате проявления критических эпитопов, в норме существующих внутри ФЛ и ФЛ-протеиновых комплексов. Итак, экспозиция анионных ФЛ, таких как ФС, на поверхности апоптозных клеток может приводить к специфическому взаимодействию с циркулирующими ФЛ-связывающими протеинами (как $\beta 2$ -GPI). Окислительные изменения на поверхности апоптозных клеток приводят к антииммуногенности связанного с ФЛ мембраны апоптозной клетки $\beta 2$ -GPI. Таким образом, потенциальной антигенной мишенью для АФА является $\beta 2$ -GPI, связанный с апоптозной клеткой.

При большинстве патологических состояний апоптоз может возникать в разное время в клетках разного типа. Об этом свидетельствует состав мембранных микрочастиц, выделяемых при апоптозе, и в особенности, мембранные антигены, обладающие тенденцией взаимодействовать с мембранными протеинами, имеющими сродство к ФС, включая $\beta 2$ -GPI, протромбин, протеин С,

протеин S, аннексины, или к ФЭ (кининогены). Разнообразие неоэпитопов, образующихся в результате присоединения этих протеинов, которые могут выступать в роли белков-кофакторов при АФС вместе с разнообразием типов клеток, объясняют гетерогенность фосфолипид-связывающих АФА. Следовательно, АФА могут указывать на наличие апоптоза. Некоторые АФА реактивны в отношении именно окисленных фосфолипидов.

Интересно, что те же самые факторы, которые указывались выше в качестве причины активации тромбоцитов при описании АФС, являются также и индукторами апоптоза (радиация, механическое повреждение, оксиданты, ксенобиотики, рецептор-медиаторные сигналы, ФНО и ЛПНП, оксистеролы, аутоантитела, нуклеотиды, тепловой шок и др.).

В свете вышеизложенного, нам представляется возможным существование непосредственной связи между процессом апоптоза и АФА также по следующему сценарию.

Аннексин V, который обладает высоким сродством к ФС, в то же время проявляет свойства естественного антикоагулянта.

В физиологических условиях аннексин V связывается с апоптотными клетками, на поверхности которых экспонирован ФС, образуя «протективный щит» и препятствуя тем самым связыванию факторов свертывания с фосфолипидной матрицей и тем самым возможному чрезмерному прокоагулянтному эффекту.

АФА, способные образовывать бивалентные комплексы с $\beta 2$ -GPI или с другими белками-кофакторами, способны конкурировать с аннексином V за фосфолипид. Нарушая аннексиновый щит они способствуют «обнажению» фосфолипидов на поверхности клеточной мембраны и делают ее доступной для факторов свертывания, провоцируя прокоагулянтный ответ.

С одной стороны, АФА как аутоантитела сами могут индуцировать усиление апоптоза; с другой стороны, возможно, при чрезмерной активации процесса апоптоза аннексины не справляются с повышенными требованиями в связи с чрезмерной экстернализацией анионных фосфолипидов, в результате чего «незащищенные» фосфолипиды включаются в коагуляционный каскад; в свою очередь, активизация процесса апоптоза может вызывать увеличение образования АФА, тем самым, замыкая порочный круг.

Таким образом, функция аннексина V является своеобразной «защитой» системы гемостаза от возможных негативных результатов физиологического апоптоза.

В заключение следует отметить, что во многих случаях в основе образования аутоантител лежит нарушение процесса апоптоза на различных уровнях организации организма: от клеточного до системного. Упрощенно картину образования антифосфолипидных антител можно представить следующим образом.

Нарушение апоптоза во время формирования иммунной реакции может привести к развитию иммунного ответа, направленного против фосфолипид-белкового комплекса. Снижение количества апоптических процессов, которое наблюдается в экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, ведет к меньшей экстернализации анионного фосфатидилсерина. Во время реа-

лизации толерантности к собственным антигенам, сниженное количество образованных фосфолипид-белковых комплексов, а также их неизбежная модификация и возможное нарушение фагоцитоза, ведет к моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов против этих эпитопов. Важно подчеркнуть, что необязательно появляются новые эпитопы, их должно быть просто меньше определенной пороговой величины, при которой иммунная система распознает их как свои. Активация В-лимфоцитов ведет к генерации аутоантител, направленных против фосфолипид-белковых комплексов.

Может развиваться обратная картина – увеличенный уровень апоптоза. Это ведет к повышению количества фосфатидилсерина и фосфолипид-белковых комплексов, а, следовательно, к большей их модификации с появлением новых, не известных иммунной системе, эпитопов. Макрофаги, не распознающие новые эпитопы, переключаются на путь иммунного фагоцитоза, что приводит к активации Т-лимфоцитов и к генерации антифосфолипидных аутоантител.

Как только появляются первые антифосфолипидные антитела, и в том и в другом случае формируется порочный круг: связываясь с неизменными новыми фосфолипид-белковыми комплексами на поверхности апоптотных клеток, они потенцируют формирование иммунной реакции, а также сдвигают коагуляционный гомеостаз в прокоагулянтную сторону.

Генетические основы антифосфолипидного синдрома

Проявления аутоиммунных заболеваний зависят как от наследственной предрасположенности, так и от влияния факторов окружающей среды.

Наличие генетической предрасположенности к антифосфолипидному синдрому доказывают многочисленные факты, такие как развитие синдрома у однояйцевых близнецов, родственников, а также высокая частота заболевания в определенных этнических группах. Еще в начале 80-х годов было отмечено наличие бессимптомной циркуляции АФА или с развитием клинических проявлений среди членов одной семьи и начато изучение иммуногенетической предрасположенности к заболеванию, включая главный комплекс гистосовместимости (HLA).

В настоящее время известно, что наиболее частыми аутоантигенами для АФА являются $\beta 2$ -GPI и протромбин, поэтому большинство исследований направлены на изучение их молекулярной структуры, полиморфизмов генов и биологической роли этих полиморфизмов.

Семейные случаи АФС

Первое описание семейных случаев АФА было сделано у двух пар однояйцевых близнецов, у которых выявили наличие волчаночного антикоагулянта. Позднее удалось описать развитие первичного АФС у четверых членов одной семьи.

Обнаружено, что у близких родственников, больных СКВ или первичным АФС, чаще выявляются антитела к кардиолипину, что подтверждает наличие генетической предрасположенности к появлению АФА.

В 1987 году Maskie и соавт. сообщили о трех семьях, в которых у одного и более членов выявлен волчаночный антикоагулянт. Позже Ford и соавт. обнаружили сходную картину у 9 из 23 членов одной семьи в 4 поколениях (из них четверо имели неврологическую симптоматику, у пятерых обнаружение ВА не сопровождалось клиническими проявлениями).

Goel и соавт. выявили клинические и лабораторные изменения у членов 7 семей, в которых по крайней мере 1 родственник страдал АФС. Был сформулирован набор критериев для семейного АФС и высказано предположение о том, что ген, предрасполагающий к развитию заболевания, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Во многих случаях семейного АФС или циркуляции АФА обнаружена высокая частота DR4, DR6 или DR7 гаплотипов HLA [25].

Гаплотипы HLA и АФА

Гены, кодирующие HLA II класса (DP, DQ и DR) расположены в 6 хромосоме. Основной функцией молекулы является обеспечение специфического Т-клеточного иммунного ответа. Наличие взаимосвязи HLA с аутоантителами при СКВ активно изучалось в различных этнических группах.

Связь HLA с АФА представляет собой большой интерес из-за клинически значимого протромботического эффекта аутоантител. R.Asherson и соавт. обнаружили высокую частоту DR4 у 13 больных с первичным АФС в британской популяции. Сходные данные получили E.Camps и соавт. среди жителей юга Испании, а также Goldstein и соавт. среди канадцев.

T.Vargas-Larson и соавт. выявили высокую частоту HLA DR5 у 17 мексиканцев с первичным АФС.

Однако, принимая во внимание антигенную гетерогенность АФА, необходимо проведение анализа специфических подгрупп аутоантител.

Исследования указывают на возможную связь АФС с полиморфизмами генов HLA II класса (DPB1*, DMA*0102), C4 компонента комплемента и ФНО- α (ФНО- α -238*A)[53].

Генетика β 2-GPI

β 2-GPI, связываясь с отрицательно заряженными участками фосфолипидов, участвует в развитии фосфолипид-зависимых коагуляционных реакций. Ген, кодирующий синтез β 2-GPI, расположен в хромосоме 17q32qter. После того, как была расшифрована молекулярная природа гена β 2-GPI, обнаружено 4 его основных полиморфизма: Ser/Asn88, Leu/Val247, Cys/Gly306 и Trp/Ser316.

Значение антигенных полиморфизмов в продукции аутоантител и развитии аутоиммунных заболеваний до конца неясно. Различия в аминокислотных последовательностях приводят к различиям в антигенных эпитопах молекулы. Последствия этого могут быть следующими. β 2-GPI при взаимодействии с фосфолипидами подвергается конформационным изменениям. Различия в аминокислотных последовательностях могут приводить к нарушению конформационных изменений молекулы при взаимодействии с фосфолипидами [28]. Таким об-

разом, полиморфизм в областях, близких к фосфолипид-связывающему участку $\beta 2$ -GPI, может влиять на продукцию АФА и развитие АФС.

В исследованиях обнаружена связь полиморфизма Leu/Val247 в гене $\beta 2$ -GPI с развитием первичного АФС и антителами к $\beta 2$ -GPI. Это объясняется тем, что при замене Leu247 на Val 247 происходят значительные изменения в структуре домена V и/или во взаимодействии доменов IV-V.

Недостаточность $\beta 2$ -GPI

В европейской популяции низкий уровень $\beta 2$ -GPI в плазме крови отмечается в 6,8–12,5% случаев. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* не выявили корреляции между недостаточностью $\beta 2$ -GPI и склонностью как к тромбозам, так и к геморрагиям.

Другие генетические факторы риска АФС

Симптоматика АФС гетерогенна: у одних пациентов возникают артериальные тромбозы, у других – лишь венозные; у части больных с циркуляцией АФА клинические проявления АФС отсутствуют. Такая клиническая гетерогенность АФС может свидетельствовать о наличии дополнительных факторов риска развития проявлений синдрома [25, 26, 49, 64].

При изучении влияния полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии на клинические проявления АФС, обнаружено, что мутация фактора V Leiden, являющаяся наиболее частой причиной тромбофилии в кавказской популяции, не влияет на клиническую картину АФС. Другая частая причина венозных тромбозов – мутация протромбина G20210A – очень редко встречается у больных с АФС, следовательно, не может влиять на их возникновение у пациентов с циркуляцией АФА.

Проведенные исследования нескольких авторов показали, что наличие 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 является дополнительным фактором развития артериальных тромбозов при АФС. Изучалось также влияние полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента и фактора XIII, однако какого-либо влияния их на клинику АФС не обнаружено.

Таким образом, в настоящее время уже проведены или проводятся исследования генетической предрасположенности к циркуляции АФА или развитию АФС. Одними из наиболее вероятных факторов являются гены, кодирующие HLA II класса. Основные трудности в определении генетических факторов риска циркуляции АФА или развития АФС связаны с высокой гетерогенностью антигенов и множеством патофизиологических механизмов тромбозов.

Патогенез акушерских осложнений, обусловленных АФС

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, выстилающего межворсинчатое пространство. И проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия [7].

После оплодотворения зигота активно делится, на 6-й день после овуляции происходит первый контакт образовавшейся бластоцисты с эпителием матки, на 7-й день начинается прикрепление и инвазия. Между 10-м и 13-м днем после овуляции между пролиферирующими клетками трофобласта начинают образовываться лакуны, которые в дальнейшем увеличиваются, сливаются и преобразовываются в межворсинчатое пространство плаценты. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой крови матери, а значит и циркулирующими АФА. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризированы и можно констатировать факт установления маточно-плацентарного кровотока. Факторы, обеспечивающие инвазию трофобласта и нормальное развитие плаценты на ранних стадиях, очень многообразны. К ним относятся факторы роста, цитокины, интегрины, молекулы адгезии, антигены комплекса гистосовместимости (преимущественно 1 класс) и др.

АФА многосторонне, напрямую или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние стадии развития эмбриона.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), тканевого фактора (ТF) 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.

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. 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 отдвигаются посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Влияя на синтез РАI-1 и ТF (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.

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 ФАТ (ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина). Этот процесс нарушается при наличии АФА.

В эксперименте поликлональные АКА человека ингибируют выделение ХГ из эксплантов плаценты. Таким образом, АФА непосредственно могут влиять на секрецию гормонов трофобласта и плаценты.

Поверхность эмбриона должна обладать определенным зарядом и специфической конфигурацией поверхностных гликопротеидов (лектин-конканавалина А), что обеспечивает ему частичную адгезивность.

АФА могут изменять поверхностные характеристики предимплантационного эмбриона (как заряд, так и конфигурацию).

Весьма весомым фактором представляется снижение уровня интерлейкина-3 (ИЛ-3) у беременных с АФС. ИЛ-3 принадлежит к семейству лимфокинов, синтезируемых активированными CD4-клетками и Т-клетками, и является активным фактором роста трофобласта, способствуя имплантации и развитию плаценты. Он 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 ИЛ-3, что частично объясняет эффективность малых доз препарата, применяемого для лечения АФС. Высокий результат дает применение рекомбинантного ИЛ-3, что открывает новые перспективы терапии.

Как уже было отмечено выше, процесс дифференцировки трофобласта сопровождается длительным экспонированием на наружную мембрану клеток отрицательно заряженных ФЛ, в частности ФС. Он является матрицей для активации протромбиназного комплекса и протромбина.

Возникает вопрос, почему тромбообразование не происходит на протяжении всей физиологической беременности. Ответ на этот вопрос дает гипотеза «аннексинового щита», изложенная выше. Исследования последних лет показали, что в процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией ФС происходит выработка аннексина V, естественного антикоагулянта, с высокой специфичностью связывания с ФС. Сродство аннексина V к отрицательно заряженным ФЛ в 1000 раз сильнее, чем протромбина или фактора Ха. Он покрывает ФС по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект.

При морфометрическом исследовании плаценты, взятой у пациенток с АФС, а также с ВЗРП, выявлено значительное снижение концентрации аннексина V.

АФА в присутствии $\beta 2$ -гликопротеина I нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V. При этом возможны следующие механизмы снижения его поверхностной концентрации:

- АФА блокируют транспорт аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта.

- АФА удаляют аннексин V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением.

Казалось бы, имеет место парадокс – если АФА могут удалять и ингибировать связывание с отрицательно заряженными ФЛ аннексина V, почему они не оказывают аналогичное действие на связывание с протромбином. По всей види-

мости, молекулы аннексина V образуют на поверхности трофобласта межмолекулярные комплексы с множеством соединений по типу «ковра». АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Таким образом, повреждающее действие может осуществляться АФА несколькими путями:

- изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;
- нарушается слияние синцития;
- снижается глубина инвазии трофобласта;
- подавляется продукция хорионического гонадотропина;
- усиливаются 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.

По мере прогрессирования беременности тромбообразование в сосудах плаценты становится более очевидным.

Тромбирование сосудов плаценты и, как следствие, прерывание беременности возможно на различных сроках. Но до сегодняшнего дня исследователей не перестает интересовать вопрос, почему местом реализации тромбоза в одном случае является плацента, а в других – сосуды сердца, мозга, сетчатки; что является фактором, определяющим локализацию тромботического процесса, и, самое главное, что обуславливает эпизодический характер процесса [13].

Гистологическое исследование плаценты у пациенток с АФС представляют собой достаточно пеструю картину. Классифицировать эти морфологические повреждения достаточно сложно. Условно их можно подразделить на 3 варианта:

1. Первичные повреждения маточно-плацентарных сосудов с вторичным повреждением ворсин плаценты. В эту группу 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 эндоваскулярное 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: последние похожи на спиральные сосуды поздней лютеиновой фазы цикла. Вторичными повреждениями ворсин являются инфаркты, фиброз конечных ворсин, наличие гиповаскулярных и аваскулярных конечных ворсин.

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

3. Повреждения по типу хронического воспалительного процесса: маточно-плацентарный васкулит (мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов), плот-

ные децидуальные инфильтраты плазматическими клетками, мононуклеарная инфильтрация ворсин хориона и межворсинчатого пространства.

Плаценты у больных, получавших различную терапию во время беременности, также гистологически изменены. Отмечаются бессосудистые конечные ворсины, маточно-плацентарный васкулит, единичные тромбы, а также избыточное отложение фибриновых масс на поверхности трофобласта.

В случае нелеченного АФС и последовавшей гибели плода, а также при сочетании АФС и СКВ, морфологические нарушения представлены множественными инфарктами и некрозами плаценты, скоплением фибриноидных масс в межворсинчатом пространстве, атерозом и тромбозом спиральных артерий, при этом в большинстве случаев отсутствует или не завершена трофобластическая конверсия.

Тем не менее, следует отметить, что 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 является неспецифическим маркером 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. Некоторые исследователи полагают, что изучение морфологии плаценты дает неполную картину патологии материнских сосудов. Необходимую информацию возможно получить при биопсии плацентарного ложа, однако такие исследования представляют весьма затруднительными.

Плаценты у пациенток с циркуляцией АФА без клинических проявлений АФС, получавших во время беременности малые дозы аспирина, характеризуются нормальными гестационными изменениями.

В условиях циркуляции АФА в кровотоке матери Ig класса G свободно проникают в кровоток плода через поры трофобласта после 15 нед. беременности и могут оказывать прямое повреждающее действие на плод. Отметим, что этот факт неоднократно подтвержден исследованиями плацент в случаях потери плода.

На первый взгляд очевидными представляются макротромботические осложнения также у плода и у новорожденного. Наиболее часто, по данным литературы, встречается тромбоз почечных вен новорожденного.

Снижение активности системы фибринолиза (уменьшение концентрации плазминогена при одновременном увеличении тканевых активаторов и ингибиторов активаторов плазминогена), несбалансированность системы коагуляции в онтогенезе и при рождении (снижение уровня витамин К-зависимых факторов, возможно более высоких, чем у взрослых, или аналогичный таковому, уровень фибриногена, FV, FVIII) предрасполагают не только к геморрагиям, но и к тромботическим осложнениям при наличии такого фактора риска, как циркуляция АФА. Повреждение эндотелия при циркуляции АФА

достоверно подтверждено у взрослых. Логично предположить, что подобные изменения возникают и у плода, вызывая более выраженные микротромботические, воспалительные и гипоксические повреждения в незрелых и, следовательно, менее защищенных тканях плода. Морфологически такие изменения не являются специфическими для АФА, и часто в качестве этиологического фактора называются, казалось бы, более очевидные причины (инфекционные и др.).

Возможно также прямое повреждающее действие АФА на ткани плода. Описаны поражения сердечно-сосудистой системы плода в виде блокады проводящих путей, глазной альбинизм, водянка плода и др.

Публикации, посвященные ассоциации неонатальных поражений и циркуляции АФА, относительно немногочисленны. Проведенные в мире наблюдения свидетельствуют о клинике ишемически-гипоксической энцефалопатии, проявляющейся очаговыми или многоочаговыми ишемическими некрозами мозговой паренхимы. Развитие церебральной ишемии у детей с повышенным уровнем АФА R.Silver и соавт. объясняют тремя возможными механизмами: 1) тромбоз фетоплацентарной сосудистой сети может вызывать эмболизацию сосудов головного мозга через овальное отверстие; 2) АФА могут способствовать развитию тромбоза сосудов головного мозга; 3) антитела, поражая плаценту, вызывают плацентарную недостаточность. Авторы исследования делают вывод о преимущественном поражении микроциркуляторного русла мозга у детей с циркуляцией АФА [17].

Представляется важным дальнейшее углубленное изучение распространенности циркуляции АФА среди новорожденных и детей раннего возраста, оценка состояния их здоровья, а также особенностей различных форм ишемически-гипоксической энцефалопатии, связанных с циркуляцией антифосфолипидных антител.

Существует также мнение, что успешный исход беременности не зависит от наличия АФА до беременности. Авторы гипотезы предполагают, что выработка антител к ФЛ-антигенам плода имеет место и в норме. По мере прогрессирования беременности титр антител должен снижаться. Если этого не происходит, что возможно при нарушениях в системе иммунной регуляции, титр нарастает и беременность прерывается.

Изучение спектра АФА у пациенток с синдромом потери плода

Мы изучили спектр антифосфолипидных антител (суммарные АФА-антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, кардиолипину) и антител к кофакторам фосфолипидов: аннексину V, протромбину, β 2-гликопротеину I у пациенток с синдромом потери плода (СПП).

Было обследовано 426 женщин с синдромом потери плода в анамнезе и 89 детей, рожденных у пациенток с этим синдромом. Контрольную группу составили 150 здоровых беременных и 50 здоровых детей.

Критериями для отбора материала были наличие СПП, отягощенного акушерско-гинекологического, а также тромботического семейного анамнеза.

Согласно намеченному алгоритму проведен анализ наследственного анамнеза (n=275); в 47,1% случаев обнаружен отягощенный семейный тромбогеморрагический, и в 54,4% случаев – семейный акушерский анамнез.

У 82 (29,8%) пациенток были ранние преэмбрионические потери и бесплодие, у 21 (7,6%) – ранние преэмбриональные потери и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) в анамнезе, у 140 (50,9%) – самопроизвольный выкидыш, у 53 (19,3%) – антенатальная гибель плода, у 54 (19,6%) – синдром задержки развития плода, у 32 (11,6%) – гестоз, у 12 (4,3%) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

275 пациенток с синдромом потери плода в анамнезе составили следующие клинические группы:

I группа (n=82/29, 8%) – пациентки, у которых в анамнезе преобладали ранние преэмбриональные потери и в 57% из них – неудачи ЭКО;

II группа (n=110,40%) – беременные с ранними выкидышами (до 16 нед) в анамнезе;

III группа (n=30/10, 9%) – беременные, с поздними выкидышами (от 16 до 22 нед) в анамнезе;

IV группа (n=53/19, 3%) – беременные, у которых в анамнезе имела место антенатальная гибель плода.

В I группе АФС выявлен у 25 (31%) пациенток. Спектр АФА в этой группе представлен: ВА обнаружен у 14 (18%), АФА – у 2 (2%), анти-β2-GPI – у 4 (4%), антитела к аннексину V – у 16 (20%), антитела к протромбину – у 2 (2%).

Во II группе АФС выявлен у 44 (40%) пациенток: ВА – у 19 (17,2%), АФА – у 17 (15,4%), анти-β2-GPI – у 5 (21,8%), антитела к аннексину V – у 31 (28,1%), антитела к протромбину не обнаружены.

В III группе АФС обнаружен у 11 (36,6%) пациенток: ВА – у 5 (16,6%), АФА – у 7 (23,3%), анти-β2-GPI – у 5 (16,6%), антитела к аннексину V – у 8 (26,6%), антитела к протромбину – у 2 (6,6%).

И, наконец, в IV группе АФС выявлен у 14 (26,4%) пациенток: ВА – у 6 (11,3%), АФА – у 7 (13,2%), анти-β2-GPI – у 9 (16,9%), антитела к аннексину V – у 10 (18,6%), антитела к протромбину – у 3 (5,6%).

Из 275 пациенток с СПП в анамнезе АФС выявлен у 94 (36,5%): ВА – у 44 (16%), АФА – у 33 (12%), анти-β2-GPI – у 23 (8,3%), антитела к аннексину V – у 65 (23,6%), антитела к протромбину – у 7 (2,5%). При обследовании детей (n=89), рожденных у матерей с циркуляцией АФА, антифосфолипидные антитела выявлены у 19 (21,3%). Антитела у детей выявлялись при условии их высоких титров у матерей (рис. 11).

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы. У женщин с СПП в анамнезе и у их детей в высоком проценте случаев выявляются АФА. Титр антител у детей коррелирует с уровнем АФА в материнской крови. В спектре антител при СПП в анамнезе преобладают антитела к аннексину V. Вероятно, это объясняется разрушением защитного аннексинового щита на поверхности трофобласта при циркуляции этой подгруппы антител. У женщин с СПП, в том числе с ранними преэмбриональными потерями, в структуре антител к кофакторам превалируют антитела к аннексину V.

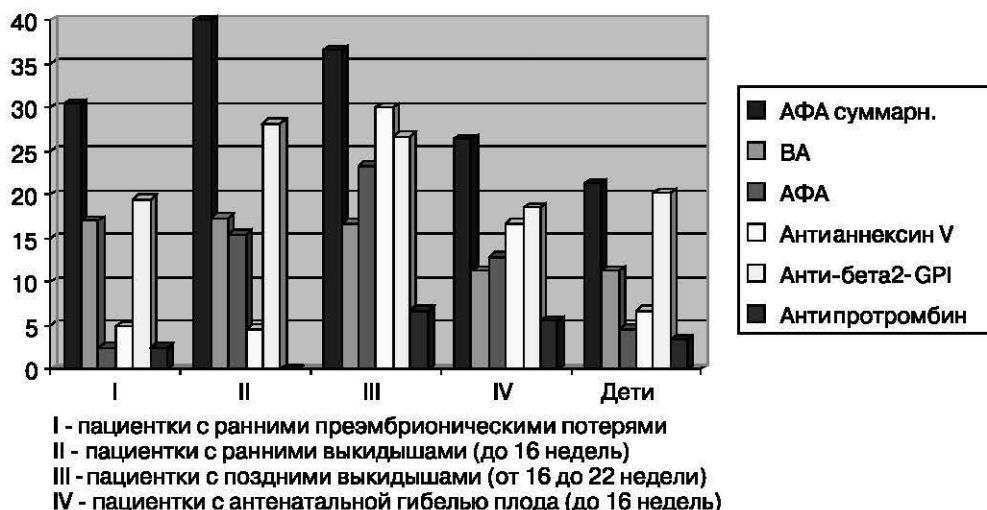


Рис. 11. Спектр АФА у пациенток с СПП в анамнезе и их детей.

1.6. Диагностика антифосфолипидного синдрома

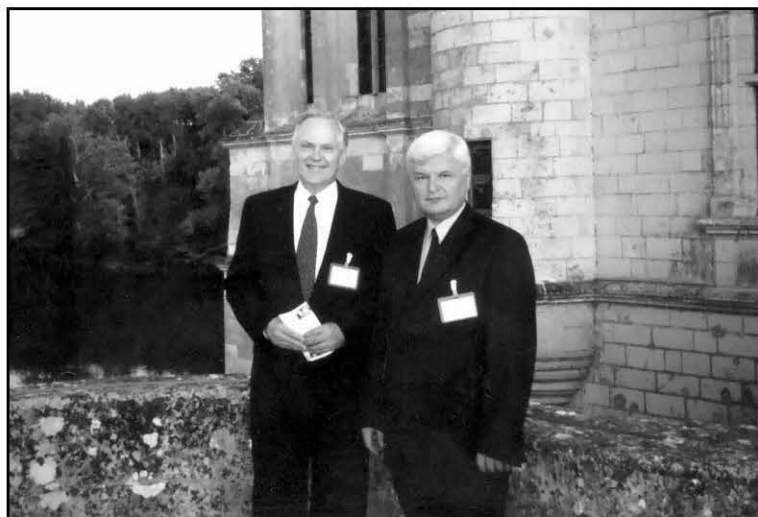
Своевременная диагностика АФС является основой предотвращения основных акушерских и тромботических осложнений. Тем не менее, она не всегда доступна и проста, а потому требует глубокого понимания вопросов общей патологии и гемостазиологии.

Лабораторная диагностика АФС не может быть отнесена к рутинным методам и требует строгой стандартизации, на что обращают внимание ведущие исследователи этой проблемы во всем мире.

Выявление АФА осуществляется как с помощью иммунологических методов (ELISA), так и с использованием фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов, направленных на определение ВА. Методом выбора при определении антикардиолипидных антител, по общему признанию, является твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), при этом возможно определение идиотипов IgG, -M, -A. Частота выявления изолированных IgG составляет 36%, IgM – 17%, IgA – 14%, различные вариации – у 33% (R. Bick et al).

Поскольку АКА связываются с фосфолипидами через $\beta 2$ -GPI, уже разработаны тест-системы, позволяющие прямо определять концентрацию анти- $\beta 2$ -GPI-антител. Как уже подчеркивалось выше, определение анти- $\beta 2$ -GPI более предпочтительно, нежели антител непосредственно к АКА.

ELISA для АФА (кардиолипидный анализ) предназначен для количественного определения уровня этих антител в сыворотке крови больных с использованием микротитровых плат, покрытых кардиолипином или иным отрицательно заряженным фосфолипидом, в частности, фосфатидилсерин. Среды блокируют альбумином бычьей сыворотки или другим подходящим



D. Triplett и А.Д. Макасария на Всемирном конгрессе по антифосфолипидному синдрому – Тур, Франция, 2000 г. Профессор D. Triplett (университет Индианы, США) – один из крупнейших гемостазиологов мира, разработавший основные принципы дифференциальной диагностики волчаночного антикоагулянта с применением подтверждающих проб.

реагентом, затем добавляют сыворотку крови больного, разведенную, как правило, в бычьей сыворотке. Разбавитель для сыворотки больного должен содержать $\beta 2$ -GPI для максимального связывания антител с фосфолипидами антигенов. Большинство тестовых реагентов в настоящее время содержат известные концентрации $\beta 2$ -GPI. После инкубационного периода среду промывают и АФА определяют по маркированным IgG- и IgM-антителам.

Результаты теста выражают в единицах mprl или GPL. Один mprl эквивалентен 1 мг IgG. Общепринято результаты анализа оценивать как «высокопозитивные» (более 60 mprl или более 80 GPL), «среднепозитивные» (20–80 GPL или 20–60 mprl) или «низкопозитивные» (менее 20 GPL или mprl). Результаты менее 10 GPL или mprl рассматриваются как отрицательные. Соответствие между данными разных лабораторий для высокопозитивных и отрицательных результатов на IgG и IgM составляет 90%, для среднепозитивных и низкопозитивных более 75%.

В настоящее время разработаны тест-системы для определения антипротромбиновых антител, учитывая, что протромбин выступает в роли кофактора для ВА.

Тем не менее, ряд исследователей сообщают, что ВА и высокий титр АКА в большей степени отражают высокий риск тромбозов, нежели анти- $\beta 2$ -GPI-антитела или антипротромбиновые антитела. В связи с этим, R. Bick и соавт. рекомендует следующую последовательность лабораторных исследований (табл. 22).

Выявление ВА основано на удлинении фосфолипид-зависимых коагуляционных реакций. Однако в связи с отсутствием стандартизации этих исследований и неоднозначными результатами, в 1990 г субкомитет по ВА Международного Общества по тромбозу и гемостазу рекомендовал основные принципы вы-

Таблица 22. Лабораторная диагностика при подозрении на АФС (необъяснимые тромбозы, транзиторные ишемические атаки, потери плода, болезнь коронарных артерий и др.)

Исследования, проводимые в первую очередь.	<ul style="list-style-type: none"> – АКА (IgG, IgA, IgM) – ВА (dRVVT) – Нейтрализация гексагональным фосфолипидом – $\beta 2$-GPI (IgG, IgA, IgM)
Исследования, проводимые во вторую очередь (при отрицательных тестах на ВА и АКА).	<ul style="list-style-type: none"> – антифосфатидилсерин (IgG, IgA, IgM) – антифосфатидилинозитол (IgG, IgA, IgM) – антифосфатидилхолин (IgG, IgA, IgM) – антифосфатидилэтаноламин (IgG, IgA, IgM) – антифосфатидилглицерол (IgG, IgA, IgM)

явления ВА. Эти диагностические подходы на сегодняшний день применяются в специализированных лабораториях гемостаза. Согласно рекомендациям Международного Общества по тромбозу и гемостазу диагностика ВА складывается из трех этапов (табл. 23).

I этап включает скринирующие исследования, основанные на удлинении фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов. С этой целью применяются такие тесты как АЧТВ с минимальным содержанием фосфолипидов, который намного более «чувствителен» к присутствию ВА, нежели обычная проба; протромбиновое время с разведенным тканевым тромбопластином (dPT), время разведенного яда гадюки Рассела (dRVVT), каолиновое время (рис. 12).

Таблица 23. Лабораторная диагностика ВА

<p>1. Скрининг-тесты.</p> <p>Фосфолипид-зависимые коагуляционные тесты должны быть удлинены. К ним относятся:</p> <ul style="list-style-type: none"> – активированное частичное тромбопластиновое время – протромбиновое время с разведенным тромбопластином – время с разведенным ядом гадюки Рассела (dRVVT)
<p>2. Коррекционные пробы.</p> <p>Присутствие антикоагулянта демонстрируется, если время свертывания остается удлинённым после смешивания нормальной и исследуемой плазмы крови.</p>
<p>3. Подтверждающая проба (фосфолипид-зависимость антикоагулянта).</p> <p>ВА дифференцируется от других коагуляционных ингибиторов при коррекции времени свертывания в присутствии избыточных концентраций фосфолипидов. Фосфолипиды, применяемые для этой процедуры, могут быть следующими:</p> <ul style="list-style-type: none"> – лизаты тромбоцитов – фосфолипидные липосомы – гексагональные фосфолипиды
<p>4. Исключение других коагулопатий, исследование факторов свертывания.</p>

Примечание: специальное внимание должно уделяться правильности проведения исследований, в частности, необходимо исключить в исследуемой плазме наличие остаточных тромбоцитов (тромбоцит-контаминация).

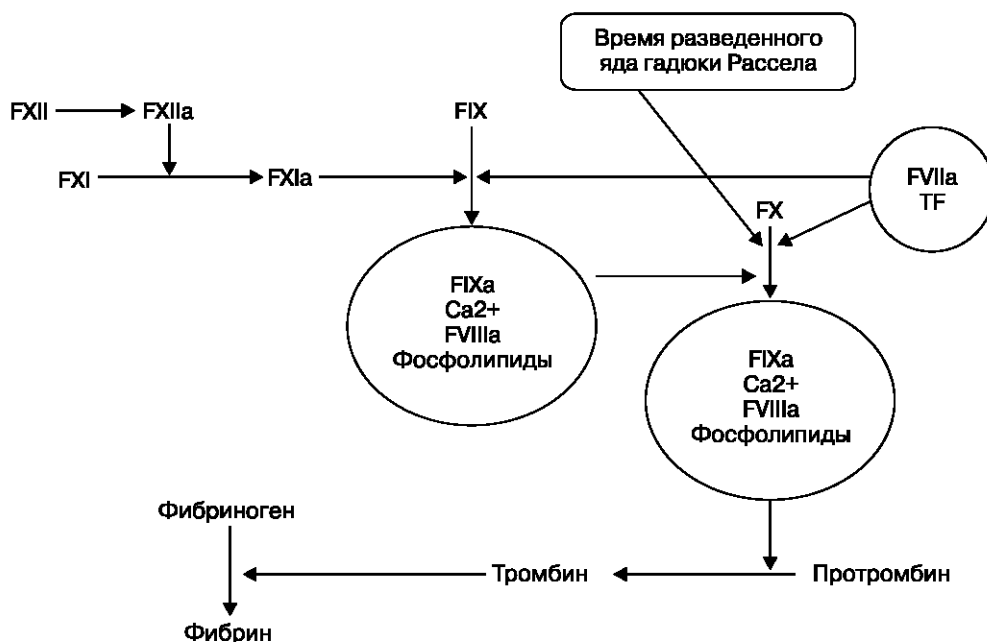


Рис. 12. Волчаночный антикоагулянт, нарушая фосфолипид-зависимые реакции коагуляции, удлиняет АЧТВ и в меньшей степени протромбиновое время. Наиболее чувствительным тестом для определения волчаночного антикоагулянта является тест с разведенным ядом гадюки Рассела.

Однако на основании удлинения скрининг-тестов судить о наличии ВА невозможно, поскольку удлинение может быть результатом циркуляции других антикоагулянтов, таких как специфические ингибиторы факторов свертывания, продукты деградации фибрина/фибриногена, парапротеины; а также дефицита факторов свертывания крови или наличия в плазме гепарина или варфарина.

II этап – проведение коррекционной пробы, позволяет уточнить причину удлинения скрининг-тестов. С этой целью исследуемую плазму смешивают с нормальной. Укорочение времени свертывания свидетельствует о дефиците факторов свертывания. Если же время не корригируется, а в ряде случаев даже удлиняется, это свидетельствует об ингибиторной природе удлинения скрининг-тестов.

III этап – подтверждающая проба, целью которой является выяснение природы ингибитора (специфический или неспецифический). Если при добавлении в исследуемую плазму избытка фосфолипидов время укорачивается – это свидетельствует о наличии ВА, если нет – в плазме присутствуют специфические ингибиторы факторов свертывания крови.

Поскольку чем минимальнее содержание фосфолипидных матриц (а, следовательно, тромбоцитов) в исследуемой плазме, тем чувствительнее скрининг-тест, необходимо исключить наличие остаточных тромбоцитов в бедной тромбоцитами плазме, особенно, если тестируется замороженная плазма.

К сожалению, различные тесты обладают разной чувствительностью, и еще не разработан метод исследования, который стал бы «золотым стандартом» при детекции ВА. Поэтому если первый же скринирующий тест на ВА отрицателен, это еще не свидетельствует об отсутствии ВА: необходимо использовать как минимум еще два скринирующих теста. Лишь если 3 скринирующих теста на ВА отрицательны, можно судить об отсутствии ВА в плазме крови.

Чувствительность АЧТВ к наличию или отсутствию ВА в большой степени зависит от используемых реагентов. У многих пациентов с тромбозами и ВА АЧТВ находится в пределах нормы, даже при применении новейших, объявленных более «чувствительными» реагентов. В связи с этим АЧТВ не всегда является реальным скрининговым тестом на ВА. При подозрении на ВА более точным тестом является dRVVT, который должен ставиться немедленно вслед за АЧТВ. Уже разработан модифицированный dRVVT, при котором яд разводят до получения «нормального» времени (23–27 сек); вслед за этим разводят фосфолипид до минимального уровня, который может «держаться» этот интервал. Пролонгация времени свертывания не будет корректироваться в смеси плазмы пациента и нормальной; эта система определяет как IgG, так и IgM ВА. Проба dRVVT является наиболее чувствительной из всех анализов на ВА. Подтверждение ВА при таких исследованиях состоит в нейтрализации фосфолипидами (укорочение) пролонгированного теста. Практически большинство врачей и лабораторий исследуют больных на ВА после начала антитромботической терапии. Если пациент получает варфарин и dRVVT у него пролонгировано, а затем нейтрализуется подходящим фосфолипидом, то подтверждается наличие ВА. В том случае, когда пациент получает гепарин и dRVVT пролонгировано, нейтрализация тромбоцитарными фосфолипидами не является достоверной, так как большое количество фактора 4 тромбоцитов (антигепариновый фактор) ингибирует эффекты гепарина, корригируя тест. Например, коммерческие экстракты тромбоцитов (BioData Corporation) для процедуры нейтрализации содержат около 100 МЕ/мл фактора 4 тромбоцитов. Нормальный свежемороженый экстракт тромбоцитов человека, часто применяемый для «тромбоцитарной или фосфолипидной процедуры нейтрализации» в клинических лабораториях, содержит около 95 МЕ/мл фактора 4 тромбоцитов, что более чем достаточно для нейтрализации гепарина, укорочения пролонгированного времени свертывания и ложно-положительных результатов dRVVT. Практически, таким образом, использование dRVVT является наиболее чувствительным тестом для определения ВА. Нейтрализация этого теста фосфолипидами нетромбоцитарного происхождения, особенно цефалином (Bell-Alton), который не содержит фактор 4 тромбоцитов, делает его наиболее специфичным. ВА имеет высокое сродство к фосфолипидам в гексагональной композиции, к таким как фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, что имеет место после повреждения мембран при инфекциях, интерлейкином-1 и др., приводящих к изменению ламеллярной формы в гексагональную, тогда как АКА обладают аффинностью к ламеллярным фосфолипидам в 2-слойной (ламеллярной) композиции. Поэтому тест нейтрализации фосфолипидами гексагональной формы считается наиболее достоверным подтверждающим тестом.

Когда пациенты с тромбозами или повторным прерыванием беременности подозреваются на наличие АФА, при отрицательных тестах на АКА и ВА, необходимо провести дополнительные исследования на анти- β 2-GPI и антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилхолину ELISA-методом.

Многие пациенты будут иметь подгруппы АФА (антифосфатидилинозитол, антифосфатидилэтаноламин, антифосфатидилглицерин, антифосфатидилинозитол, антифосфатидилхолин или анти- β 2-GPI при отсутствии АКА (всех подтипов) или ВА. Характерно, что такая картина встречается, по данным R. Bick и соавт., у 7% больных с ТГВ/ЛЭ при синдроме антифосфолипидных тромбозов (тип 1), у 15%, страдающих от тромбозов коронарных сосудов, периферических артерий (тип 2), у 15% с цереброваскулярными и ретинальными тромбозами (тип 3) и у 22% с типом 5. В таблице 22 указана последовательность выявления АФА.

Поскольку выявление ВА не всегда представляет собой легкую задачу, имеет смысл придерживаться определенного алгоритма исследований. Ниже приводится алгоритм процедуры определения ВА при использовании разных форм фосфолипид-зависимых скринирующих тестов (рис. 13, 14).

Мы считаем крайне важным правильную интерпретацию результатов исследования и исключение ложноположительных результатов. Поэтому необходимо учитывать, что:

- 1) Удлинение АЧТВ и каолинового времени может иметь место при:
 - приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
 - дефиците факторов внутреннего пути свертывания;
 - циркуляции специфических и неспецифических антикоагулянтов;
 - дефиците витамина К как следствия мальабсорбции и / или длительной антибиотикотерапии;
 - механической желтухе;
 - коагулопатии потребления;
 - гиперфибринолизе.
- 2) Удлинение dRVVT возможно при:
 - циркуляции ВА;
 - циркуляции ингибитора фактора V;
 - дефиците факторов V, X и I;
 - приеме прямых и непрямых антикоагулянтов.
- 3) Удлинение протромбинового времени в тесте с разведенным тромбопластином возможно при:
 - приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
 - дефиците факторов внешнего пути свертывания;
 - циркуляции специфических и неспецифических антикоагулянтов;
 - дефиците витамина К;
 - механической желтухе;
 - коагулопатии потребления.
- 4) Время разведенного яда гадюки Рассела удлинено при:
 - циркуляции ВА;
 - циркуляции ингибитора фактора V;
 - дефиците факторов V, X и I.

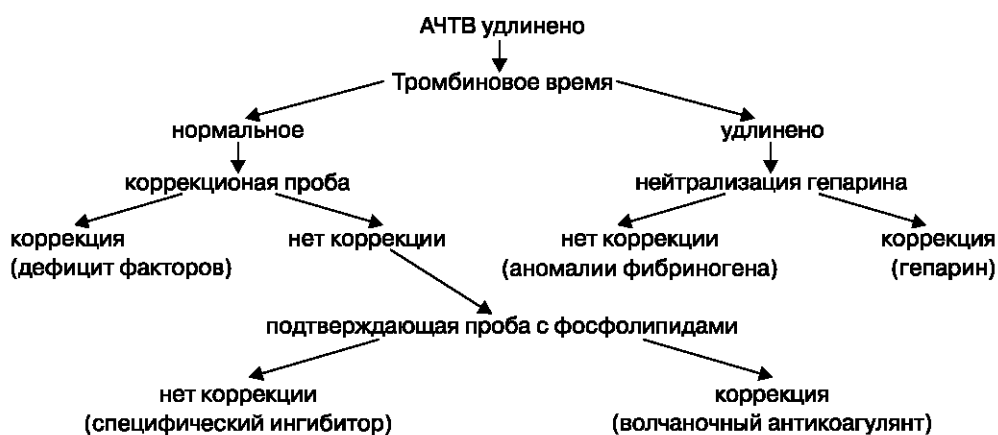


Рис. 13. Алгоритм определения ВА с использованием АЧТВ.

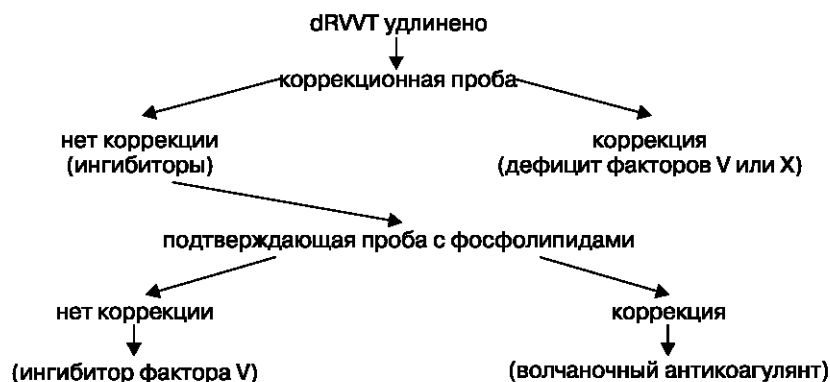


Рис. 14. Алгоритм определения ВА с помощью времени разведенного яда гадюки Рассела (dRVVT).

Проведение II этапа исследований на ВА также имеет свои особенности. До проведения этой процедуры необходимо исключить наличие гепарина в исследуемом образце; обычно для идентификации гепарина успешно применяется тромбиновое время. После исключения наличия гепарина, возможно проведение процедуры «смешивания», которая заключается в добавлении к плазме крови больного нормальной плазмы в соотношении 4:1. Этот метод выявляет большинство ингибиторов.

При смешивании нормальной плазмы с плазмой крови больного наблюдается коррекция АЧТВ (укорочение) как минимум на 5 сек в случае дефицита факторов. При наличии ингибиторов АЧТВ может незначительно укорачиваться, что возможно в присутствии специфического ингибитора к определенному фактору, так как этот ингибитор может нейтрализовать фактор свертывания нормальной плазмы. Однако это больше характерно для соотношения плазмы крови больного и нормальной плазмы, равного 1:1. В большинстве же

случаев (особенно при соотношении 4:1) АЧТВ не меняется или, что очень редко, даже удлиняется, т.е. имеет место так называемый «люпус-кофакторный» эффект, причина которого пока не известна.

Таким образом, соотношение плазмы крови больного и нормальной плазмы в соотношении 1:1 может использоваться для относительной дифференциации между специфическим ингибитором (АЧТВ несколько укорачивается) и ВА (АЧТВ не меняется).

Особое внимание следует обратить на источник «нормальной плазмы», так как наличие резидуальных (остаточных) тромбоцитов в ней может вести к коррекции удлинённого скрининг-теста, что может симулировать дефицит факторов свертывания. Кроме того, важно инкубировать смесь плазм по крайней мере в течение 60 мин (а предпочтительнее — 120 минут). Если эти условия не соблюдаются, то в 15–20% случаев ВА не выявляется.

Положительные результаты скрининг-тестов позволяют в дальнейшем при выявлении тромбофилического состояния считать его с большой вероятностью обусловленным АФС. Наибольшее значение здесь играют тесты на выявление молекулярных маркеров тромбофилии и внутрисосудистого свертывания крови, как D-димер, тест склеивания стафилококков, комплекс тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагмент F1+2 протромбина (табл. 24).

Следует еще раз подчеркнуть, что лабораторная диагностика АФС не может быть отнесена к рутинным методам и требует строгой стандартизации.

Таблица 24. Характеристика маркеров тромбофилии и внутрисосудистого свертывания крови

Методы	Характеристика и значение метода
Комплекс тромбин-антитромбин	Ранний маркер тромбофилического состояния и начала внутрисосудистого свертывания крови. Снижение свидетельствует об эффективности терапии.
F1+2-фрагменты протромбина	Образуются при протеолитическом расщеплении протромбина, активированного Ха-фактором. Косвенный маркер образования тромбина позволяет судить о наличии ДВС-синдрома и тромбофилии. При эффективной терапии гепаринами их количество уменьшается или исчезает.
Продукты деградации фибрина-фибриногена	Образуются в результате гиперпротромбинемии и репаративного фибринолиза. Маркер текущего ДВС-синдрома или тромбофилии. При гепаринотерапии уровень снижается или ПДФ исчезает.
D-димер	Характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Один из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза. Уменьшение и исчезновение свидетельствует об эффективности терапии гепаринами.

Список литературы

1. Агаджанова А.А. Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности. // Акушерство и гинекология. 1999. №3. с. 6–8.
2. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину. – Тер. архив. 1988 -№7 с. 45–47.
3. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Антитела к фосфолипидам и невынашивание. // Вестн. Росс. ассоц. Акуш. – Гин. 2000. №1. С. 44–49.
4. Гениевская М.Г. Патогенетическое обоснование противотромботической терапии невынашивания беременности у больных с АФС. // Дис., канд. мед. наук. М.2000.
5. Громыко Г.Л., Зубжицкая Л.Б. Особенности течения и исходы беременностей у женщин с антифосфолипидным синдромом. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Екатеринбург. 1999.
6. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, изд-во ФЭК, 2000 г. 367 с.
7. Карпенко Л.В., Егорова А.Е. Антифосфолипидный синдром в генезе невынашивания беременности. // Проб. Репрод. 2002. Т. 8. №4. С. 37–40.
8. Калашникова Л.А. Нарушение мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. // Жур. Неврологии и Психиатрии им. Корсакова, 1997. т. 97,- №10,- с. 63–73.
9. Коняев Б.В. Антифосфолипидный синдром. // Клиническая медицина. 1997. Т. 75. №4. с. 52–53.
10. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром М.: «РУССО», 2000. 373 стр.
11. Макацария А.Д. Тромбофилия и беременность. // Вест. Рос. Ассоц. акушер. и гинекол., -№1. 1994. С. 76–85.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: «РУССО», 2001–704 стр.
13. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х», 2003–798 с.
14. Макацария А.Д., Раскуражев А.Б., Мищенко А.Л., Табакова Е.В. Вопросы патогенеза, диагностики и терапии осложнений беременности, связанных с циркуляцией волчаночного антикоагулянта. // Акушерство и гинекология, – 1987 – №12. с. 62–67.
15. Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Клиническое значение выявления генетической формы тромбофилии и антифосфолипидных антител у женщин с бесплодием, метаболическим синдромом и синдромом поликистозных яичников // Материалы 4 Российского форума «Мать и Дитя». М. 2004. С. 454–7.
16. Пономарева И.В., Городничева Ж.А., Ванько Л.В. и др. Нарушения в системе гемостаза у беременных с патологическим уровнем антифосфолипидных антител. // Акушерство и гинекология, – 1999. №3. с. 20–23.
17. Прудникова Л.З., Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Сидельникова В.М. Роль антител к фосфолипидам в развитии тромботических осложнений в акушерской практике. // Клин. мед., -1999. №6. с. 59–64.
18. Сухих Г.Т., Пономарева И.В., Городничева Ж.А., Ванько Л.В. Спектр антифосфолипидных антител у беременных с гестозом. // Акушерство и гинекология, – 1998. №5. с. 22–26.
19. Сапина Т.Е., Клиническое значение раннего выявления антикоагулянта волчаночного типа у беременных с привычным невынашиванием и гестозами. Автореф. дис....канд. мед. наук. –М., 1997. с. 24.
20. Селиванов Е.В. Иммунные нарушения и особенности лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Барнаул, 1998 г, 23 с.
21. Adler Y, Finkelstein Y, Zandeman-Goddard G, et al. The presence of antiphospholipid antibodies in acute myocardial infarction. *Lupus* 1995;4:309–313.

22. Asherson RA, Harris EN, Gharavi AE, et al. Myocardial infarction in SLE and "lupus-like" disease. *Arthritis Rheum* 1985;29:1292–1293.
23. Asherson RA. The pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol* 1999;5:249–52.
24. Asherson R.A., Zulman J., Hughes G.R., Pulmonary thromboembolism associated with procainamide induced lupus syndrome and anticardiolipin antibodies. // *Ann. Rheum. Dis.* 1989. Vol.82. P. 50–52.
25. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR. The «primary» anti-phospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine*. 1989;68:366–374.
26. Alsulman OM, Castro MA, Zuckerman E, Goodwin TM. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynaecol* 1996;88:644–6.
27. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. *J Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7(4): 241–258.
28. Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. // *Thromb. Haemostas*, 1996; 74: p. 1185–1190.
29. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Yonnis J, Blumenfeld Z. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997; 97: 551–4.
30. Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, et al. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:931–936.
31. Cervera R, Piette JC, Font J. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;23:87–92.
32. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the "primary" antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1991; 1:43–47.
33. Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikly M, Pallares L, Chamorro A et al. Cborea in the antiphospholipid syndrome: clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and recent literature. *Medicine* 1997; 76:203–212.
34. Converse JM, Cossan P. The histological background of transplantation. In: Rapaport FT, Dausset J, eds. *Human Transplantation*. 1968: 3–10.
35. Geva E., Yaron Y., Lessing JB., Yovel I., Vardinon N., Burke M., Amit A. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in vitro fertilization. // *Fertil Steril*. 1994. Oct. Vol. 62(4):802–806.
36. Gandra M.J., Fraga M., Saraiva J.P., Andrade J. Anticardiolipin antibodies and high risk pregnancy. // 16th Congress on thromb and haemost, Porto, 2000, abstr., p. 160.
37. Gharavi A.E., Pierangeli S.S. Origin of antiphospholipid antibodies: induction of aPL by viral peptides. // *Lupus*, 1999;7(Suppl 2): p. 52–54.
38. Gharavi A.E., Wilson W.A. The syndrome of thrombosis, thrombocytopenia, and recurrent spontaneous abortions associated with antiphospholipid antibodies: Hughes Syndrome. // *Lupus*, 1996; 5(5): p. 343–344.
39. Granger K.A., Farquharson R.G., Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome. // *Lupus*, 1997; 6: p. 509–513.
40. Gabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 1979; 88:585–589.
41. Horejsi J., Martinek J., Novakova D., Madar J., Bradejska M. Autoimmune Antiovarian Antibodies and Their Impact on the Success of an IVF/ET Program // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, April 1, 2000; 900(1): 351–356.
42. Joseph RE, Appel GB et al. Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:175–181.
43. 35. Karim MT, Alba P, Tungekar MF, et al. Hypertension as the presenting feature of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2002;11:253–256.

44. Kaider B.D., Price D.E., Roussev R.G., Coulam C.B. Antiphospholipid antibody prevalence in patients with IVF failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996Apr. Vol.35(4).P. 388–393.
45. Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies and reproduction // *J. Reprod. Immunol.* 1997. Vol. 35. P. 151–171.
46. Kant KS, PollaK VE, Weiss MA, Glueck HI, Miller MA, Hess EV. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and significance. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:7 1–86.
47. Krabbendam I., Dekker GA. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias. *Gynecol Obstet Invest.* 2004; 57(3):127–31. Epub 2003 Dec 23.
48. Khamashta M. Hughes Syndrome Antiphospholipid syndrome. London: Springer- Verlag, 2006; 15: 181.
49. Kupferminc M., Brenner B. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Jun;17(3):427–39.
50. Youd P, Main J, Jackson E. CMV infection and thrombosis: a causative association. *J of Inf* 2003; 46(2): 141–143.
51. Young SM, Fisher M, Sigsbee A, et al. Cardiogenic brain embolism and lupus anticoagulant. *Ann Neurol* 1989; 26:390–392.
52. Lockshin M.D. Antiphospholipid Antibody // *JAMA.* 1997. Vol. 227. №19. P. 1549–1551.
53. Leung W-H, Wong K-L, Lau C-P, et al. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990;89:411–419.
54. Labutta R.J. Ophthalmic manifestations in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, editors. *The antiphospholipid syndrome.* Boca Raton, FL: CRC Press, 1996; 213–218.
55. Levine SR, Kim S, Deegan MJ, et al. Ischemic stroke associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1987;18:1101–1106.
56. Liano F, Mampaso F, Garcia Martin F. Allograft membranous glomerulonephritis and renal vein thrombosis in a patient with a lupus anticoagulant factor. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 3:684–689.
57. Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:28–36.
58. Monika Galli, Tiziano Barbui. Antiphospholipid syndrome: Clinical and diagnostic Utility of Laboratory Tests. // *Semin in Thromb and Haem*, 2005, 1: 17–24.
59. Murphy BG, Hill CM, Increased renal allograft thrombosis in CAPD patients. *Nephrol Dial Thrasplant* 1994;9:1166–1169.
60. Mondragon-Ramirez G, Boicichio T, Garcia-Torres R, et al. Recurrent renal thrombotic angiopathy after kidney transplantation in two patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Clin Transplant* 1994; 8:93–96.
61. M.Kupferminc. Thrombophilia and pregnancy. // *Online*, 2003, p1–32
62. Mondragon-Ramirez G, Boicichio T, Garcia-Torres R, et al. Recurrent renal thrombotic angiopathy after kidney transplantation in two patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Clin Transplant* 1994; 8:93–96.
63. Rote NS. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996. Apr. Vol.35(4):394–401.
64. Stone J, Amend W, Criswell U. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1040–1047.
65. Toubi E, Ben-David J, Kessel A, Podoshin L, Golan TD. Autoimmune aberration in sudden sensorineural hearing loss: association with anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6:540–542.

66. Tietjen GE, Day M, Norris L, Aurora S, Halvoraen A, Schultz L et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events. *Neurology* 1998;50:1433–1440.
67. Tietjen GE, Levine SR, Brown E et al. Factors which predict antiphospholipid immunoreactivity in young people with focal neurologic deficits. *Arch Neurol* 1993;50:833–836.
68. Tumiata B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjogren syndrome. *Ann Intern Med* 1997;126:450–453.
69. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T., et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. // *Arth. Rheum.*, 1999; 42: 1309–1311.
70. William F. Baker, Eugene P. Frenkel and Rodger L. Bick. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. In: R. Bick, E. Frenkel, William F. Baker. *Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and gynecology*. 2006; 7: 222–249.
71. Vermeyen J, Blockmans D, Spitz B, Deckmyn H. Thrombosis and immune disorder. *Clin Haematol* 1986; 15:393–412.
72. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. *Lupus* 1998; 7(suppl 2):132–134.
73. Ziporen L, Goldberg I, Arad M, et al. Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: Immunopathogenic findings in deformed heart valves. *Lupus* 1996;5:196–205.
74. Hughes GRV. Hughes syndrome – the syndrome behind the name (otherwise known as antiphospholipid syndrome). *Isr Med Ass J* 1999;1:100–103.
75. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1987; 26:19.
76. Prieto J., et al. ACL in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the APS. *Hepatology* 1996; 23(2): 199–204.
77. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9:170–175.
78. Petri M, Lakatta C, Magder L, et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254–259.
79. Paire S, Roverano S, Zunino A, Oliva ME, Bertolaccini ML. Extensive cutaneous necrosis associated with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1999; 26: 1197–1200.
80. Pengo V, Biasotto A, Marson P, et al. Immunosuppressive treatment in a heart transplantation candidate with antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 1996; 15:504–507.

Глава 2

Сомнительная форма антифосфолипидного синдрома

В некоторых случаях пациенты с типичными проявлениями антифосфолипидного синдрома могут быть серонегативны на наличие антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта или обоих тестов, даже, несмотря на то, что имеют место тромботические осложнения. То есть диагноз АФС в этих случаях сомнителен [1,2, 3,6,10].

На Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу в июле 2003 г. J. Arnout подчеркнул, что антифосфолипидные антитела, обнаруживаемые при АФС – это антитела, направленные против фосфолипидсвязанных протеинов, среди которых $\beta 2$ -GPI и протромбин являются самыми главными антигенами. ВА и АКА часто обнаруживаются при инфекционном процессе и приеме некоторых лекарственных препаратов, однако эти антитела преходящи и не ассоциируются с тромбозами. Методы, распознающие патогенные АФА и «безвредные», постоянно совершенствуются. Именно наличие ВА является серьезным фактором риска развития тромбозов, в то время как определение АКА не является столь диагностически значимым тестом. J. Arnout подчеркивает, что будущие исследования должны быть направлены на определение антител непосредственно к $\beta 2$ -GPI и протромбину [9].

К. J. Dier и соавт. [13] (Oklahoma Medical Foundation Research, США) провели обследование 100 пациентов с АФС. Они определяли содержание IgG-антикардиолипидных антител, антител к фосфатидилсерину и антител к $\beta 2$ -GPI. Установлено, что определение IgG-антител к фосфатидилсерину и $\beta 2$ -GPI является более информативным для серологической диагностики АФС, чем проведение общераспространенного теста на выявление АКА. J. Windyga и К. Bykowska [16] (Институт гематологии и трансфузиологии, Польша) изучали преобладание ВА и АКА (IgG, IgM) у пациентов с венозными тромбозами в анамнезе. Целью работы являлась оценка главного фактора риска развития венозных тромбозов. Из исследования были исключены пациенты с генетическими формами тромбофилий. Результаты продемонстрировали огромную диагностическую значимость определения ВА как фактора риска развития венозных тромбозов, в то время как повышенный уровень АКА не ассоциировался с тромботическими осложнениями.

Многие пациенты при отрицательных тестах на ВА и АКА будут иметь антитела к подгруппе фосфолипидов (антифосфатидилсерин, антифосфатидилхолин, антифосфатидилинозитол, антифосфатидилглицерол, антифосфатидилэтанолламин, антитела к фосфатидиловой кислоте), которые также определяются иммуноферментным анализом.

Определение всего профиля антифосфолипидных антител значительно увеличивает чувствительность и специфичность диагностики АФС по сравнению с определением только антикардиолипидных антител [4,5].

В конце 1990-х годов было выяснено, что антифосфолипидные антитела не распознают анионные фосфолипиды, как считалось ранее, но направлены к протеинам плазмы, которые располагаются на анионных поверхностях фосфолипидов. К таким наиболее важным антигенным мишеням антифосфолипидных антител относятся $\beta 2$ -GPI и протромбин. Антитела, направленные к этим субстанциям, – главные антитела в диагностике АФС. Кроме $\beta 2$ -GPI и протромбина, в группу этих протеинов входят также протеин С, протеин S, высоко- и низкомолекулярные кининогены, фактор XI, аннексин V и др. Эта группа постоянно пополняется (табл. 25) [8,11].

Таблица 25. Антигенные мишени антифосфолипидных антител

Основные антигены	Другие антигены
$\beta 2$ -гликопротеин I Протромбин	Протеин С Протеин S Тромбомодулин Высоко/низкомолекулярные кининогены Аннексины Прекалликреин Фактор X Тканевой тип активатора плазминогена Окисленные липопротеины низкой плотности Фактор XII Фактор XII/VIIa Компоненты комплемента H и C4b Эндотелиальные рецепторы протеина С (EPCR)

С открытием дополнительных антигенных мишеней и улучшением понимания природы антифосфолипидных антител были открыты новые иммунологические методы диагностики АФС и сформировалось представление о сомнительной его форме [7,15].

Термин «сомнительная» форма относится к пациентам с отрицательными значениями стандартных методов диагностики АФС, но с наличием антител к другим фосфолипидам или кофакторам антифосфолипидных антител ($\beta 2$ -гликопротеину I, протромбину, аннексину V, протеину С и др.). Эти антитела могут быть связаны с клиническими проявлениями АФС и могут непосредственно провоцировать протромботический статус (таб. 26) [12, 14].

Таблица 26. Обстоятельства, при которых АФС «сомнителен»

Клиническая картина	Лабораторные данные
1. Венозные и артериальные тромбозы или повторные потери плода	Низко+АКА (менее 20 GPL единиц) и отрицательный ВА тест
2. «Минорные» признаки заболевания, такие как поражение клапанов сердца, поперечная миелопатия, тромбоцитопения	+АКА тест и другие изотипы или +ВА
3. Признаки, описанные в 1 и 2 пунктах	Отрицательные АКА и ВА тесты, но + β 2-GPI или +АФА ELISA тест
4. Клинически признаки, описанные в 1 и 2 пунктах	Отрицательные АКА и ВА, но + антипротромбин или антипротромбин С или антианнексин-тесты

Рассматривая «сомнительную», или серонегативную, форму антифосфолипидного синдрома, следует иметь в виду, что традиционные методы диагностики ВА и стандартные иммуноферментные методы выявления антикардиолипидных антител были основаны на неточном или неполном понимании специфичности антител, обнаруживаемых в этих методах. Понимание этих особенностей и открытие дополнительных аутоантител, потенциально связанных с тромбозом, и/или синдромом потери плода, обеспечивает основу для выявления недостатков стандартных АФА-тестов и подчеркивает серологическую значимость АФА-негативного АФС. Этот процесс эволюционный. Чем больше накапливается новых данных, тем шире становятся серологические критерии АФС, дополняя и в то же время отодвигая на второй план традиционные методы диагностики АФА.

Сама концепция АФА – негативного АФС была введена для лучшего понимания антител, связанных с клиническими проявлениями синдрома и более точной оценки недостатков стандартных антикардиолипидных и ВА- методов.

Учитывая вышеизложенное, возможен следующий подход к «сомнительным» пациентам. Необходимо помнить, что:

1) Наличие АКА и ВА не является абсолютным условием; у 20–30% пациентов они могут отсутствовать. Тем не менее, оба эти теста должны быть выполнены во всех случаях подозрения на антифосфолипидный синдром.

2) Пациенты, у которых не обнаружены АКА IgG, должны быть обследованы на наличие IgM- и IgA- изотипов АКА.

3) У части пациентов с отсутствием АКА, могут быть обнаружены антитела к другим фосфолипидам, например, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и др.

4) У пациентов с АФС могут быть ложноположительные серологические тесты на сифилис или положительные тесты на наличие антимитохондриальных антител, даже при отсутствии АКА и ВА.

5) Во время тромбоза может наблюдаться временное снижение уровня АКА и отсутствие ВА, обусловленное их «потреблением» в месте окклюзии. Этот факт необходимо учитывать при определении уровня АФА. Исследование, проведенное во время или сразу после тромбоза, может дать ложноотрицательный результат.

6) При отрицательных АКА-, ВА-тестах, при отсутствии антител к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилэтаноламину пациенты должны быть обследованы на наличие антител к кофакторам – $\beta 2$ -гликопротеину I, протромбину, аннексину V, протеину C и др. [4].

В сомнительных случаях E.Nigel, Harris и соавт. предлагают следующий алгоритм исследований (рис. 15).

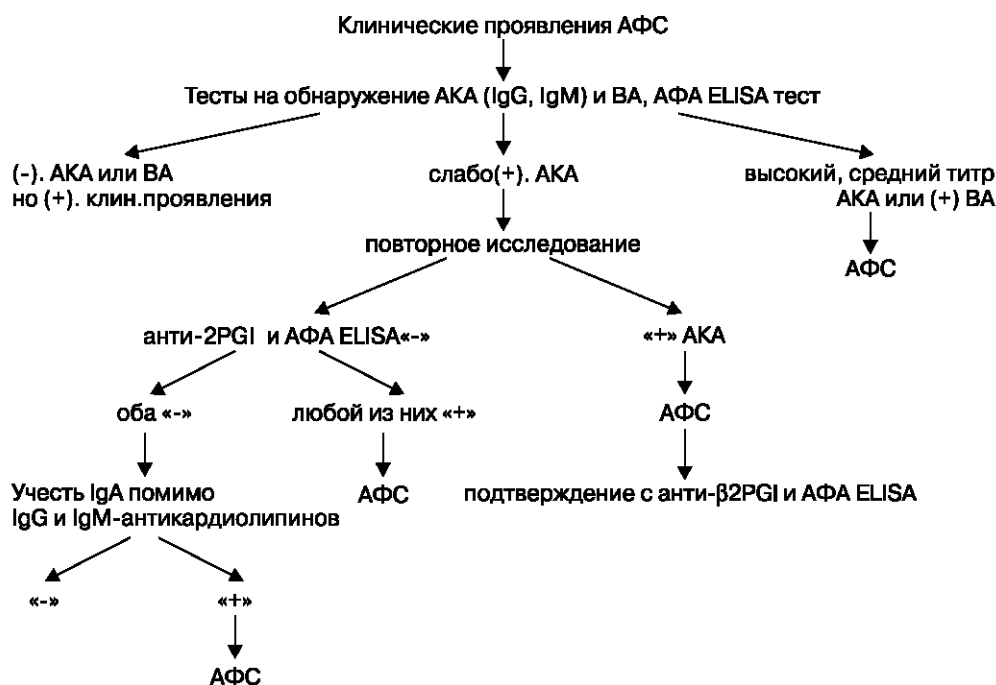


Рис. 15. Алгоритм последовательности проведения тестов у больных с клиническими проявлениями АФС.

Список литературы

1. Баркаган З.С., Л.П. Цывкина, Цеймах И.Я.// Способ диагностики антифосфолипидного синдрома: Патент на изобретение №2104550 от 10/2 1998, РФ.
2. Макаров В.А. Разработка новых методов диагностики и лечения нарушений гемостаза. // Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза. Под ред. А.И. Воробьева, З.С. Баркагана, Барнаул, 2000. С. 35–38.
3. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. М.: «РУССО», 2000. 373 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х», 2003. 904 с.
5. Момот А.П. Мембранная активация свертывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разработка и апробация новых диагностических тестов).// Дисс... д.м.н., Барнаул, 1997.
6. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А., Решетняк Т.М., Александрова - Е.Н. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes) 10 лет изучения в России. // Клиническая медицина. 1998. №2. С. 4–11.

7. Alarcon-Segovia D, Cabral AR. The antiphospholipid/cofactor syndromes. *J Rheumatol* 1996;23:1319–22.
8. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Koke T, Hughes GRV. Specificity of ELISA for antibody to β 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1239–43.
9. Arnout J. Detection of antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2003; ISSN 1740 3340 (Suppl): (abstr SY68).
10. Asherson RA, Piette JC, Cervera R. «Primary», «secondary», «seronegative», «catastrophic» and other subset of the antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol* 2002;285–96.
11. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Int J Hematol* 1997; 65:193.
12. Birdsall M, Patisson N, Chamley L. Antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1992; 32:328.
13. Dier KJ, Lopez D, Fink CA, merill JT, Lopez LR. IgG antiphosphatidylserine and anti-beta2GPI are better predictors of arterial and venous thrombosis than anticardiolipin antibodies in antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2003; ISSN 1740 3340 (Suppl): (abstr P1516).
14. Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 1999; 93 (7): 2149–2197.
15. Miret C, Cervera R, Reverter JC. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient seronegative antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:541–4.
16. Windyga J, Bykowska K. Lupus anticoagulant and elevated anticardiolipin antibodies as risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003; ISSN 1740 3340 (Suppl): (abstr P1537).

Глава 3

Вторичный антифосфолипидный синдром

Вторичный АФС наблюдается на фоне различных заболеваний соединительной ткани, аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный тиреоидит и др.) злокачественных опухолей, инфекционных заболеваний, приёма некоторых лекарственных препаратов [3, 13, 23, 26, 33, 49, 51, 69, 84, 119].

3.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка представляет собой аутоиммунное полиэтиологическое заболевание, характеризующееся дезорганизацией соединительной ткани с преимущественным поражением микроциркуляторного сосудистого русла кожи и внутренних органов [1, 2, 17, 107, 114].

Эпидемиология

Распространённость СКВ составляет от 5 до 250 человек на 100 000 населения [2, 12, 78, 85]. В настоящее время распространённость заболевания увеличилась, что, скорее всего, связано с улучшением диагностики, ранним распознаванием доброкачественных вариантов течения, повышением эффективности лечения и увеличением продолжительности жизни больных [58, 72, 85]. Чаще болезнь поражает молодых женщин в возрасте от 14 до 40 лет. Мужчины болеют в 10 раз реже [78, 114].

Смертность от СКВ составляет около 5,8 на 1 млн населения в год [93, 114, 120].

Этиология

Этиология заболевания до настоящего времени остаётся неизвестной. Предположения касаются различных факторов. Накоплены данные о возможной роли вирусной инфекции (краснухи, кори, парагриппа, паротита, вируса Эпштейна-Барра, цитомегаловируса, вируса простого герпеса) [48, 85, 87, 107].

Существенную роль играет наследственность: заболеваемость в 3–4 раза выше в семьях, в которых есть СКВ или другие аутоиммунные заболевания. Конкордантность у монозиготных близнецов составляет от 23 до 57%. Многочисленными исследованиями показана связь между носительством определённых HLA (DR3, DR2, DR4, DR7, DQW6, DQW5, DQW7, DQW8, DQW9) и

СКВ [87, 93, 109]. Кроме того, обнаружены генетические особенности при различных клинических проявлениях заболевания. Так, при остром и подостром течении чаще наблюдается носительство HLA A11, B7, B35, при первично-хроническом – B8, B35, DR2, DR3, при наличии волчаночного нефрита – A9 и B18, при поражении ЦНС – A9 [54, 58, 73, 85, 87, 120].

Очевидным считается участие половых гормонов, так как среди заболевших преобладают молодые женщины. Наблюдается связь между возникновением или обострением заболевания и беременностью, родами, абортами [72, 73, 85].

Среди предрасполагающих факторов внешней среды общепризнанной является избыточная инсоляция. Однако, по-видимому, этот фактор имеет индивидуальный неблагоприятный характер, поскольку не отмечается высокой заболеваемости в зонах с повышенной инсоляцией [66, 120]. К другим предрасполагающим факторам относятся охлаждение, стрессовые ситуации, физические перегрузки, приём некоторых лекарственных препаратов [54, 78, 85].

Патогенез

В основе заболевания лежит развитие иммунного ответа на компоненты ядер и цитоплазмы клеток (антиядерные антитела) в результате снижения супрессорной активности Т-лимфоцитов и пролиферации поликлональных В-лимфоцитов. Характерной чертой СКВ является продукция антител к нативной ДНК и многих других АНА [24, 56, 78, 85]. Спектр аутоантител при СКВ представлен в таблице 27.

Таблица 27. Спектр аутоантител при СКВ

Антитела	Частота встречаемости, %
Антитела к ядерным антигенам:	
• Нативной ДНК	70–90
• Денатурированной ДНК	90–95
• Хроматину	90
• Гистонам	88
• Нуклеосомам	70–90
Антитела к цитоплазматическим антигенам:	
• U1RNP	40
• Sm	25
• Ro/SSA	40–50
• La/SSB	15
Другие антитела к:	
• Рибосомальному протеину Р	15–40
• Ku	20–40
• Кардиолипину	20–40
• PCNA	<5
• U1PHK	<5
• Инициаторному метиониновому участку т-РНК	<5
• Поли-АДФ-рибозил-полимеразе	<5

Таким образом, практически у всех больных СКВ обнаруживаются те или иные АНА.

АНА являются одними из наиболее важных маркеров аутоиммунных заболеваний. Впервые они были обнаружены в середине 1950-х гг XX века. В дальнейшем их определение все шире стало входить в клиническую практику благодаря появлению и разработке методов непрямой иммунофлуоресценции. Важно отметить, что АНА могут выявляться и у здоровых людей (до 5% случаев), причем это число увеличивается с возрастом [107, 120]. В дифференциальной диагностике аутоиммунных заболеваний крайне важным является определение спектра АНА, т. е. структур ядра, против которых направлены АНА. Свечение, выявляемое при флуоресцентной микроскопии, позволяет не только определить наличие АНА, но и локализацию мишеней аутоантител в ядре. Это помогает в дифференциальной диагностике аутоиммунного заболевания и позволяет определить спектр антител, которые необходимо дополнительно исследовать для подтверждения диагноза.

Так, периферическое свечение свидетельствует о наличии аутоантител к компонентам оболочки ядра (внутренней и наружной мембране, комплексу Гольджи). Аутоантитела к комплексу Гольджи являются специфичными маркерами первичного билиарного цирроза, коррелируют с тяжестью заболевания и могут служить в качестве прогностических маркеров [67, 109]. В то же время аутоантитела к ламининам наружной мембраны ядра выявляются при целом ряде аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунный гепатит, СКВ, АФС.

Гомогенное свечение выявляется при наличии аутоантител к двухспиральной ДНК (dsDNA), хроматину, топоизомеразе (Scl70), гистонам. Анти-dsDNA и анти-Scl70 являются специфичными маркерами СКВ и системной склеродермии, тогда как антитела к гистонам и хроматину выявляются при многих аутоиммунных заболеваниях [24, 25, 56, 85]. Важно, что анти-dsDNA являются одними из немногих антител, которые коррелируют с тяжестью заболевания и ассоциируются с развитием нефрита при СКВ [94, 123]. Установлено, что антитела к двухспиральной ДНК при помощи нуклеосом взаимодействуют со структурами базальной мембраны почечных клубочков, в частности, с гепаран-сульфатом. Для СКВ характерно нарушение процессов апоптоза и элиминации апоптозных частиц. Антитела к хроматину выявляются у 31–100% пациентов с СКВ, антитела к dsDNA – у 20–80%. Важно, что анти-dsDNA отражают активность. Так, они выявляются в 70–90% случаев при активном течении СКВ и лишь у 3–17% в стадии ремиссии заболевания [67, 78, 84, 114, 120]. Источником нуклеосом при СКВ могут быть апоптозные частицы. Анти-RNAP II являются прогностическими маркерами при склеродермии, SS-A и SS-B выявляются при синдроме Шегрена [93, 108].

Центромерическое свечение выявляется как точечное в интерфазе, связанное с конденсированными хромосомами. Подобное свечение выявляется при некоторых видах системной склеродермии (CREST синдром – кальциноз, феномен Рейно, поражение пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии), первичном билиарном циррозе.

Четковидное свечение обусловлено наличием антител к негистоновым антигенам. Анти-Sm – это антитела к антигену Смита (Smith antigen), который является эпитопом полипептидов, входящих в состав коротких ядерных РНК. Они обладают высокой диагностической ценностью для СКВ и выявляются еще до начала манифестации первых симптомов заболевания, т. е. служат преκληиническими маркерами СКВ (табл. 28).

Не исключена возможность, что пусковым механизмом образования аутоантител могут быть вирусная инфекция, дефицит соответствующих внутриклеточных ферментов, собственно иммуногенетические нарушения, инсоляция, влияние химических факторов, включая лекарственные препараты. Патогенетическое значение АНА состоит в их способности формировать циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), состоящие из ДНК, антител и компле-

Таблица 28. Виды люминисцентного свечения и типы АНА

Виды люминисцентного свечения	Ядерные антигены
• Периферическое	Комплекс Гольджи (gp210, p62/ Tpr) Ламинин А, В, С Внутренняя ядерная мембрана (LAP1, LAP2, LBR , MAN1)
• Гомогенное	Хроматин dsDNA (двухспиральная ДНК) Гистоны
• Центромерическое	Scl70 (топоизомераза) CENP A, B , C (кинетоассоциированные белки) nRNP (ядерный рибонуклеопротеид)
• Четковидное	Sm PCNA La (SS-B) Ro (SS-A) Ku RNAP II
• Ядрышковое	Фибрилларин U3 RNP NOR90 B23 RNAP I-III
• Точечное	Th/To PM-Scl Sp100 PML SUMO

мента, которые, откладываясь в структурах различных органов, могут вызывать их повреждение. В результате повреждающего действия ЦИК развивается воспалительная реакция: происходит активация системы комплемента, миграция нейтрофилов, высвобождение медиаторов воспаления. В процессе воспаления и деструкции соединительной ткани высвобождаются новые антигены, к ним образуются антитела и формируются новые иммунные комплексы, в результате порочный круг замыкается [67, 73, 93, 123].

Гиперпродукция АНА при СКВ обусловлена избыточной активностью В-лимфоцитов, связанной с нарушением иммунорегуляторных механизмов. В частности, при СКВ установлены нарушения функциональной активности Т-лимфоцитов, включая уменьшение пролиферативной и цитотоксической активности, уменьшение активности Т-супрессоров, недостаточная продукция интерлейкина-2 и экспрессия рецепторов интерлейкина-2 и интерлейкина-1. Обнаружено также уменьшение количества Т-лимфоцитов в результате образования специфических антилимфоцитарных аутоантител. В развитии иммунорегуляторного дисбаланса при СКВ играют определённую роль различные сывороточные факторы, включая интерферон, антиидиотипические антитела, ЦИК и др. В частности ЦИК, в составе которых есть аутоантигены, могут связываться с Fc-рецепторами Т-лимфоцитов, в результате чего изменяется их функция, повышается элиминация из организма. CD8 лимфоциты, в норме регулирующие продукцию поликлональных иммуноглобулинов, при СКВ теряют способность выполнять свои функции. До сих пор неразрешённым остаётся вопрос: является ли дефект Т-лимфоцитов первичным или это результат воздействия аутоантител [85, 114].

Таким образом, аутоиммунные нарушения при СКВ многообразны. Они связаны с многочисленными врождёнными или приобретёнными дефектами иммунной системы, в первую очередь, Т-лимфоцитов.

Значительную роль в патогенезе СКВ играют иммунокомплексные процессы, в частности ЦИК, а также аутоантигены и аутоантитела, например, нДНК и анти-нДНК. Именно с циркуляцией и отложением иммунных комплексов связано развитие характерного для СКВ воспаления [58, 109].

Причины и механизмы формирования иммунокомплексного процесса при СКВ многообразны и в значительной мере генетически детерминированы. Эти нарушения обусловлены избыточным образованием иммунных комплексов и снижением их клиренса, изменениями в системе комплемента, включая развитие генетического дефицита C2 и C4 компонентов комплемента [114, 120].

Наличие в составе ЦИК нДНК определяет патогенез повреждения при отложении в ткани почек и сосудов. Имеет значение также способность аутоантигенов связываться с определёнными рецепторными структурами, определять их органную локализацию. Например, доказано, что антитела к нДНК могут связываться с коллагеноподобными структурами базальной мембраны почечных клубочков, где с аутоантигеном реагируют антитела к нДНК и происходит образование иммунного комплекса активацией системы комплемента и разнообразных медиаторов воспаления [14, 24, 85, 94, 123].

При помощи современных методов исследования комплексы антиген-антитело обнаружены в различных структурах: в клубочках почек, сосудах, в базальной мембране кожи, в хориоидальном сплетении мозга.

Патогенетическая роль иммунных комплексов подтверждается общей гипокомплементемией и снижением отдельных компонентов комплемента (С1, С3, С4) у больных с СКВ. Отмечена также корреляция между гипокомплементемией, уровнем ЦИК и активностью болезни [109, 114, 120].

Классификация СКВ

Классификация СКВ основана на определении активности болезни, особенностей её развития и последующего течения. Выделяют острое, подострое и первично-хроническое течение.

При остром течении СКВ больные могут указать день, когда началась лихорадка, острый полиартрит, серозит, появилась «бабочка». В ближайшие 3–6 мес отмечаются полисиндромность, развитие волчаночного нефрита или поражение ЦНС. Продолжительность заболевания без лечения не более 1–2 лет, однако при ранней диагностике и активном лечении прогноз значительно лучше, а в ряде случаев удаётся добиться полной клинико-лабораторной ремиссии. В настоящее время такой вариант СКВ встречается довольно редко, в основном у детей, подростков и молодых мужчин.

Наиболее часто наблюдается подострое течение СКВ. Болезнь начинается с общих симптомов, артралгий, рецидивирующих артритов, разнообразных, обычно неспецифического характера, поражений кожи. Наблюдается волнообразное течение болезни, причем при каждом обострении в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы. В течение 2–3 лет развивается характерная полисиндромность с частым развитием волчаночного нефрита и энцефалита. Нередко развивается хроническая почечная недостаточность. При этом варианте СКВ чрезвычайно важна своевременная диагностика заболевания, раннее активное лечение большими дозами кортикостероидов и цитостатиков и практически постоянное поддерживающее лечение [12, 15, 24, 114, 120].

При хроническом течении заболевание длительное время проявляется рецидивами тех или иных синдромов (полиартрита, полисерозита), синдромом дискоидной волчанки, синдромами Рейно, Шегрена, Верльгофа, эпилептиформным. Через 5–10 лет присоединяются другие органические проявления, определяющие характерную для СКВ полисиндромность. Хроническое течение СКВ наиболее доброкачественное, с редким развитием тяжёлого волчаночного нефрита и поражением ЦНС.

Определение варианта течения СКВ важно для общей оценки болезни, её прогноза. Однако определяющее значение для выбора тактики ведения больного в конкретный момент имеет дифференцированная оценка активности процесса.

Выделяют три степени активности процесса при СКВ, которые отличаются особенностями клинико-морфологических проявлений болезни и могут быть установлены при комплексном обследовании больных (табл. 29).

Таблица 29. Клиническая и лабораторная характеристика активности патологического процесса при СКВ

Показатель	Степень активности		
	III	II	I
Температура тела	38°C и выше	Менее 38°C	Нормальная
Похудание	Выраженное	Умеренное	Незначительное
Нарушение трофики	Выраженное	Умеренное	Умеренное/незначительное
Поражение кожи	«Бабочка» и эритема волчаночного типа, капилляриты	Неспецифическая эритема	Дискоидные очаги
Полиартрит	Острый, подострый	Подострый	Деформирующий
Перикардит	Выпотной	Сухой	Артралгии
Миокардит	Выраженный	Умеренный	Адгезивный
Эндокардит	Выраженный	–	Кардиосклероз
Либмана-Сакса			
Плеврит	Выпотной	Сухой	Недостаточность митрального клапана
Диффузный гломерулонефрит	Нефротический синдром	Смешанного типа	Адгезивный
Поражение нервной системы	Энцефалорадикулоневрит	Энцефалоневрит	Мочевой синдром Полиневрит
Гемоглобин, г/л	Менее 100	100–110	120 и выше
СОЭ, мм/ч	45 и более	30–40	16–20
Фибриноген, г/л	6 и более	5	4
γ-глобулины, %	30–35	24–25	20–23
Волчаночные клетки, на 1000 лейкоцитов	5	1–2	единичные или отсутствуют
Антинуклеарный фактор, титры	128 и выше	64	32
Тип свечения	Краевой	Гомогенный и краевой	Гомогенный
Антитела к нДНК, процент связывания ЦИК	Выраженный	Умеренный	Незначительный

Клинические проявления

Болезнь чаще развивается с рецидивирующего артрита, недомогания и слабости, повышения температуры, различных кожных высыпаний, трофических расстройств, быстрого похудения. Реже болезнь начинается внезапно с высокой температуры, резкой боли в суставах и их припухлости, выраженного кожного синдрома. При последующем рецидивирующем течении постепенно в процесс вовлекаются различные органы и системы.

Клиническая картина характеризуется полисиндромностью и тенденцией к прогрессированию [1, 2, 14, 15, 24, 56, 85, 123].

Артрит (синовиит) — наиболее частый признак, наблюдающийся у 80–90% больных, обычно в виде мигрирующих артралгий или артритов, реже в виде стойкого болевого синдрома с болевыми контрактурами. Поражаются преимущественно мелкие суставы кистей, лучезапястные, голеностопные суставы. У некоторых больных может развиваться деформация мелких суставов, сопровождающаяся мышечной атрофией, особенно ярко выраженной на тыле кистей. Суставной синдром обычно сопровождается упорной миалгией, миоцитом [11, 23, 120].

Кожные покровы поражаются почти так же часто, как и суставы. Наиболее типичны эритематозные высыпания на лице в области скуловых дуг и спинки носа («бабочка»). Среди других кожных проявлений необходимо отметить неспецифическую экссудативную эритему на коже конечностей, груди (по типу декольте), признаки фотодерматоза на открытых участках тела, очаги дискоидной эритемы на лице, груди, конечностях, капилляриты на ладонях. Кожные высыпания часто сочетаются с энантемой на твёрдом нёбе, ангулярным стоматитом, поражением красной каймы губ [11, 93].

Определённое диагностическое значение имеет совокупность общетрофических расстройств в сочетании с резким похуданием. Повышенное выпадение волос проявляется довольно рано, поэтому на этот признак стоит обращать внимание.

Поражение серозных оболочек — признак классической диагностической триады (дерматит, артрит, полисерозит) — наблюдается почти у 90% больных. Особенно часто выявляются поражения плевры, перикарда, реже брюшины, обычно в виде сухого или выпотного серозита. В связи с быстрым исчезновением серозитов клинические признаки (боли, шум трения плевры, перикарда, брюшины над областью селезёнки и печени) часто просматриваются клиницистами и могут быть ретроспективно диагностированы по плевроперикардальным спайкам, утолщению костальной, междолевой, медиастинальной плевры при рентгенологическом исследовании [2, 24, 85].

Поражение сердечно-сосудистой системы весьма характерно для СКВ. При люпус-кардите могут поражаться все оболочки сердца; обычно наблюдается воспаление отдельных оболочек или их последовательное вовлечение в патологический процесс [85].

Перикардит — наиболее частый признак СКВ. Массивный выпот в полость перикарда наблюдается довольно редко. Часто выслушивается быстро преходящий шум трения перикарда, небольшое приглушение тонов сердца, динамические изменения ЭКГ. На ЭХО-КГ достаточно часто обнаруживается выпот в перикарде.

Атипичный бородавчатый перикардит Либмана-Сакса — характерный патоморфологический признак СКВ — проявляется грубым систолическим шумом и ослаблением I тона над верхушкой сердца и в проекции митрального клапана, а также усилением II тона над лёгочной артерией.

Синдром Рейно наблюдается у 10–40% больных СКВ и часто сочетается с другими аутоиммунными синдромами (аутоиммунным тиреоидитом, синдромом Шегрена, аутоиммунной тромбоцитопенией).

Пневмония обычно развивается на 2–4-м году болезни. В основе её лежит фиброзирующий, преимущественно интерстициальный, лёгочно-плевральный симптомокомплекс, проявляющийся дыхательной недостаточностью в виде одышки, болями в грудной клетке при дыхании, невозможностью глубокого вдоха, сухим кашлем. При обследовании обнаруживается высокое стояние диафрагмы, значительное ограничение её подвижности, ослабленное дыхание, незвонкие влажные хрипы над нижними отделами лёгких. Рентгенологически определяется высокое стояние диафрагмы, стойкое усиление и деформация лёгочного рисунка преимущественно в нижних и средних отделах лёгких. Эти изменения, как правило, симметричные, при обострении на их фоне появляются очаговые тени, снижение прозрачности лёгочной ткани, обычно исчезающие при кортикостероидной терапии. Рентгенологическая симптоматика пневмонита дополняется одно- или двусторонними дисковидными ателектазами, располагающимися параллельно диафрагме, обусловленными как собственно лёгочным процессом, так и высоким стоянием диафрагмы в связи с диафрагмитом и спаечными явлениями [2, 24, 78].

При СКВ могут наблюдаться и другие лёгочные процессы, включая вторичную пневмонию, туберкулёз, кандидоз, инфаркты и др.

Поражение почек (волчаночный гломерулонефрит) наблюдается в половине случаев, обычно в период генерализации процесса, на фоне выраженной аутоиммунизации. Лишь изредка болезнь начинается с почечной патологии по типу нефропатии беременных или острого нефротического синдрома. Встречаются различные варианты поражения почек: изолированный мочево́й синдром, нефритический и нефротический. В последние годы привлекает к себе внимание пиелонефритический синдром, особенно на фоне лечения кортикостероидами и цитостатиками. Почти у каждого пятого больного с нефротическим синдромом имеется СКВ. Наибольшее значение в диагностике волчаночного гломерулонефрита имеет биопсия почек [13, 14, 94, 123].

Поражение нервной системы проявляется астено-вегетативным синдромом с жалобами на слабость, быструю утомляемость, адинамию, раздражительность, подавленное настроение, головную боль или ощущение тяжести в голове, нарушение сна, повышенную потливость и др. В разгар заболевания можно наблюдать полиневрит с болезненностью нервных стволов, снижением сухожильных рефлексов, изменениями чувствительности. Изредка отмечаются поперечный миелит с расстройствами функции тазовых органов, в тяжёлых случаях – менингоэнцефалополирадикулоневрит. Наблюдаются быстропроходящие изменения эмоциональной сферы, неустойчивое подавленное настроение, эйфория, снижение памяти и интеллекта. Могут быть бредовые состояния, слуховые и зрительные галлюцинации, эпилептиформные припадки и др. При оценке причин этих нарушений, особенно в эмоциональной сфере, нужно иметь в виду, что они могут развиваться и вследствие кортикостероидной терапии (так называемые стероидные психозы).

Патоморфологические изменения при СКВ

При СКВ наблюдается системная дезорганизация соединительной ткани с преобладанием фибринозных изменений и генерализованное поражение сосудистого русла. Особенностью СКВ является наличие морфологических феноменов, связанных с патологией ядер, в основном в клетках мезенхимального происхождения. Эти изменения заключаются в деформации ядер, обеднении их хроматином, в явлениях кариопикноза и центрального гемохроматолиза. К внеклеточным изменениям относится примесь хроматинового материала к фибриноиду, что придаёт ему базофильный оттенок при окраске гематоксилин-эозином и даёт положительную реакцию Фельгена, скопление масс хроматинового материала в тканях и просвете сосудов, образование гематоксилиновых телец и формирование LE-клеток, что считается патогномоничным для СКВ [48, 58, 85].

Помимо изменений, связанных с патологией ядерных субстанций, при СКВ наблюдается ряд иммуноморфологических реакций, в частности, плазмноклеточная и макрофагальная реакция, явления диспротеиноза, заключающиеся в отложении белковых преципитатов в селезёнке и лимфоузлах. Иммунопатологические реакции при СКВ проявляются отложением IgG и IgM и иммунных комплексов в ткани почек и в коже – на границе эпидермиса и дермы, наличием плотных депозитов при электронной микроскопии [48, 93, 114].

Диагностика СКВ

Диагностика СКВ основывается на диагностических критериях, предложенных Американской Ревматологической Ассоциацией в 1982 г (табл. 30).

Большое значение в диагностике заболевания придаётся специфическим аутоантителам, поскольку, во-первых, клинические признаки заболевания неспецифичны, во-вторых, клиническая картина заболевания развивается со

Таблица 30. Диагностические критерии СКВ (ARA, 1982 г.)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Высыпания в скуловой области• Дискоидные высыпания• Фотосенсибилизация• Язвы полости рта• Артрит (недеформирующий полиартрит)• Серозит (плеврит и/или перикардит)• Поражение почек (протеинурия >0,5 г/сут)• Неврологические нарушения (психозы и /или судороги)• Гематологические нарушения (лейкопения или лимфопения/гемолитическая анемия/тромбоцитопения)• Иммунологические нарушения (положительный волчаночно-клеточный тест/антитела к ДНК/ анти-Sm антитела/ложноположительная реакция на сифилис в течение 6 месяцев в реакции иммобилизации или в тесте абсорбции флуоресцирующих антирепонемных антител)• Антинуклеарные антитела |
|---|

Примечание. При наличии четырёх признаков и более диагноз СКВ считается достоверным.

временем, и иногда могут потребоваться годы для получения достаточного количества клинических признаков. Наконец, многие клинические признаки преходящи или могут быть слабовыраженными на протяжении многих лет. Специфические для СКВ антитела помогают в диагностике заболевания в случае, если не имеется достаточного количества клинических данных. Такой специфичностью обладают лишь три вида антител:

- антитела к dsДНК,
- антитела к рибосомальному протеину Р,
- антитела к рибонуклеопротеину Sm.

В норме эти антитела не определяются. Они также отсутствуют, если нет симптомов у близких родственников больных СКВ, в то время как АНА у них выявляются в 25% случаев [114, 120]. Таким образом, обнаружение указанных выше антител, даже при минимальных клинических данных, свидетельствуют в пользу наличия СКВ.

Другие лабораторные изменения при СКВ неспецифичны и характеризуют воспалительную и иммунологическую активность.

Для дифференцированной оценки активности воспалительного процесса определяют СОЭ, содержание фибриногена, С-реактивного белка, α_2 - и γ -глобулинов и др. [109, 114].

Более чем у половины больных наблюдается лейкопения со сдвигом формулы до промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, а также лимфопения. Часто обнаруживается гипохромная анемия, обусловленная активностью процесса, желудочным кровотечением при астероидных язвах, почечной недостаточностью. Изредка развивается гемолитическая анемия. Иногда имеет место умеренная тромбоцитопения.

К иммунологическим тестам относятся выявление LE-клеток (у 60–70% больных). Диагностическое значение имеет обнаружение их в достаточном количестве (5 и более на 1000 лейкоцитов), поскольку единичные LE-клетки могут наблюдаться и при других заболеваниях. Определяют также различные АНА, хотя, как уже говорилось, специфичными являются только три типа антител [72, 73, 85, 114].

Целесообразно исследование комплемента, снижение которого коррелирует с активностью СКВ, особенно волчаночного нефрита. Исследование ЦИК помогает оценить прогноз и эффективность проводимой терапии [120].

Выявление АФА важно скорее для определения риска тромбозов, чем для диагностики СКВ [72, 78, 81].

Лечение СКВ

Глюкокортикоиды являются препаратами первого ряда для лечения СКВ. Обоснована необходимость их длительного применения, позволяющего сохранить или продлить жизнь многим больным, значительно улучшить прогноз заболевания. Неадекватное прерывистое лечение, как правило, сопровождается развитием синдрома отмены с последующими ещё более тяжёлыми обострениями. При проведении адекватной терапии, длительном применении препаратов

с последующим многолетним поддерживающим лечением малыми дозами наблюдаются длительные ремиссии. Отдалённые результаты лечения свидетельствуют о необходимости раннего применения глюкокортикоидов [58, 73].

Для выбора индивидуальной дозы препаратов следует учитывать вариант течения заболевания, степень активности, особенности органной патологии к моменту лечения, возраст пациента, характер предыдущего лечения.

При остром и подостром течении болезни (III степень активности) назначают преднизолон в подавляющей дозе (40–50 мг/сут), при наличии нефротического синдрома или менингоэнцефалита – в дозе 60 мг/сут и более. При остром и подостром течении II степени активности СКВ, а также при хроническом течении II–III степени активности подавляющая доза может быть менее 30–40 мг/сут, а при I степени активности – 15–20 мг/сут. Продолжительность приёма преднизолона в подавляющей дозе определяется снижением клинико-лабораторных параметров активности процесса до уровня I степени, а при нефротическом синдроме или мозговой симптоматике – до уменьшения клинических признаков, т.е. не менее 3 мес, а при необходимости до 6 мес и более.

Одним из важнейших принципов лечения является подбор поддерживающей дозы, т.е. той наименьшей, которая позволяет поддерживать клинико-лабораторную ремиссию. Преднизолон в поддерживающей дозе 5–10 мг/сут назначают годами.

Цитостатики являются препаратами второго ряда для лечения СКВ. Показаниями к их назначению (обычно в комбинации с глюкокортикоидами) являются:

- высокая активность процесса и быстро прогрессирующее течение;
- активный нефротический или нефритический синдром;
- недостаточная эффективность глюкокортикоидов;
- необходимость быстро уменьшить подавляющую дозу глюкокортикоидов из-за плохой переносимости и выраженных побочных эффектов;
- необходимость уменьшить поддерживающую дозу преднизолона, если она превышает 15–20 мг/сут;
- формирование кортикостероидозависимости.

Наиболее часто применяют азатиоприн (имуран) и циклофосфамид в дозе 1–3 мг/кг, т.е. от 100 до 200 мг/сут, в сочетании с 30 мг преднизолона. В этой дозе препарат назначают в течение 2–2,5 месяцев, постепенно переходя на приём поддерживающей дозы – 50–100 мг/сут.

При неэффективности пероральной (даже массивной) терапии глюкокортикоидами, особенно при нефротическом синдроме, проводят пульс-терапию ударными экстравысокими дозами метилпреднизолона. В этих случаях внутривенно назначают 1000 мг метилпреднизолона 3 дня подряд или 3 раза через день. Во время пульс-терапии и после неё больные продолжают принимать ту же пероральную дозу глюкокортикоидов, что и до пульс-терапии [114, 120].

Комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном направлена на дальнейшее усиление противовоспалительной и иммуносупрессивной терапевтической активности у больных с тяжёлой иммунокомплексной патологией и выраженными иммунологическими нарушениями.

У наиболее тяжёлых больных при неэффективности глюкокортикоидов и цитостатиков, включая применение массивных доз метилпреднизолона, показано применение экстракорпоральных методов (плазмафереза и гемосорбции).

При подостром (в ранней стадии) и хроническом течении, преимущественно при наличии артрита, в качестве препаратов выбора могут быть НПВС (ацетилсалициловая кислота, вольтарен, метиндол и т.д.). Препараты принимают длительно, до исчезновения воспаления в суставах и нормализации температуры тела [85, 93, 120].

Аминоксилиновые препараты (делагил, плаквенил) назначают прежде всего больным с поражением кожи, волчаночным нефритом, чаще в комбинации с ГК.

СКВ в практике акушера-гинеколога

Поскольку СКВ встречается в основном у женщин репродуктивного возраста, заболевание приобретает особое значение в практике акушера-гинеколога в связи с осложнениями во время беременности, родов и послеродового периода, с возможными заболеваниями плода и новорожденного, определёнными трудностями при лечении бесплодия и подборе контрацепции у данной группы пациенток.

Фертильность у женщин с СКВ, как правило, не отличается от таковой в популяции здоровых женщин. Аменорея имеет место при тяжёлых обострениях заболевания, длительной терапии большими дозами кортикостероидов, циклофосфамидом, почечной недостаточности. Частота аменореи при лечении циклофосфаном колеблется от 11 до 59% и зависит от возраста и суммарной дозы препарата. Риск развития недостаточности функции яичников значительно выше при внутривенной терапии циклофосфаном, чем при пероральном его применении [93].

Некоторые исследователи отмечают, что индукция овуляции рилизинг-гормоном гонадотропинов у женщин с СКВ гораздо более эффективна по сравнению с назначением кломифена, однако при гонадотропной терапии чаще встречаются тромботические осложнения. В связи с этим женщинам с наличием антифосфолипидных антител или эпизодами венозных тромбозов в анамнезе перед терапией гонадотропин-рилизинг-гормоном рекомендуется применение гепарина или антиагрегантов.

Беременность при системной красной волчанке

Данные о более высокой частоте обострения заболевания во время беременности довольно противоречивы. Также не имеется чётких данных и о преимущественном обострении СКВ в том или ином триместре. Однако имеется чёткая связь риска обострений во время беременности с наличием волчаночного нефрита [93, 94, 107, 123]. У таких пациенток следует опасаться развития острой почечной недостаточности, частота которой колеблется от 9 до 66%. Таким образом, беременность у женщин с волчаночным нефритом следует планировать после, по крайней мере, 6-месячной ремиссии заболевания, проте-

инурии менее 1 г в сутки, нормализации С3-компонента комплемента на протяжении, по крайней мере, последних 6 месяцев.

У беременных с СКВ имеется высокий риск развития преэклампсии (5–38%), артериальной гипертензии (37–56%). При наличии волчаночного нефрита до беременности, преэклампсия развивается в 30% случаев. Факторами риска её развития при СКВ являются предшествующая артериальная гипертензия, первая беременность, курение, избыточная масса тела, преэклампсия, невынашивание беременности или аборт в анамнезе, циркуляция антифосфолипидных антител [16, 85, 109].

Дифференциальная диагностика между преэклампсией и обострением волчаночного нефрита у беременных с СКВ чрезвычайно сложна. Такие симптомы как высокое артериальное давление, протеинурия, отёки, ухудшение функции почек могут иметь место в обоих случаях. Однако необходимо чётко разграничивать эти состояния, т.к. они требуют принципиально разных подходов к лечению: для лечения обострений волчаночного нефрита показаны высокие дозы преднизолона, которые могут значительно ухудшить течение преэклампсии. Признаками обострения волчаночного нефрита могут служить повышение антител к ДНК, уровня С3- и С4-компонентов комплемента в сыворотке крови, высокая протеинурия. Кроме того, при волчаночном нефрите в моче обнаруживается большое количество лейкоцитов, эритроцитов, зернистых цилиндров на фоне различных проявлений со стороны других органов (артрита, кожного васкулита, язв полости рта, лимфаденопатии). По наблюдениям некоторых авторов, при обострении волчаночного нефрита артериальное давление часто остаётся нормальным [109, 123].

Кроме того, беременность у больных СКВ сопряжена с высоким риском самопроизвольных абортов, неразвивающейся беременности, внутриутробной задержки развития плода, преждевременных родов. Частота самопроизвольных абортов и неразвивающейся беременности среди женщин с СКВ составляет 6–35%, что в среднем на 22% выше, чем в популяции [109, 123]. Предрасполагающими факторами являются активный волчаночный нефрит, потеря плода в анамнезе и циркуляция антифосфолипидных антител.

Проявления со стороны плода

У новорожденных от матерей, страдающих СКВ (а также некоторыми другими ревматическими заболеваниями), часто наблюдается неонатальный волчаночный синдром, включающий в себя поражения кожи, цитопению, гепатобилиарные нарушения, врождённую атриовентрикулярную блокаду, кардиомиопатию и другие системные нарушения [87]. Согласно Американскому протоколу регистрации неонатального волчаночного синдрома, он характеризуется двумя основными критериями:

- циркуляцией материнских антител к рибонуклеопротеинам 52 kD SSA/Ro, 60 kD SSA/Ro или 48 kD SSB/La;
- наличием врождённой атриовентрикулярной блокады или кожных проявлений у плода.

Наиболее серьёзным проявлением неонатального волчаночного синдрома является атриовентрикулярная блокада, которая плохо поддаётся терапии и ведёт к высоким перинатальным потерям. Её частота в общей популяции равна 0,005%, в то время как у матерей с СКВ и положительными анти-Ro-антителами она составляет около 7,2% (без анти-Ro-антител – 0,6%) [87].

Патогенез врождённой атриовентрикулярной блокады, по-видимому, связан с тем, что проникающие через плаценту анти-Ro- и анти-La-антитела вызывают апоптоз кардиомиоцитов плода. Кроме того, возникают иммунные реакции, происходит опсонизация кардиомиоцитов макрофагами, секреция провоспалительных и профибротических цитокинов, миграция фибробластов и формирование фиброзного рубца. Попытки предотвратить проникновение патогенных материнских антител через плаценту различными методами (кортикостероидами, внутривенным введением иммуноглобулина, плазмаферезом) не приводят к успеху. У матерей с высоким риском необходимо проведение эхокардиографии плода с 16-й до 24-й нед беременности. При обнаружении блокады рекомендуется назначение кортикостероидов с 23-й недели до конца беременности. При неэффективности подобной терапии детям после рождения необходима имплантация искусственного водителя ритма. Приблизительно 20% новорожденных с врождённой атриовентрикулярной блокадой умирают в раннем неонатальном периоде [87].

Лекарственная терапия СКВ во время беременности

Основные эффекты и рекомендации по применению лекарственных средств для лечения СКВ во время беременности приведены в таблице 31.

Контрацепция у женщин с СКВ

Применение высокодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у женщин с СКВ связано с высоким риском обострения заболевания, который отсутствует при назначении низкодозированных КОК. Однако у женщин с СКВ, особенно при положительных АФА, чрезвычайно высок риск развития тромбоэмболий, поэтому вопрос о назначении КОК таким пациенткам остаётся дискуссионным. Согласно Национальному Обществу по безопасному применению эстрогенов при СКВ (Safety of Estrogens Lupus Erythematosus National Assessment-SELENA) низкодозированные КОК могут применяться у некурящих женщин моложе 35 лет, с нормальным АД, отсутствием АФА или других факторов риска тромбоза, таких как тромбозы в анамнезе, при длительной ремиссии СКВ. Во время применения КОК необходим тщательный контроль за активностью заболевания и признаками тромбоэмболии.

Альтернативой КОК могут служить прогестерон-содержащие препараты или барьерные методы контрацепции.

Внутриматочная спираль женщинам с СКВ не рекомендуется, особенно при иммуносупрессивной терапии, т.к. это сопряжено с высоким риском инфекционных осложнений.

**Таблица 31. Эффекты лекарственных средств,
применяемых для лечения СКВ во время беременности**

Лекарственные средства	Воздействие на плод	Рекомендации
Высокие дозы аспирина и НПВС	Нарушение маточных сокращений, нарушение функции тромбоцитов. Незаращение артериального протока.	По возможности избегать применения, особенно в последние недели беременности.
Гидроксихлорохин	Отмена препарата во время беременности сопровождается обострением заболевания.	Хлорохин (но не гидроксихлорохин) вызывает врождённые пороки развития, поэтому не должен использоваться во время беременности
Кортикостероиды	Высокие дозы препаратов вызывают преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробную задержку развития плода и такие осложнения со стороны матери, как гестационный диабет, артериальную гипертензию, аваскулярный некроз костей.	По возможности избегать применения фторированных кортикостероидов, таких как дексаметазон и бетаметазон, т.к. они легко проникают через плаценту.
Азатиоприн	Доказан тератогенный эффект для животных. Описаны единичные случаи врождённых пороков плода у человека (преаксиальная полидактилия). Хорошо переносится.	Следует избегать использования препарата во время беременности. Показан при абсолютной необходимости иммуносупрессивной терапии.
Циклофосфамид	Доказан тератогенный эффект для человека.	Абсолютно противопоказан во время беременности. При применении препарата, а также спустя 3 месяца после окончания терапии, необходима надёжная контрацепция.
Микофенолата мофетил	Доказана токсичность для животных.	Противопоказан во время беременности. На протяжении лечения, а также спустя 6 недель после применения препарата, необходима надёжная контрацепция.
Циклоспорин А	Не обладает тератогенным эффектом для животных. Отрицательного воздействия во время беременности не выявлено. Долговременные эффекты препарата не изучены.	Может использоваться при необходимости иммуносупрессивной терапии.

3.2. Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу деструктивно-эрозивного полиартрита. При РА развиваются нарушения гуморального (образование ревматоидного фактора) и клеточного иммунитета.

Чаще всего при заболевании симметрично поражаются мелкие суставы. В 1954 г Американской ревматологической ассоциацией были разработаны, а в 1987 г окончательно утверждены диагностические критерии ревматоидного артрита.

К ним относятся:

- утренняя скованность в течение 1 ч и более, продолжительностью более 6 нед;
- припухлость трех и более суставов в течение не менее 6 нед;
- припухлость запястьев, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов в течение не менее 6 недель;
- припухлость симметричных суставов;
- типичные рентгенологические изменения в кистях, включая эрозии и остеолиз;
- ревматоидные узелки;
- ревматоидный фактор.

Заболевание может начинаться постепенно или остро. В некоторых случаях первыми симптомами могут быть боли в суставах, их припухлость, общая слабость, утренняя скованность. При активности РА в процесс вовлекаются практически все суставы, наиболее часто – проксимальные межфаланговые, запястные, коленные, голеностопные, плюснефаланговые. На начальных стадиях болезни рентгенологических изменений суставов не выявляется, за исключением припухлости мягких тканей. При прогрессировании наблюдается партикулярная остеопения, затем эрозирование суставов. Костная эрозия считается необратимой, хотя в одном из исследований показано положительное действие базисной терапии [117].

Внесуставные проявления

К системным проявлениям РА обычно относят лимфаденопатию, субфебрилитет, умеренную нормоцитарную анемию, тромбоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов. Ревматоидный фактор, представляющий собой антитела против IgG или IgM, выявляется у 80% больных с клиническими проявлениями РА. Чаще всего ревматоидный фактор является IgM против IgG. Нередко независимо от терапии кортикостероидами присутствуют нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [37, 116]. Могут встречаться нарушения циркадного ритма выброса рилизинг-гормона кортикотропина, изменения концентрации пролактина и тестостерона у мужчин. Кроме того, независимо от использования кортикостероидной терапии возможно развитие остеопороза.

Внесуставные проявления чаще встречаются у больных с тяжелым течением РА. Одним из типичных признаков являются ревматоидные узелки, встречающиеся у 20% больных с серопозитивным РА. Они представляют собой выпуклые плотные образования, выявляемые при пальпации крестца и стоп, локтевых суставов, суставов пальцев. Узелки возникают вследствие васкулита мелких сосудов, приводящего к фибриноидному некрозу сосуда, пролиферации фибробластов и эпителиоидных гистиоцитов [118].

Часто при РА наблюдается поражение глаз (табл. 32). У четверти пациентов развивается сухой кератоконъюнктивит, проявляющийся сухостью, жжением, зудом, поражением слизистых оболочек, связанный с развитием вторичного синдрома Шегрена [121]. Подобные явления сухости возникают и в полости рта. Синдром Шегрена плохо поддается терапии, лечение его симптоматическое. Может развиваться эписклерит, проявляющийся покраснением склер и болью в глазных яблоках, причиной которого является васкулит склер. Тя-

Таблица 32. Внесуставные проявления ревматоидного артрита

Проявления	Частота (%) по данным литературы
Поражение органа зрения:	
Сухой кератоконъюнктивит / вторичный синдром Шегрена	25
Эписклерит	<1
Склерит	<1
Перфоративная склеромалиция	<1
Язвенный кератит	<1
Поражение дыхательной системы:	
Плеврит и плевральный выпот	50
Диффузный интерстициальный фиброз	28
Воспаление перстнечитовидных суставов	25
Синдром Каплана	<1
Облитерирующий бронхиолит	<1
Гематологические изменения:	
Синдром Фелти	2
Лимфоцитоз	<1
Васкулиты:	
Ревматоидные узелки	20
Кожный васкулит	<1
Системный некротизирующий васкулит	<1
Аортит	<1
Кардиальные проявления:	
Перикардит	3
Аритмия вследствие ревматоидной гранулемы	<1
Клапанный эндокардит	<1
Неврологические проявления:	
Идиопатическая периферическая нейропатия	10
Шейная миелопатия в результате подвывиха атланта-осевого сочленения	<1
Другие:	
Амилоидоз	1–10

желым осложнением склерита является склеромалиция, приводящая к перфорации стекловидного тела. При РА может поражаться и роговица с развитием язв, расположенных в центральной или периферической ее части, быстро приводящих к полному разрушению и перфорации роговицы. Кератит может сопровождаться склеритом или быть изолированным [108].

Поражение легких при РА встречается достаточно часто: у половины больных возникает плеврит, примерно у 25% больных развивается умеренно выраженный диффузный легочный фиброз.

Еще одним системным проявлением РА является синдром Фелти, характеризующийся нейтропенией и спленомегалией. Как и другие внесуставные проявления, он наблюдается при длительном и тяжелом течении заболевания. Синдром Фелти чаще встречается у пациентов с изолированным поражением суставов, с сопутствующим ревматоидным васкулитом или высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов. У всех больных с синдромом Фелти имеется ревматоидный фактор, у 90% присутствуют антигены HLA-DRB1. Патогенез нейтропении при синдроме Фелти неизвестен, но предполагается, что высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов приводит к усилению утилизации нейтрофилов [116, 118, 121]. Кроме того, наблюдается снижение продукции нейтрофилов костным мозгом. Нейтропения может быть тяжелой, приводя к фульминантным формам бактериальной инфекции, которая является причиной смерти больных [90].

Нередко при ревматоидном артрите имеет место васкулит. Кожный васкулит часто приводит к мелким инфарктам ногтевого ложа, а также к появлению длительно незаживающих язв на локтях и коленях. Высокие дозы кортикостероидов и/или метотрексата часто оказываются эффективными для лечения васкулита [11, 116, 118]. Реже встречается системный некротизирующий васкулит, проявляющийся инфарктами кожи, ишемией желудочно-кишечного тракта и/или повторными мононевритами, связанными с васкулитом *vasa nervorum*. Васкулит при РА сопровождается высоким уровнем ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов и истощением компонентов комплемента. Системный некротизирующий васкулит является опасным для жизни состоянием и требует массивной иммуносупрессивной терапии [118].

Ревматоидный артрит и беременность

Частота РА составляет около 1%, причем женщины болеют в 3–4 раза чаще, чем мужчины, следовательно, беременность, осложненная РА, встречается нередко.

Беременность приводит к изменению иммунного статуса, которое влияет на течение аутоиммунного заболевания. Последние ретроспективные и проспективные исследования показали, что у 75% женщин с РА во время беременности происходит улучшение состояния, уменьшение утренней скованности и болей в суставах, у 25% активность артрита сохраняется или даже усиливается [116, 118]. Большинство больных отмечает уменьшение боли уже в I триместре. У некоторых женщин это улучшение происходит в течение II или III три-

местров. У 16% беременных имеет место полное исчезновение симптомов. Наблюдается снижение числа пораженных суставов и интенсивности болей [29, 90]. Вероятность развития внесуставных проявлений РА в течение беременности не увеличена. Ремиссия артрита во время беременности, как правило, бывает недолгой, и состояние большинства пациенток ухудшается в послеродовом периоде.

Механизм ремиссии заболевания во время беременности остается неизвестным. Ни одна из предложенных теорий не дает удовлетворительного объяснения этого явления. По-видимому, причиной могут служить различные факторы: гормональные изменения во время беременности (повышение уровня кортизона, эстрогенов и прогестерона), снижение клеточного (преобладание Т-хелперов типа 2 цитокинового профиля) и гуморального иммунитета (пропорциональное снижение уровня иммуноглобулина G, образование анти-HLA-антител класса H под воздействием эмбриональных антигенов, повышение уровня альфа-2-глобулина в сыворотке крови), снижение функции нейтрофилов во время беременности.

Возможными причинами ухудшения течения РА в послеродовом периоде являются уменьшение уровня стероидных гормонов, обладающих противовоспалительным действием, повышение уровня пролактина, способствующего усилению воспалительных реакций, изменения нейроэндокринной системы, замена TH2 на Т-хелперы типа 1 в цитокиновом профиле.

У большинства женщин, страдающих РА, беременность протекает без существенных осложнений. Клинический опыт показывает, что материнская заболеваемость в течение беременности и родов у пациенток с РА сопоставима таковой у женщин без этого заболевания. В литературе имеются противоречивые данные в отношении частоты самопроизвольных аборт, гестозов, и преждевременных родов при РА [37, 90]. Что касается влияния болезни на плод, то в одном исследовании было показано, что РА у матери приводит к преждевременным родам и задержке развития плода [116]. Однако в других исследованиях это утверждение не нашло подтверждения [118, 121]. Имеются сообщения об увеличении частоты брадикардии у плода (наследственная блокада сердца) [37].

Считается, что у пациенток с РА фертильность не снижается. Однако зачатие у них может длительно не происходить. Проведенные исследования показали, что замужние женщины с РА имеют меньше детей, чем здоровые. Это может быть связано с меньшей сексуальной активностью, болями, нарушением овуляции и повреждением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Ведение беременных с ревматоидным артритом

Поскольку большинство препаратов, применяемых в терапии РА, являются тератогенными, необходимо использование противозачаточных средств в период лечения метотрексатом, циклофосфамидом, циклоспорином, азатиоприном и препаратами золота. Из-за длительного периода полувыведения прием некоторых из этих препаратов следует прекратить за несколько месяцев до

наступления предполагаемой беременности. Препаратами выбора во время беременности являются сульфасалазин и гидроксихлорохин.

Ведение беременных с РА проводится совместно акушером и терапевтом. Пациенткам, получающим гидроксихлорохин, необходимо наблюдение окулиста для оценки токсичности препарата.

Рекомендуется диета с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов и растительных волокон. В течение беременности можно принимать рыбий жир в умеренных количествах. Для предотвращения развития остеопороза дополнительно применяют кальций.

При обострении РА следует избегать физических нагрузок.

При ведении беременных с РА следует учитывать, что рвота в I триместре может препятствовать всасыванию лекарственных препаратов. В поздние сроки беременности могут возникать отеки нижних конечностей и боли в спине, не связанные с РА. У беременных с РА может развиваться анемия, обусловленная хроническим заболеванием. У женщин, получающих нестероидные противовоспалительные препараты, возможна железодефицитная анемия вследствие желудочно-кишечных кровотечений. Поэтому необходим контроль за содержанием гемоглобина. Увеличение объема циркулирующей плазмы во время беременности и кровотечения из желудочно-кишечного тракта, связанные с приемом НПВС, могут приводить к снижению величины гематокрита. При проведении базисной терапии необходимо контролировать степень выраженности побочных эффектов препаратов, в частности, определять число форменных элементов крови, уровень АСТ и АЛТ.

Для определения степени активности процесса и структурных повреждений выполняется исследование суставов. Активность определяется количеством отечных и деформированных суставов. При беременности в процесс вовлекаются те же суставы, что и вне беременности (мелкие суставы кистей, запястий, плечевые, шейные, коленные, голеностопные с двух сторон симметрично). Необходимо оценить объем движений в тазобедренных суставах, потому что при родах через естественные родовые пути необходимо достаточное разведение и наружная ротация бедер.

Наличие или отсутствие ревматоидного фактора не влияет на течение артрита во время беременности.

Определение скорости оседания эритроцитов не является диагностически значимым, так как при беременности она, как правило, увеличивается.

Особенности ведения родов при ревматоидном артрите:

1. Необходимо выбрать такую позу для родов, чтобы снизить нагрузку на пораженные суставы, избежать растяжения, боли в суставах во время родов. При поражении тазобедренных суставов роды через естественные родовые пути затруднены из-за ограничения подвижности суставов и недостаточности разведения и наружной ротации бедер.

2. При поражении суставов позвоночника противопоказано проведение эпидуральной анестезии.

3. Если во время беременности женщина получала кортикостероиды, их прием должен продолжаться во время родов.

4. Частота кесарева сечения у женщин с РА практически не увеличивается по сравнению с общей популяцией. Показания к абдоминальному родоразрешению определяются акушерской ситуацией, в редких случаях операция производится у больных с поражением тазобедренных суставов.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения ревматоидного артрита, и беременность

Поскольку ни один из препаратов, применяемых для лечения РА, не является абсолютно безопасным при беременности, решение об их назначении следует принимать после тщательной оценки риска и пользы с учетом мнения самой женщины. Для купирования болевого синдрома следует отдавать предпочтение нелекарственным методам (парафиновые ванны, уменьшение физических нагрузок и др.).

Нестероидные противовоспалительные препараты. Препараты этой группы угнетают синтез простагландинов, снижают реакцию воспаления и боль, вызванную артритом. К неблагоприятным воздействиям во время беременности относятся преждевременное закрытие артериального протока, нарушение функции почек у плода, приводящее к маловодию, увеличение частоты кожных и внутричерепных кровоизлияний [37, 38]. Во время беременности более предпочтительным является использование препаратов короткого действия (ибупрофен, индометацин, диклофенак). Для предупреждения перинатальных осложнений прием препаратов следует прекратить за 6–8 нед до родоразрешения. Одним из наиболее часто применяемых препаратов является *ибупрофен*. Он может использоваться у больных со слабо или умеренно выраженным болевым синдромом. Противопоказаниями к его применению являются индивидуальная чувствительность, язвенная болезнь, желудочно-кишечные кровотечения или перфорация в анамнезе, почечная недостаточность, высокий риск кровотечения. Совместное назначение ибупрофена с аспирином увеличивает риск побочных эффектов НПВП; пробенецид может препятствовать выведению и, возможно, повышать токсичность НПВП. Ибупрофен может снижать эффективность гидралазина, каптоприла и бета-блокаторов; уменьшать диуретический эффект фуросемида и тиазидных диуретиков. При его применении необходим контроль за величиной протромбинового времени (пациенты должны следить за симптомами кровоточивости). Ибупрофен может увеличить токсичность метотрексата. Препарат относится к категории D в III триместре беременности; его следует применять с осторожностью при застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и сниженной почечной и печеночной функциях, а также при нарушениях свертывания крови и при сочетании с антикоагулянтными препаратами.

Что касается *индометацина*, то он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени путем деметилирования, деацетилирования и соединения с глюкуроновой кислотой. Противопоказания и взаимодействия аналогичны таковым у ибупрофена. Он также относится к категории D в

III триместре беременности; может вызывать острую почечную недостаточность, гиперкалиемию, гипонатриемию, интерстициальный нефрит и некроз почечных сосочков; увеличивает риск развития острой почечной недостаточности у больных с имеющимися заболеваниями почек или снижением почечной перфузии. При его использовании возможна обратимая лейкопения. В случае постоянной лейкопении, гранулоцитопении или тромбоцитопении необходимо прекратить прием препарата.

Кортикостероиды являются мощным противовоспалительным средством. Они относительно безопасны в низких дозах (<20 мг), практически не оказывают отрицательного влияния на плод. Во время беременности могут усугублять артериальную гипертензию, отеки и гестационный диабет. *Преднизолон* уменьшает воспаление, значительно снижая проницаемость капилляров и подавляя активность полиморфноядерных нейтрофилов. Метаболизируется плацентой, проникает через нее в незначительных количествах, поэтому при беременности и применяется предпочтительнее. Противопоказаниями к его назначению во время беременности являются повышенная индивидуальная чувствительность, вирусная инфекция, язвенная болезнь, нарушение функции печени, грибковое или туберкулезное поражение кожи. Резкая отмена глюкокортикоидов может вызвать острую надпочечниковую недостаточность. При их применении возможно развитие гипергликемии, отека, остеонекроза, миопатии, язвенной болезни, гипокалиемии, остеопороза, эйфории, психоза, миастении gravis и инфекции. Большие дозы могут привести к задержке внутриутробного развития плода. У животных применение препаратов во время беременности приводит к формированию «волчьей пасти». Новорожденных у матерей, принимавших кортикостероиды во время беременности, необходимо обследовать на наличие надпочечниковой недостаточности и инфекции. Совместное применение преднизолона с дигоксином может вызвать гликозидную интоксикацию вследствие гипокалиемии; фенobarбитал, фенитоин и рифампицин могут усиливать метаболизм глюкокортикоидов. При совместном назначении с диуретиками необходим контроль за уровнем калия в крови [117].

Препараты, применяемые для базисной терапии. При решении вопроса об использовании этих препаратов во время беременности необходимо учитывать замедленное выведение их из организма. Фармакологические эффекты могут сохраняться в течение многих месяцев, поэтому препарат должен быть отменен задолго до зачатия.

Препаратом выбора для базисной терапии во время беременности является *сульфасалазин*. При его применении у беременных с воспалительными заболеваниями кишечника не было отмечено отрицательного воздействия на плод. Противопоказаниями являются индивидуальная чувствительность, обструкция желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. При совместном применении возможно снижение эффективности препаратов железа, дигоксина и фолиевой кислоты, усиление действия оральных антикоагулянтов, оральных гипогликемических препаратов и метотрексата.

Гидроксихлорохин ингибирует хемотаксис эозинофилов и миграцию нейтрофилов, угнетает комплемент-зависимые реакции антиген-антитело. У чело-

века перпарат проходит через плаценту, в эксперименте на животных обнаруживается в тканях глаза у мышей. Тератогенного эффекта у людей не наблюдается. Поскольку активность артрита во время беременности снижается, препарат должен использоваться только с учетом соотношения пользы и риска. Противопоказаниями к применению препарата являются индивидуальная повышенная чувствительность; псориаз, изменения сетчатки и полей зрения, связанные с 4-аминохинолонами. Следует применять с осторожностью при болезнях печени, дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, псориазе и порфирии; необходим периодический (каждые 6 мес) осмотр офтальмологом; контроль мышечной силы.

Метотрексат противопоказан при беременности из-за тератогенного эффекта. Применение высоких доз препарата приводит к возникновению аномалий развития конечностей, лицевого черепа, анэнцефалии и гидроцефалии у плода. Критическим периодом для развития этих дефектов является конец I триместра беременности. Поскольку активные метаболиты метотрексата имеют длительный период полувыведения, за 3 мес до зачатия прием препарата должен быть прекращен и продолжена терапия фолиевой кислотой.

Отмена циклофосфида и циклоспорина также рекомендуется за 3 мес до зачатия.

Азатиоприн или препараты золота могут использоваться при необходимости. У детей небольшой группы женщин, принимающих азатиоприн после трансплантации почек, увеличения частоты аномалий эмбрионального развития не отмечено.

Лактация

Прием имурана, метотрексата, циклофосфида или циклоспорина не совместим с грудным вскармливанием. Женщинам, принимающим сульфасалазин, при кормлении грудью следует соблюдать осторожность, так как препарат переходит в молоко.

Гидроксихлорохин также определяется в грудном молоке, поэтому его следует использовать с осторожностью. Препарат может вытеснять билирубин и приводить к развитию желтухи. При желтухе новорожденных прием препарата должен быть прекращен.

У кормящих женщин может использоваться преднизолон, так как он практически не проникает в молоко.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть назначены с осторожностью, так как они также вытесняют билирубин и приводят к развитию желтухи новорожденных.

Обучение пациентов

Пациенты с РА должны знать о потенциальных тератогенных эффектах препаратов, которые они принимают. Необходима подготовка к зачатию. Следует подчеркивать необходимость контрацепции для женщин, принимающих тератогенные препараты.

При использовании препаратов во время беременности, пациенты должны быть информированы относительно возможного неблагоприятного воздействия препаратов на плод.

Ревматоидный артрит и АФА

При ревматоидном артрите АФА выявляются несколько чаще, чем в основной популяции. Так, в исследовании у 30 (17,9%) женщин с с внесуставными проявлениями РА выявлены АФА (высокие титры АКА или ВА) [90]. У больных ревматоидным артритом наблюдалась высокая частота артериальных и венозных тромбозов по сравнению с контролем. У 25 (14,9%) женщин в анамнезе имелись тромбозы. У 11 женщин венозные и артериальные тромбозы выявлены впервые. Таким образом, наличие АФА у больных с РА является возможным фактором риска развития тромбозов [90, 100].

3.3. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура

Аутоиммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура – приобретенное аутоиммунное заболевание крови, характеризующееся разрушением тромбоцитов, вызванным образованием антител против компонентов их мембран. Основным признаком является тромбоцитопения (снижение числа тромбоцитов в отсутствие иных отклонений при подсчете форменных элементов и в мазке крови) у больных без клинических проявлений других заболеваний или факторов, способных вызвать тромбоцитопению (например, ВИЧ-инфекции, системной красной волчанки, лимфолейкозов, миелодисплазии, агаммаглобулинемии, лечения некоторыми препаратами, посттрансфузионной тромбоцитопении, врожденной или наследственной тромбоцитопении). Однако изменения общего анализа крови и мазка крови, вызванные сопутствующими неиммунными нарушениями, в частности, дефицитом железа или малой талассемией, сами по себе не исключают наличия аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры [71, 92, 111].

В 1951 г Харрингтон и соавт. установили, что фактор, присутствующий в плазме больных с тромбоцитопенией при введении здоровым лицам, вызывает у них снижение количества тромбоцитов. Впоследствии было обнаружено, что этим фактором является иммуноглобулин.

Аутоиммунная тромбоцитопения может быть идиопатической при отсутствии сопутствующих заболеваний, или вторичной при системной красной волчанке или лимфопролиферативных заболеваниях [113, 124].

Классификация аутоиммунной тромбоцитопении

Идиопатическая (первичная):

Острая (в основном, у детей).

Хроническая (в основном, у взрослых).

Вторичная:

Системные аутоиммунные заболевания – системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, смешанное заболевание соединительной ткани.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы – болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото.

Воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона, язвенный колит.

Лимфопролиферативные заболевания – хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточная лимфома, болезнь Ходжкина.

Инфекционные заболевания – вирус иммунодефицита человека, инфекционный мононуклеоз, микоплазменная пневмония, болезнь Лайма.

Другие – первичный билиарный цирроз, саркоидоз.

Выделяют острую и хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру. Хроническая форма в основном встречается у взрослых, женщины болеют чаще мужчин. Болезнь начинается постепенно, характеризуется сменой фаз обострения и ремиссии. Имеющиеся данные позволяют предположить, что полная ремиссия спонтанно наступает только у 5% взрослых больных с хронической формой заболевания [124]. Аутоиммунная тромбоцитопения у детей возникает внезапно и в большинстве случаев самостоятельно проходит в течение 6 мес. Мальчики и девочки заболевают с одинаковой частотой. Частота АТП у детей составляет 1–4 на 100 000, у взрослых – около 10 на 100 000 [111, 113, 124].

Летальность при хронической форме составляет около 4% [124]. Основной причиной смерти являются внутричерепные кровоизлияния.

У 20% больных АТП является сопутствующим заболеванием; как правило, она сочетается с другими аутоиммунными болезнями. Клинические проявления первичной и вторичной АТП одинаковы. Хроническая АТП наблюдается примерно у 30% больных системной красной волчанкой, а также иногда при других системных аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, системную склеродермию и смешанное заболевание соединительной ткани [92, 111, 124]. АТП может быть единственным клиническим проявлением системной красной волчанки. Также АТП может сочетаться с аутоиммунным тиреоидитом, воспалительными заболеваниями кишечника, первичным билиарным циррозом и саркоидозом. АТП может наблюдаться у некоторых больных с лимфопролиферативными заболеваниями, включая хронический лимфолейкоз, В-клеточную лимфому и болезнь Ходжкина. У больных с АТП могут наблюдаться другие иммунные цитопении, например, аутоиммунная гемолитическая анемия и нейтропения. АТП также встречается при ВИЧ-инфекции, болезни Лайма, цитомегаловирусной инфекции, микоплазменной пневмонии, инфекционном мононуклеозе, гепатите В и токсоплазмозе [63, 75, 124].

Тромбоцитарные IgG и аутоантитела

В настоящее время разработано множество тестов для определения тромбоцитарных антител. Все они могут быть разделены на 3 группы. К первой группе относятся тесты, позволяющие оценить функцию тромбоцитов, лизис

или секрецию путем смешивания плазмы крови больных АТП с нормальными тромбоцитами. Этот тест обладает низкой чувствительностью и специфичностью и в настоящее время используется только для диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также других тромбоцитопений, вызванных лекарствами, например, хинидином.

Вторая группа тестов позволяет определять связанный с тромбоцитами IgG. Этот метод впервые описан Мак-Милланом и соавт. в 1970 г. Уровень связанного с тромбоцитами IgG можно определять как прямым измерением связанных антител, так и определением общего количества тромбоцитарного IgG. Для прямого измерения применяется меченый моно- и поликлональный человеческий анти-IgG или стафилококковый протеин А. Метод позволяет выявлять нормальный IgG, связанный с рецепторами тромбоцитов, неспецифический связанный IgG, а также внутриклеточный IgG, который выходит из тромбоцитов при исследовании. Общее содержание тромбоцитарных антител измеряется после лизиса тромбоцитов. Этот метод предложили Синха и Келтон в 1990 г [113]. Поскольку тесты этой группы обладают низкой специфичностью, то и тромбоцит-связанный, и общий IgG оказываются положительными у 90% больных с АТП.

Третья группа тестов позволяет определять антитела, связанные со специфическими гликопротеинами на мембране тромбоцитов. Для этого получают моноклональные антитела против ГП IIb/IIIa и/или комплекса ГП Ib/IX, поскольку у 70% больных АТП имеются антитела, взаимодействующие с этими гликопротеинами. Находящиеся в плазме крови аутоантитела против этих гликопротеинов могут выявляться с помощью человеческих анти-IgG-антител, меченных энзимом или радиоизотопом. Различные модификации данного метода позволяют более точно выявлять специфические антитела. Подобным образом можно определять антитела, находящиеся на мембране тромбоцитов, что позволяет более точно диагностировать АТП, так как у некоторых больных аутоантитела в плазме крови отсутствуют [124].

Кроме того, плазменные иммуноглобулины могут быть аллоантителами, образовавшимися в результате предыдущих трансфузий или беременности. В настоящее время эти исследования редко применяются в клинической практике. В большинстве случаев для постановки диагноза можно обойтись без них.

Тромбоцит-связанный IgG

Тромбоцит-связанный IgG находится в основном в секреторных α -гранулах. Кроме него, там же имеется IgA и альбумин. Под воздействием тромбина или других агонистов тромбоцитов IgG, IgA, альбумин, фактор 4 тромбоцитов и β -тромбоглобулин секретируются в плазму крови. У здоровых лиц концентрация IgG, IgA и альбумина внутри тромбоцитов отражает их концентрацию в плазме крови. То же относится к тромбоцит-связанным IgG и IgA у больных IgG- и IgA-миеломой. Больные циррозом печени, у которых повышен уровень поликлональных IgG и снижен уровень альбумина, имеют аналогичное соотношение и в α -гранулах. Считается, что IgG, IgA и альбумин поступают в мегакариоциты из экстраваскулярного пространства. Известно,

что общее содержание IgG у здоровых лиц составляет 20000 молекул внутри одного тромбоцита и около 100 (менее 1%) на его поверхности. Иногда на поверхности тромбоцита выявляется более высокий уровень антител, что может быть связано с их выходом на мембрану под действием самого исследования. Стимуляция α -гранул может быть вызвана связыванием с иммунными комплексами, агрегированным IgG или в присутствии IgG, используемым в исследовании. У больных АТП общее содержание IgG в тромбоцитах увеличено по сравнению с его содержанием у здоровых лиц. Общий уровень IgG у них коррелирует со стадией заболевания, он увеличивается при снижении числа тромбоцитов и наоборот. Концентрация альбумина также повышается пропорционально степени тромбоцитопении. Увеличение содержания IgG и альбумина коррелирует с появлением крупных молодых тромбоцитов, что отражает тяжесть тромбоцитопении. Эти тромбоциты имеют больше α -гранул и содержат больше IgG и альбумина. Общее содержание IgG в тромбоцитах повышается также при неиммунных формах тромбоцитопении, связанной с усиленным разрушением их в периферической крови, хотя и не столь резко, как при АТП. Чувствительность определения общего IgG для диагностики АТП составляет 91%, специфичность – всего 27%.

К заболеваниям, связанным с развитием неиммунной тромбоцитопении, при которой имеет место повышение уровня IgG, относятся тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, гиперспленизм, цирроз печени и бактериальный сепсис. Повышение содержания общего IgG встречается у больных с нарушением тромбопоэза при миелопролиферативном синдроме и мегалобластной анемии [113, 124].

Поверхностный тромбоцитарный IgG

Содержание поверхностного тромбоцитарного IgG у больных АТП выше, чем у здоровых лиц. Оно коррелирует со снижением числа тромбоцитов, резко повышаясь при тяжелой тромбоцитопении и приближаясь к нормальным значениям при адекватной терапии. Факторами, определяющими устойчивость тромбоцитов к разрушению, являются тип и концентрация поверхностных аутоантигенов, класс и концентрация IgG, связывающая способность аутоантител и взаимодействие их с макрофагами в селезенке и, в меньшей степени, в печени. У пациентов с неиммунными формами тромбоцитопении, связанными с разрушением тромбоцитов в периферической крови, содержание поверхностного IgG также может повышаться, хотя и менее значительно, чем у больных АТП. Подобное явление может наблюдаться у больных с гипергаммаглобулинемией, что связано с неспецифической адсорбцией IgG и/или иммунных комплексов на мембране тромбоцита [75, 76, 124].

Установлено, что антитела, находящиеся на мембране тромбоцита или в плазме крови, обладают специфичностью в отношении тромбоцитарных гликопротеинов. Аутоантитела против ГП IIb/IIIa и/или ГП IIb/IX встречаются более чем у 70% больных. У 65% имеются анти-ГП I IIb/IIIa, у 15% – анти-ГП IIb/IX, а у 20% антитела против гликопротеинов не выявляются. Известно, что антитела против мембранных гликопротеинов могут также взаимодейство-

вать с эпитопами гликопротеинов, находящимися в цитоплазме тромбоцитов. Аутоантитела против ГП IIb/IIIa взаимодействуют с эпитопами, расположенными на внеклеточных доменах молекулы, а аутоантитела против ГП IIb/IIIb – с эпитопами цитоплазматической части гликопротеина [76, 124].

Патофизиология

Разрушение тромбоцитов

Утилизация тромбоцитов у больных с АТП происходит главным образом в селезенке. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и высоким уровнем тромбоцит-связанного IgG эту функцию принимает на себя и печень. Секвестрация тромбоцитов в печени усиливается после спленэктомии, но у пациентов, хорошо поддающихся терапии, ее степень ниже, чем до операции. Образование тромбоцитов при АТП нормально или незначительно повышено, но при прогрессировании заболевания значительно уменьшается, что усугубляет тромбоцитопению. Неэффективная продукция тромбоцитов может быть обусловлена связыванием антитромбоцитарных антител с мегакариоцитами, приводящим к их деструкции. Мегакариоциты и циркулирующие тромбоциты имеют общие антигены [63, 71, 113, 124].

Опсонизированные IgG тромбоциты фагоцитируются макрофагами селезенки или печени. Колонистимулирующий фактор макрофагов, уровень которого повышен у больных АТП, усиливает функцию макрофагов. Fc-регион связанных с тромбоцитами IgG-аутоантител взаимодействует с Fcγ-рецептором макрофага. Наиболее активно происходит взаимодействие с Fcγ R2c, который способен реагировать с мультимерами IgG или IgG в форме иммунных комплексов и играет основную роль в разрушении тромбоцитов. Установлено, что инфузия анти-Fcγ R2c моноклональных антител приводит к восстановлению числа тромбоцитов [124].

Примерно у 50% больных АТП в тромбоцитах обнаруживается третий компонент комплемента (C3). Роль системы комплемента в разрушении тромбоцитов неизвестна. Повышение уровня тромбоцит-связанного IgG имеется у 90% больных, причем часто в сочетании с повышением уровня IgA и/или IgM. Последний редко встречается у больных с хронической АТП, но является основным тромбоцит-связанным иммуноглобулином у детей с острой АТП [76, 124].

Т- и В-лимфоциты при АТП

В ряде исследований выявлено повышение активности Т-хелперов и снижение активности Т-супрессоров у больных с АТП. По данным Hymes и Karpatkin (1990) [71], снижение супрессорной активности было связано с плазменными антителами. Semple и соавт. (1991) [111] установили факт снижения функции естественных киллеров у больных АТП. Выявлено также увеличение количества CD5 В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела против тромбоцитов.

При исследовании лимфоцитов у больных АТП были выделены 2 группы в зависимости от преобладания определенных субпопуляций Т-лимфоцитов:

в первой группе («гуморальный» тип) был увеличен процент активной фракции Т-лимфоцитов и значительно уменьшено содержание субпопуляции Т8. Величина соотношения Т4/Т8 оказалась повышенной [124].

Во второй группе («клеточный» тип) отмечено двухкратное увеличение содержания субпопуляции Т8 и снижение величины соотношения Т4/Т8, что, возможно, указывает на преобладание аутоиммунных процессов, протекающих по клеточному типу. Подтверждением такого предположения может служить и тот факт, что в этой группе больных имел место отчетливый эффект спленэктомии, приводящий к значительному уменьшению численности популяции лимфоцитов, оказывающих непосредственное цитотоксическое действие на тромбоциты [124].

Клинические проявления

Аутоиммунная тромбоцитопения у взрослых – хроническое заболевание, характеризующееся рецидивирующим течением с периодическими обострениями. Чаще болеют лица в возрасте от 20 до 40 лет, женщины в 3 раза чаще, чем мужчины. Наиболее часто встречающимися симптомами являются петехии или пурпура, кровотечения из десен и носовые кровотечения, легкое образование кровоподтеков, а также меноррагии. В тяжелых случаях возможны кровоизлияния во внутренние органы, инсульты. Петехии чаще всего появляются на голених и лодыжках, они могут сливаться, иногда образуя пузыри с геморрагическим содержимым. Сыпь безболезненна, не пальпируется, в отличие от сыпи при васкулитах мелких сосудов. Кровоточивость возникает вследствие повышенной ломкости мелких сосудов, а также в результате выхода эритроцитов из сосудистого русла через капилляры. Хроническая АТП у взрослых может быть заподозрена при снижении числа тромбоцитов в периферической крови и отсутствии симптомов кровоточивости в семейном анамнезе.

Обычно количество тромбоцитов выше $30 \times 10^9/\text{л}$ не сопровождается симптомами кровоточивости. У многих больных кровотечения не возникает вплоть до уменьшения их количества ниже $10 \times 10^9/\text{л}$. По мере усугубления тромбоцитопении у больных возникают гематурия, желудочно-кишечные кровотечения помимо кожных проявлений и кровотечений из слизистых оболочек полости рта и носа. Крайне редко при тяжелой тромбоцитопении возникают внутричерепные кровоизлияния. Факторами, определяющими наличие или отсутствие кровотечений, являются функциональное состояние тромбоцитов: выброс молодых тромбоцитов из костного мозга или усиление активности мегакариоцитов, степень связывания функциональных рецепторов тромбоцитов антителами, а также состояние эндотелия сосудов.

У больных АТП может быть нарушена функция тромбоцитов, что приводит к удлинению времени кровотечения [111, 124]. Антитромбоцитарные антитела могут препятствовать агрегации тромбоцитов, Специфические аутоантитела против ГП IIb/IIIa или I/IX могут вызывать нарушение функции тромбоцитов, схожее с таковым при тромбастении Гланцмана или синдроме Бернара-Сулье [18].

Увеличение размеров селезенки для АТП не характерно; при наличии спленомегалии необходимо исключить лимфопролиферативные заболевания.

АТП у детей характеризуется внезапным началом, наиболее часто встречается у лиц моложе 10 лет, с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [71, 124]. Пик заболеваемости приходится на 2–4 года. Более чем у 50% детей АТП возникает после перенесенной вирусной инфекции, чаще зимой или осенью. Пурпура появляется примерно через 2 недели после вирусного заболевания. У остальных детей связи с вирусной инфекцией не отмечается. Эту связь достаточно трудно установить у часто болеющих детей. Симптомы кровоточивости аналогичны таковым у взрослых. Чаще всего возникает петехиальная сыпь, легко образуются гематомы. Только у 3% имеются пурпура, носовые кровотечения, кровотечения из десен или желудочно-кишечного тракта. Клинические симптомы наблюдаются в течение 1–2 мес, у большинства детей через 6 мес наступает ремиссия, однако у 10–20% болезнь переходит в хроническую форму. У некоторых из них через несколько лет наблюдается спонтанная ремиссия. Чаще это происходит у девочек старше 10 лет. Внутрочерепные кровоизлияния встречаются у 0,5–1,0% детей при снижении числа тромбоцитов до $15 \times 10^9/\text{л}$. Они часто приводят к летальному исходу. Кроме симптомов кровоточивости других изменений при физическом исследовании не выявляется. Селезенка пальпируется у 12% детей, больных АТП, и у 10% здоровых [124].

Диагностика

В диагностике аутоиммунной тромбоцитопении имеют значение как клинические, так и лабораторные методы исследования. Положительны симптомы Румпеля-Леде-Кончаловского, щипка Юргенса, резистентности капилляров. Удлинено время кровотечения по Дьюку. Селезенка не увеличена или увеличена незначительно, плотная, при пальпации безболезненная [76, 124].

Количество тромбоцитов в периферической крови снижено в зависимости от тяжести заболевания, обнаруживаются незрелые формы тромбоцитов в виде гигантских или резко базофильных пластинок, или пластинок со скудной зернистостью. Нарушена ретракция кровяного сгустка. Содержание плазменных факторов свертывания нормальное или повышенное.

У взрослых, как правило, уровень гемоглобина и формула белой крови не изменены, за исключением случаев выраженной кровоточивости. В костном мозге содержание мегакариоцитов нормально или несколько повышено, количество лимфоцитов и плазматических клеток в пределах нормы.

У детей может встречаться относительный лимфоцитоз с атипичными лимфоцитами и эозинофилия, вероятно, связанные с вирусной инфекцией.

Примерно у 44% больных АТП присутствуют антинуклеарные антитела [124], у 40% – антикардиолипидные антитела [111].

Диагноз аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры можно считать верифицированным при типичной картине костного мозга и обнаружении аутологичных антитромбоцитарных антител.

Дифференциальная диагностика аутоиммунной тромбоцитопении должна быть проведена с аллергическими и токсическими формами тромбоцитопе-

нии, каждая из которых может быть вызвана приемом соответствующих медикаментов. Подавляют продукцию тромбоцитов миелодепрессивные препараты: цитозина арабинозид, даунорубин, циклофосфан; тиазидовые диуретики, этанол, эстрогены. Вызывают иммунологическую деструкцию тромбоцитов антибиотики, сульфатиазол, алкалоиды хины, седативные, гипнотические, противосудорожные (карбамазепин) препараты, дигитоксин, метилдопа.

Эндогенные токсины при уремии и тяжелых поражениях печени, инфекционно-токсические процессы, из которых наиболее известен синдром Уотерхауза-Фредериксена, а также каждая тяжелая инфекция может, вызывая тромбоцитопению, привести к развитию геморрагического синдрома.

Тромбоцитопения также возникает на почве прямого торможения образования тромбоцитов при болезнях с вовлечением костного мозга, таких как миелоидный лейкоз, миелома, распространенный карциноматоз костного мозга, при апластических анемиях, болезнях накопления и др. При этой группе заболеваний в стернальном пунктате мегакариоцитов мало или они полностью отсутствуют.

Иногда тромбоцитопения может быть единственным проявлением СКВ.

Необходимо также исключить ДВС-синдром и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Лечение

Больные, у которых число тромбоцитов выше $30 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии клинической симптоматики, не нуждаются в лечении. При количестве тромбоцитов $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ возможно спонтанное возникновение петехий, гематом, кровотечений из десен и меноррагий. При уменьшении количества тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ возникает пурпура, носовые кровотечения, кровотечения из десен, желудочно-кишечного и мочеполового трактов. У таких больных имеется риск кровоизлияний в различные отделы центральной нервной системы и образования обширных гематом при незначительных травмах.

При наличии симптомов кровоточивости лечение начинают с назначения глюкокортикоидов. Обычная доза составляет $1,0 \text{ мг/кг/сут}$. Прием препарата в такой дозе продолжается в течение 2 нед, вплоть до нормализации количества тромбоцитов или достижения безопасного уровня, после чего дозу постепенно снижают. Назначением глюкокортикоидов добиваются стабилизации числа тромбоцитов на уровне $30 \times 10^9/\text{л}$. Глюкокортикоиды препятствуют разрушению тромбоцитов, сенсibilизированных антителами органов ретикулоэндотелиальной системы, главным образом, селезенкой. Они также стимулируют продукцию тромбоцитов. Если большие дозы препарата в течение 2–4 нед оказываются неэффективными, необходимо решить вопрос о спленэктомии.

Значение спленэктомии заключается в удалении органа, который в наибольшей степени участвует в разрушении тромбоцитов и образовании антител. Эта операция оказывается эффективной у 65% больных: у 85% больных моложе 50 лет и у 50% больных старше этого возраста наступает ремиссия. Терапевтическое действие начинается сразу после проведения спленэктомии и достигает мак-

симума через 2 нед. У 10% больных в течение года развивается рецидив заболевания. Пациентам молодого возраста, у которых имеются симптомы кровоточивости и число тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 6 и более мес, спленэктомия показана независимо от эффективности глюкокортикоидов. Как правило, эффективность спленэктомии снижается с возрастом [75, 77, 111, 124].

АТП и беременность

Известно, что тромбоцитопения во время беременности встречается достаточно часто. Примерно в 75% случаев имеет место незначительное снижение числа тромбоцитов в поздние сроки беременности, спонтанно исчезающее после родов. В большинстве оставшихся случаев снижение числа тромбоцитов связано с гестозом. Хотя во время беременности возможна манифестация АТП (по данным некоторых авторов, примерно у 10% женщин), при выявлении тромбоцитопении у беременных женщин следует исключить другие ее причины (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ДВС-синдром, лекарственная тромбоцитопения и др.) [124].

При нормальном течении гестационного процесса происходит физиологическая перестройка системы гемостаза, заключающаяся в увеличении активности всех факторов свертывания, кроме факторов XI и XIII, и незначительном снижении уровня ингибиторов. Кроме того, в III триместре беременности происходит умеренное уменьшение количества тромбоцитов за счет физиологической гемодилюции. Наряду с повышением общей свертываемости крови, отмечается некоторая интенсификация процессов внутрисосудистого свертывания, на что указывает появление в крови продуктов деградации фибрина и фибриногена, а также мономеров фибрина.

Если провести аналогию с функционированием системы гемостаза у женщин с наследственными и приобретенными коагулопатиями, то, возможно, при аутоиммунной тромбоцитопении во время беременности также существуют два варианта. Первый вариант характеризуется адаптацией системы гемостаза к гестационному процессу, второй – ее отсутствием, что значительно повышает риск возникновения кровотечения в родах и в послеродовом периоде.

Вопрос о механизмах адаптации при аутоиммунной тромбоцитопении остается неизученным. Можно предположить, что компенсация происходит за счет активации и увеличения нагрузки на плазменный компонент гемостаза.

Сочетание аутоиммунной тромбоцитопении и беременности приводит к увеличению числа акушерских осложнений, из которых наиболее грозными являются преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, кровотечение в послеродовом периоде, наблюдающиеся у 5–20% женщин с указанной патологией [124].

В анамнезе у беременных с АТП могут быть легкое образование гематом, кровотечения из слизистых оболочек или петехии. Кроме того, возможны мено- и метроррагии. В акушерском анамнезе имеется рождение доношенных детей с тяжелой тромбоцитопенией, висцеральными или внутричерепными кровоизлияниями, длительными кровотечениями после венепункции.

Беременность и роды считаются безопасными при количестве тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, а, по данным некоторых авторов, и при $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. Кровотечения в родах возникают при снижении количества тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$, причем риск кровотечения минимален при адекватной терапии во время беременности и в родах.

У трети беременных с АТП возникают кровотечения различной степени тяжести [124]. Иногда количество тромбоцитов продолжает снижаться и после родов, однако у большинства женщин оно восстанавливается в течение 2 нед. Иногда нетяжелые кровотечения возникают после родов.

При АТП антитромбоцитарный IgG проходит через плаценту, связывается с соответствующими эпитопами фетальных тромбоцитов и вызывает их разрушение в ретикуло-эндотелиальной системе плода. В результате у новорожденных развивается так называемая неонатальная тромбоцитопения [124]. Геморрагический синдром новорожденных проявляется генерализованной петехиальной сыпью, кровоизлияниями во внутренние органы и массивным кровотечением при венопункции. Частота неонатальной тромбоцитопении у матерей с АТП составляет 13,6%. У 7,5% детей имеет место тяжелая тромбоцитопения с числом тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ [124]. Тяжелая неонатальная тромбоцитопения приводит к кровоизлияниям в мозг или в висцеральные органы. Частота внутричерепных кровоизлияний достаточно низка и составляет 0–2,3% у матерей с АТП [124].

Степень неонатальной тромбоцитопении не зависит от количества тромбоцитов у матери. Также не выявлено связи между уровнем тромбоцит-связанных иммуноглобулинов в материнской и пуповинной крови, кроме того, что гетерозиготные близнецы у матерей с АТП могут иметь различное количество тромбоцитов [124]. Вероятно, степень тромбоцитопении определяется аффинностью материнских антител к фетальным тромбоцитам, зрелостью ретикуло-эндотелиальной системы плода или способностью его костного мозга компенсировать разрушение тромбоцитов. По данным других авторов, фактором риска развития тромбоцитопении новорожденных является снижение числа тромбоцитов у предыдущего ребенка.

В одном из исследований было показано, что у 10 из 11 матерей детей, родившихся с тяжелой неаллоиммунной тромбоцитопенией, были выявлены антитела к тромбоцитам, У них обнаружено также повышенное разрушение тромбоцитов в послеродовом периоде. Впоследствии у всех этих женщин была диагностирована легкая форма АТП [111].

Лечение АТП во время беременности и в родах

В основном принципы лечения такие же, как и вне беременности. У больных с симптомами кровоточивости и уровнем тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ лечение начинают с назначения глюкокортикоидов. Один из основных путей реализации их терапевтического эффекта опосредован через иммунную систему (торможение фагоцитоза тромбоцитов макрофагами ретикуло-эндотелиальной системы и подавление образования антитромбоцитарных антител). При длительном применении высоких доз кортикостероидов повышается

риск побочных эффектов – гипергликемии, гипертензии, задержки жидкости, остеопороза. При лечении беременных с АТП применяют короткие курсы или небольшие дозы. Обычно преднизолон назначают по 40–60 мг/сут и медленно снижают до поддерживающей дозы 10–20 мг/сут. Эффект терапии сказывается довольно быстро: в начале уменьшаются проявления геморрагического синдрома, затем начинает увеличиваться число тромбоцитов [124].

Кроме того, возможно применение иммуноглобулина внутривенно по 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней. Он вызывает ремиссию заболевания у 75% больных, которая продолжается в течение месяца. Поскольку иммуноглобулин проникает через плаценту, он может действовать также и на плод, блокируя Fc-рецепторы моноцитарно-макрофагальной системы. Теоретически это может предупреждать развитие неонатальной тромбоцитопении. Возможные аллергические реакции, вызываемые введением иммуноглобулина, ограничивают его использование, поэтому препарат применяют только в случае тяжелых кровотечений.

При неэффективности кортикостероидной терапии показана спленэктомия, но ее по возможности производят после родов, так как хирургическое вмешательство повышает риск прерывания беременности или наступления преждевременных родов. При необходимости предпочтительным периодом для проведения спленэктомии является начало II триместра [124].

Показания к гемотрансфузии строго ограничены (выраженная анемия), рекомендуется переливать индивидуально подобранную эритроцитарную массу. Переливание тромбоцитов не показано, так как может увеличиться цитолиз.

При тромбоцитопении новорожденных показаны глюкокортикоиды или внутривенное введение иммуноглобулина. Также можно применять трансфузии тромбоцитарной массы. При подозрении на внутричерепное кровоизлияние производят компьютерную томографию. После рождения число тромбоцитов может снижаться в течение первой недели жизни ребенка. Затем оно стабилизируется и начинает повышаться. Тромбоцитопения может существовать в течение 3–4 нед, что связано с циркуляцией материнских антител.

За 1–1,5 нед до родов рекомендуют назначать преднизолон в терапевтической или поддерживающей дозе (обычно 10–15 мг/сут) в зависимости от состояния больной. Ведение родов должно быть консервативным. До недавнего времени считалось, что, учитывая риск внутричерепных кровоизлияний при родах через естественные родовые пути, женщинам с АТП показано родоразрешение путем кесарева сечения в интересах плода. В настоящее время считается, что показания к операции при АТП определяются в основном акушерской ситуацией, так как оперативное родоразрешение связано с риском кровотечения. Различные методы исследования крови плода не применяются из-за высокого риска кровотечений, однако, по мнению некоторых авторов, если данные о количестве тромбоцитов имеются, и их число менее $20 \times 10^9/\text{л}$, показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в связи с риском внутричерепных кровоизлияний в родах [124].

В родах необходимо продолжать кортикостероидную терапию, назначая препараты в той же дозе, что и перед родами. Не следует допускать затяжных

родов, своевременно применяя стимулирующие средства. Обязательно проводится профилактика кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах путем назначения средств, сокращающих матку. В связи с возможной повышенной кровопотерей в родах необходимо иметь заготовленные индивидуально подобранные эритроциты. В послеродовом периоде продолжается лечение преднизолоном в убывающих дозах.

Беременность противопоказана при острых формах аутоиммунной тромбоцитопении, протекающей со значительными кровотечениями из носа и десен, при кровоизлиянии в мозг, при хронической форме с частыми рецидивами и отсутствием стойкого эффекта от проводимой терапии [124]. При спокойном течении тромбоцитопении, без выраженных признаков геморрагического диатеза тактика должна быть выжидательной. Необходимы предупредительные меры в отношении травм, инфекционных заболеваний, не следует назначать лекарств, снижающих функцию тромбоцитов.

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и антифосфолипидные антитела

В 1983 г Harris и соавт. [67] предположили, что АФА являются причиной тромбоцитопении на основании высокой частоты выявления АКА у пациентов с идиопатической пурпурой. Они считали, что АФА связываются с тромбоцитарными фосфолипидами, приводя к разрушению тромбоцитов ретикуло-эндотелиальной системой. Однако последние исследования поставили под вопрос прямое участие АФА в патогенезе тромбоцитопении. АФА могут связываться с анионными фосфолипидами, являющимися важной составляющей мембраны тромбоцитов. Однако при нормальных условиях анионные фосфолипиды находятся во внутреннем слое билипидной мембраны. Активация тромбоцитов может приводить к связыванию антифосфолипидных антител, присутствие в кровотоке огромных количеств активированных тромбоцитов представляется маловероятным. С другой стороны, тромбоцитопения может быть вызвана антителами против гликопротеинов. В другом исследовании изучалась частота и специфичность антител против основных гликопротеинов тромбоцитарной мембраны у больных системной красной волчанкой и первичным антифосфолипидным синдромом при наличии и отсутствии тромбоцитопении с использованием моноклональных антител [124]. Полученные результаты сравнивались с данными, выявленными у 26 больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой; у 46% из них имелись антитромбоцитарные антитела. При сочетании первичного антифосфолипидного синдрома с тромбоцитопенией 7 из 10 пациентов имели антитела против тромбоцитарных гликопротеинов. Такие же антитела выявлены у 6 из 10 больных системной красной волчанкой и тромбоцитопенией. В противоположность этому, только 2 из 11 больных с первичным антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой без тромбоцитопении имели антитела против мембранных гликопротеинов тромбоцитов [124]. В соответствии с этими результатами George и соавт. изучали частоту и специфичность антитромбоцитарных антител у боль-

ных с первичным антифосфолипидным синдромом с и без тромбоцитопении [66]. Высокая частота выявления антитромбоцитарных антител имела у больных с тромбоцитопенией (73%, 11 из 15 больных), при отсутствии тромбоцитопении – только у 1 из 10 больных [66]. Эти результаты позволили высказать предположение о том, что антитела против мембранных гликопротеинов могут играть роль в патогенезе тромбоцитопении при СКВ и первичном АФС. Fabris и соавт. показали, что у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой без антифосфолипидных антител имеются антитромбоцитарные антитела против гликопротеина IIa, в то время как у больных с АФС эти антитела практически отсутствуют, а преобладают антитела против внутриклеточных тромбоцитарных протеинов с молекулярной массой 50–70 кДа [63]. Было обнаружено, что при иммуносупрессивной терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры число тромбоцитов возрастает, а титры антитромбоцитарного IgG снижаются, а АФА не уменьшаются. Кроме того, обнаружено, что у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой концентрация АФА повышается, однако клиническая значимость этого явления не известна [63]. Эти данные свидетельствуют о том, что антифосфолипидные и антитромбоцитарные антитела могут обладать различной специфичностью. Повышение плазменных концентраций антител против гликопротеина IIb/IIIa и Ib/IX было обнаружено у 40% АФА-положительных пациентов [63]. Эта частота сопоставима с таковой при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Наличие антител, как правило, связано с развитием тромбоцитопении, но не коррелирует с демографическими или клиническими данными, тромботическим анамнезом, степенью тромбоцитопении, титром АКА и присутствием ВА. Таким образом, антитела против тромбоцитов в большей степени, чем АФА играют роль в патогенезе тромбоцитопении при АФС.

В дальнейшем был проведен ряд исследований, касающихся роли АФА при АТП [124]. АФА выявлены у 46,3% больных с АТП. Обнаружено, что наличие АФА не зависит от пола, возраста больных, числа тромбоцитов или выраженности геморрагического синдрома, а также не связано с терапией кортикостероидами или ее отменой. Повышение титра тромбоцит-связанного иммуноглобулина выявлено у 83% больных, причем у всех АФА-положительных пациентов тромбоцит-связанные антитела также обнаруживались в значительном количестве [124].

Kiefel и соавт. (1991) обследовали 82 больных АТП на предмет выявления ВА и АКА типа G и M. АФА были обнаружены у 31 (37,8%) больного. Статистически значимых различий между АФА-положительной и АФА-отрицательной группой больных по возрасту, числу тромбоцитов или эффективности терапии метипредом выявлено не было [77].

Через 5 лет последующего наблюдения у 61% АФА-положительных больных и у 2,3% АФА-отрицательных пациентов развились тромбозы. ВА оказался важным фактором риска тромбозов у больных с АТП. В среднем через 38 мес наблюдения у 14 (45%) больных, у которых были выявлены АФА, развились клинические признаки АФС (синдром потери плода и тромбозы) [77].

Таким образом, хотя АФА часто выявляются у больных с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, они не влияют на ее течение. Антифосфолипидные антитела являются фактором риска развития тромбозов, обуславливают наличие акушерской патологии у женщин с АТП.

3.4. Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный (лимфоцитарный) тиреоидит – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, являющееся наиболее частым из всех болезней щитовидной железы.

Известно несколько типов аутоиммунного тиреоидита (табл. 33).

Таблица 33. Типы аутоиммунного тиреоидита

Тип	Течение
Зоб (тиреоидит Хашимото)	Хроническое, приводит к гипотиреозу
Атрофический тиреоидит (первичная микседема)	Хроническое, характеризуется гипотиреозом
Ювенильный тиреоидит	Хроническое, однако у некоторых больных наступает ремиссия
Послеродовой тиреоидит	Транзиторный тиреотоксикоз и/или гипотиреоз через 2–6 мес. после родов, может трансформироваться в хронический тиреоидит
Бессимптомный тиреоидит	Транзиторный тиреотоксикоз и/или гипотиреоз
Фокальный тиреоидит	Может прогрессировать у некоторых больных

Два основных типа – зоб (тиреоидит Хашимото) и атрофический тиреоидит (первичная микседема) – приводят к развитию гипотиреоза. Поскольку их патогенез аналогичен, до настоящего времени остается неясным, являются ли эти клинические формы различными типами заболевания или последовательными стадиями аутоиммунного разрушения щитовидной железы.

Тиреоидит Хашимото выявляется по наличию зоба, а гипотиреоз развивается позднее. Зоб при тиреоидите Хашимото может быть слабо или значительно выражен, как правило, он плотный и болезненный, с неровной узловой поверхностью. Боли редко наблюдаются при неосложненном течении заболевания, их возникновение может быть связано с развитием В-клеточной лимфомы – редкой злокачественной опухоли щитовидной железы, встречающейся исключительно у больных с длительно существующим тиреоидитом Хашимото. Поскольку разрушение щитовидной железы происходит постепенно в течение нескольких месяцев или лет, у больных длительно сохраняется эутиреоз, однако концентрация ТТГ может быть повышена даже при нормальном уровне гормонов щитовидной железы, представляя компенсированную субклиническую недостаточность функции щитовидной железы. У таких больных улучшение может наступать при приеме небольших доз ти-

роксины. Они должны проходить ежегодное обследование с целью своевременного выявления гипотиреоза.

У больных с первичной микседемой заболевание диагностируется на стадии выраженных клинических и лабораторных изменений, связанных с гипотиреозом [8, 20, 46, 82].

Аутоиммунные нарушения являются наиболее частой причиной гипотиреоза в странах с достаточным потреблением йода, составляя 90% неастрогенных случаев. У женщин заболевание встречается в 5–10 раз чаще, чем у мужчин, в основном в возрасте 50–60 лет. Ювенильный лимфоцитарный тиреоидит встречается редко. Частота аутоиммунного тиреоидита составляет 1–2% в популяции у женщин и 0,1–0,2% у мужчин, причем аутоантитела могут выявляться у 20% женщин среднего возраста, их обнаружение связано с фокальным тиреоидитом. Таким образом, лишь часть сероположительных пациентов имеют клинические признаки заболевания [8, 20, 22, 70, 79].

Этиология и патогенез

Для развития аутоиммунного процесса в щитовидной железе недостаточно одного факта высвобождения антигенов в кровь, как считалось ранее. При подостром тиреоидите почти постоянно наблюдается выход антигенов (тиреоглобулина) щитовидной железы в кровяное русло, однако это не ведет к развитию аутоиммунных процессов. Одного лишь наличия антитиреоидных антител еще недостаточно для повреждения структуры щитовидной железы. Имеются многочисленные данные, подтверждающие участие механизмов клеточного иммунитета в патогенезе заболевания.

В настоящее время считается, что основной его причиной служит дефект CD8-лимфоцитов (Т-супрессоров), вследствие которого CD4-лимфоциты (Т-хелперы) получают возможность взаимодействовать с антигенами клеток щитовидной железы. У больных аутоиммунным тиреоидитом часто встречается HLA-DR5, что свидетельствует о генетической предрасположенности к данному заболеванию. Аутоиммунный тиреоидит имеет тенденцию проявляться в виде семейных форм болезни. Он может сочетаться с другими аутоиммунными или эндокринными заболеваниями.

Основными аутоантигенами при аутоиммунном тиреоидите являются тиреоглобулин и тиреоидная пероксидаза. При тиреоидите Хашимото и первичной микседеме в плазме крови большинства больных присутствуют высокие уровни антител против этих антигенов. Антитела встречаются достаточно часто, они могут выявляться и при отсутствии гипотиреоза, являясь признаком фокального тиреоидита. Так, при использовании чувствительных методов диагностики антитела к тиреоглобулину выявляются у 11% здоровых женщин в возрасте 18–24 лет и у 30% в возрасте 55–64 лет, антитела к тиреопероксидазе, соответственно, у 15% и 24%. Титр антитиреоидных антител при аутоиммунном тиреоидите зависит от активности аутоиммунного процесса и может снижаться по мере увеличения длительности заболевания [64, 79].

Частота лимфоцитарного тиреоидита выше в развивающихся странах, что, вероятно, связано с дефицитом йода. Йод может участвовать на ранних стадиях повреждения щитовидной железы, способствуя образованию метаболитов активного кислорода.

Клиническая картина

Клинические проявления аутоиммунного тиреоидита многообразны: от образования небольшого зоба без симптомов гипотиреоза до появления микседемы. Самым ранним и характерным признаком заболевания является увеличение щитовидной железы. В течение первых лет заболевания жалобы больных и клинические симптомы, как правило, отсутствуют. В последующем появляются признаки гипотиреоза, которые могут сопровождаться признаками уменьшения размеров щитовидной железы. Клиническая картина определяется функциональным состоянием щитовидной железы (наличием гипотиреоза, эутиреоза или тиреотоксикоза). Симптомы гипотиреоза проявляются только при значительном снижении уровня Т4 и Т3.

Основные жалобы больных связаны с увеличением щитовидной железы. Их беспокоят чувство затруднения при глотании, затруднение дыхания, нередко небольшая болезненность в области щитовидной железы. Неприятные ощущения на передней поверхности шеи могут быть вызваны быстрым увеличением щитовидной железы, однако чаще она увеличивается постепенно и бессимптомно. Увеличение симметричное, железа, как правило, плотной консистенции; при пальпации определяется неодинаковая плотность и эластичность поверхности. При гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита щитовидная железа увеличена, при атрофической форме размеры ее нормальные или даже уменьшены. Снижение функции железы характерно для обеих форм аутоиммунного тиреоидита.

У 2–4% больных встречается тиреотоксическая форма аутоиммунного тиреоидита: при этом могут обнаруживаться необычайно плотный зоб и высокие титры антитиреоидных антител. Для этой группы больных характерен легкий или умеренный тиреотоксикоз, вызванный тиреостимулирующими аутоантителами. Предполагают, что тиреотоксическая форма заболевания представляет собой сочетание аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба. У других больных этой группы тиреотоксикоз развивается на фоне предшествующего гипотиреоза. Вероятно, в подобных случаях тиреотоксикоз вызван вновь появляющимися клонами В-лимфоцитов, секретирующими тиреостимулирующие аутоантитела [43, 46, 64, 79].

Метаболизм тиреоидных гормонов во время беременности

Щитовидная железа играет важную роль в сложных процессах внутриутробного развития. Она участвует в реализации компенсаторно-приспособительных реакций плода при изменении условий окружающей среды; гормоны ЩЖ стимулируют функцию желтого тела, что важно для поддержания бере-

менности ранних сроков, оказывают влияние на рост и процессы оссификации, на формирование центральной нервной системы плода.

Закладка щитовидной железы у плода происходит на 4–5-й неделе беременности, а к 16–17-й неделе железа полностью дифференцирована и активно функционирует.

Фетоплацентарный барьер относительно непроницаем для тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона, что обеспечивает автономность гипофизарно-тиреоидной системы плода. Однако в настоящее время доказано, что тиреоидные гормоны, которые играют важную роль на ранних стадиях эмбриогенеза, могут частично проходить через плаценту. Известно, что активность щитовидной железы плода целиком зависит от поступления йода из материнского организма. Он, как и антитела к тканям щитовидной железы и тиреостатические препараты, без труда проникает через плаценту.

Во время родов содержание ТТГ в крови матери возрастает в 10 раз по сравнению с нормой одновременно с повышением уровня этого гормона в крови плода. Этот факт свидетельствует либо о том, что во время родов тиреотропин проходит через плаценту и поступает к плоду, либо о том, что сами роды способны стимулировать выброс ТТГ гипофизом плода [46, 64, 80].

Во время беременности наблюдается активация щитовидной железы, которая обусловлена рядом факторов. Под действием эстрогенов в I триместре беременности происходит повышение концентрации тироксинсвязывающего глобулина, вследствие чего снижается уровень свободной фракции тиреоидных гормонов. В ответ на это повышается секреция ТТГ, которая обуславливает восстановление концентрации тиреоидных гормонов. Кроме того, хорионический гонадотропин человека, продуцируемый в ранние сроки беременности, по своему строению близок к ТТГ, следовательно, он оказывает незначительное стимулирующее действие на щитовидную железу. В результате происходит некоторое повышение уровня Т4 и снижение содержания ТТГ.

Во время беременности потребность в тиреоидных гормонах увеличивается, что может быть связано с ускорением периферического метаболизма Т4 или с трансплацентарным переносом материнских тиреоидных гормонов [77, 79].

Аутоиммунный тиреоидит и беременность

Более высокая частота развития аутоиммунного тиреоидита у женщин позволяет высказать предположение о наличии его связи с половыми стероидами. В экспериментальной модели эстрогены и прогестерон ухудшают течение тиреоидита, а тестостерон приводит к улучшению. Беременность сопровождается снижением активности заболевания, в то время как в течение года после родов, как правило, наступает его ухудшение. Причинами улучшения состояния больных во время беременности, возможно, являются как гормональные, так и иммунологические факторы [20, 22, 46, 60, 64].

У некоторых женщин с умеренно выраженным тиреоидитом усиление аутоиммунного ответа после родов оказывается достаточным для развития клинической и биохимической дисфункции щитовидной железы. Это явле-

ние носит название послеродового тиреоидита. При послеродовом тиреоидите, как правило, через 8–12 недель после родов развивается транзиторный тиреотоксикоз, впоследствии (примерно в середине 19-й недели) гипотиреоз, а через 6–8 месяцев восстанавливается эутиреоз. Среди симптомов гипотиреоза чаще всего встречаются повышенная утомляемость, депрессия, снижение памяти, раздражительность, сухость кожи. Очень редко гипотиреоз предшествует тиреотоксикозу.

Установлена связь послеродового тиреоидита с лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы, наличием аутоантител к её ткани, наличием HLA-маркеров. Послеродовый тиреоидит возникает у каждой третьей женщины с аутоантителами к железе, выявленными во время беременности.

Как правило, послеродовой тиреоидит бывает обратимым. Однако у четверти из них в течение 10 лет после родов развивается хронический аутоиммунный тиреоидит, что позволяет считать беременность фактором риска его развития.

Описаны случаи, когда у больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом с явлениями гипотиреоза, во время беременности наблюдалась спонтанная ремиссия. С другой стороны, имеются наблюдения, когда у больных с аутоиммунным тиреоидитом, у которых до и во время беременности отмечалось эутиреоидное состояние, после родов развивались явления гипотиреоза.

При аутоиммунном тиреоидите нарушается функция щитовидной железы, что приводит к расстройствам менструального цикла, снижению фертильности. При выраженном гипотиреозе наступление беременности маловероятно. Однако, если гипотиреоз не выражен, и до 6–8-й недели к плоду поступает в достаточном количестве хотя бы ТЗ, то в дальнейшем щитовидная железа плода начинает функционировать самостоятельно. Дети в этом случае рождаются здоровыми, однако в возрасте 7 лет у них отмечается некоторое снижение интеллекта.

Кроме того, возможен трансплацентарный перенос антитиреоидных антител. Показано, что дети матерей, у которых во время беременности выявлялись антитела к тиреоидной пероксидазе, имеют более низкий IQ. Прирост массы и длины тела у этих новорожденных значительно меньше. Степень увеличения массы и роста после родов у новорожденных у матерей с антителами к ткани щитовидной железы была значительно меньше, чем в контрольной группе [80].

Установлено, что при аутоиммунном тиреоидите даже незначительное снижение уровня тиреоидных гормонов в I триместре беременности приводит к снижению IQ у детей и трудностям при обучении в школе. Гипотиреоксинемия в I триместре беременности является фактором риска нарушения нервно-психического развития детей.

Ряд исследований были посвящены установлению взаимосвязи между аутоиммунным тиреоидитом и самопроизвольным прерыванием беременности. Установлено, что присутствие антител к тиреоидной пероксидазе или тиреоглобулину в I триместре беременности является фактором риска спонтанного аборта [79].

Также было обнаружено, что антитиреоидные антитела влияют на сроки, в которые происходит прерывание беременности. Установлено, что присутствие антител к щитовидной железе, определенных через 14 дней после подсадки эмбриона, является фактором риска позднего выкидыша [64, 70, 82].

По данным некоторых авторов [70, 82], наличие антитиреоидных антител связано и с ранними выкидышами. Обнаружено, что внутривенное введение иммуноглобулина позволяет сохранить беременность у 55% таких пациенток, а терапия тиреоидными гормонами – у 81%.

Таким образом, связь между АТА и невынашиванием беременности очевидна, однако остается неясным, является ли она следствием нарушений в иммунной системе, или тиреоидной недостаточности, либо связана с другими факторами.

По данным различных авторов, беременность и роды у женщин с аутоиммунным тиреоидитом характеризуются высокой частотой осложнений (ранний токсикоз, гестоз, хроническая внутриутробная гипоксия плода, дискоординация родовой деятельности, преждевременные роды, угроза прерывания беременности). Причина этих осложнений остается до конца не выясненной. Большинство авторов объясняют развитие акушерской патологии гормональными причинами. Однако не установлено, почему осложнения беременности и родов встречаются и у женщин с эутиреоидным состоянием (естественным или медикаментозно обусловленным). Возможно, играют роль иммунологические факторы, хотя уровень антител к щитовидной железе не всегда коррелирует с тяжестью акушерской патологии [64, 80, 82].

Диагностика

Диагностика аутоиммунного тиреоидита основывается на клинической картине и данных лабораторных исследований. Наличие среди других членов семьи аутоиммунных заболеваний подтверждает возможность аутоиммунного тиреоидита. Более чем у 85% больных выявляются антитела к тиреоглобулину, пероксидазе, второму коллоидному антигену, антитела к тиреоидным гормонам и др. Лабораторная диагностика аутоиммунного тиреоидита включает также, кроме определения общих и свободных Т3 и Т4, определение уровня ТТГ в сыворотке крови. Его повышение при нормальном содержании свободного Т4 свидетельствует о субклиническом, при сниженной концентрации свободного Т4 – о клинически выраженном гипотиреозе.

Титр антител к тиреоглобулину в сыворотке крови равный 1:100 и выше, к тиреоидной пероксидазе – выше 1:32, свидетельствует о наличии аутоиммунного тиреоидита. В этом случае нет необходимости в биопсии щитовидной железы. При сомнительном титре антител в крови показана тонкоигольная биопсия щитовидной железы, помогающая правильной диагностике.

Как правило, титр антител в сыворотке крови коррелирует с активностью аутоиммунного ответа. Если имеются клинические данные о возможности злокачественного перерождения щитовидной железы (развитие узлового образования), то необходима тонкоигольная биопсия подозрительной ее обла-

ти, несмотря на наличие высокого титра антител. Наличие у больного явлений тиреотоксикоза также не исключает возможности злокачественного перерождения щитовидной железы. Аутоиммунный тиреоидит чаще имеет доброкачественное течение. Исключительно редко встречаются лимфомы щитовидной железы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы позволяет определить увеличение или уменьшение ее размеров (объема железы в мл); для аутоиммунного тиреоидита характерно диффузное снижение ее эхогенности.

Подобная картина имеет место и при диффузном токсическом зобе, поэтому, по данным УЗИ, нельзя ставить диагноз. Результаты этого исследования являются лишь дополнением к клинической картине и другим показателям лабораторных исследований.

Особенности диагностики во время беременности

У беременных нередко определяют повышенный уровень антител к щитовидной железе. В этом случае обязательно следует оценить её функцию. Нарушение функции железы имеет место лишь у 20% беременных с выявленными антителами. Таким образом, диагноз аутоиммунного тиреоидита может быть поставлен только таким больным. Если нарушение функции железы выявляется в отсутствие антител, то в этом случае скорее следует говорить о дефиците йода.

Во время беременности объем щитовидной железы увеличивается на 10–15%, что может быть связано с усилением ее васкуляризации. Для выявления изменений объема железы, оценки ее эхоструктуры проводят ультразвуковое исследование. При обнаружении узлов у женщин в любые сроки беременности может быть произведена прицельная биопсия, которая является безопасной как для матери, так и для плода.

У небеременных женщин основным критерием оценки тиреоидной функции является уровень ТТГ и свободного Т₄. При беременности, как известно, и в отсутствие тиреотоксикоза происходит снижение содержания ТТГ, поэтому для выявления тиреотоксикоза определяют свободный Т₃. Для выявления гипотиреоза может оказаться целесообразным определение тиреосвязывающего глобулина, что у небеременных практически не проводится.

Лечение

При явлениях гипотиреоза проводят заместительную терапию препаратами гормонов щитовидной железы (тиреоидин, трийодтиронин, L-тироксин). Препаратом выбора является L-тироксин (1,5–2 мкг левотироксина натрия/кг массы тела). Терапию проводят под контролем уровня ТТГ, который поддерживается в пределах средних нормальных значений. Клинический эффект достигается через 3–5 дней – 3–4 недели и сохраняется после отмены препарата в течение 1–3 недель. Противопоказаниями к применению L-тироксина являются: повышенная чувствительность к препарату, тиреотоксикоз, инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе), острый миокардит, кардиопатия, неконтролируемая надпочечниковая недостаточность, коронарная недостаточность,

ишемическая болезнь сердца, выраженный атеросклероз, тяжелые аритмии. При одновременном применении препарата с фенитоином, салицилатами, фуросемидом наблюдается повышение содержания левотироксина. При его использовании с пероральными антикоагулянтами увеличивается протромбиновое время. L-тироксин ослабляет действие инсулина и пероральных гипогликемизирующих препаратов.

Что касается применения препаратов тиреоидных гормонов у больных аутоиммунным тиреоидитом на фоне эутиреоидного состояния, то это является спорным вопросом и решается индивидуально в каждом конкретном случае. Считается, что у больных с нормальным общим Т4 и повышенным ТТГ терапия тиреоидными гормонами оправдана, при нормальном уровне ТТГ – не обязательна и проводится только в тех случаях, когда больной испытывает неприятные ощущения [8, 20, 22, 46, 64].

Во время беременности потребность в L-тироксине в среднем возрастает на 45%, причем уровень ТТГ необходимо контролировать не реже 1 раза в 2 месяца. Сразу после родов дозу L-тироксина надо снизить до той, которая была до беременности. Препарат переходит в грудное молоко, однако безопасен для ребенка, так как содержится в крови матери в физиологических концентрациях.

В попытке повлиять на аутоиммунные процессы (особенно на гуморальный иммунитет) в щитовидной железе длительное время рекомендовалось назначение при этой патологии глюкокортикоидов в достаточно высоких дозах. В настоящее время четко показана неэффективность использования кортикостероидов при аутоиммунном тиреоидите. Глюкокортикоиды (преднизолон) назначают только при сочетании аутоиммунного тиреоидита с подострым тиреоидитом, что нередко встречается в осенне-зимний период. Они могут быть эффективны при быстро растущем зобе с явлениями сдавления возвратного гортанного нерва [64, 70, 82].

При гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита и выраженном явлении сдавления органов средостения увеличенной щитовидной железой рекомендуется оперативное лечение. Операция показана также в тех случаях, когда длительно существовавшее умеренное увеличение щитовидной железы начинает быстро прогрессировать. При необходимости хирургического вмешательства оно производится во II триместре беременности.

АФС и нарушения функции щитовидной железы

Гипертиреоз

Имеются сообщения о нескольких случаях сочетания АФС и болезни Грейвса. Первый пациент описан во Франции Marongiu и соавт [88]. У него выявлены повышение уровня антикардиолипидных антител (АКА) IgG по сравнению с нормой, а также прямая зависимость между содержанием IgG и фибринопептида А, показателя тромбиновой активности.

В другом случае описывается женщина 48 лет, страдавшая тромбозом глубоких вен. При обследовании выявлено повышение уровня АКА. Поскольку

клинических или серологических признаков СКВ у нее не было, поставлен диагноз первичного АФС. У больной развился клинически выраженный гипертиреоз. Выявлены высокие титры антитиреоидных антител, в том числе антител к тиреоглобулину, микросомальные антитела [89].

Schuler и соавт. в 1990 г обнаружили ВА у 56-летней женщины с болезнью Грейвса [112].

В 1993 г Diez и соавт. определяли АКА у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [61]. У 3 из 41 пациентов с болезнью Грейвса были обнаружены АКЛ IgG, еще у 3 – АКЛ IgM. Сделан вывод об отсутствии связи между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и АКА. Raggi и соавт. в 1994 г. обследовали 31 пациента [97]. У 3 из 14 больных с тяжелым тиреотоксикозом выявлялись АКА IgG или IgM. У этих больных обнаружен высокий уровень антител, который удалось снизить при применении метамизола. Других проявлений АФС не было. Авторы сделали вывод, что АКА представляют собой неспецифические маркеры нарушения иммунной регуляции.

Гипотиреоз

Petri и соавт. в 1991 г не выявили увеличения уровня АКА у больных с болезнью Грейвса или аутоиммунным тиреоидитом [102]. В исследовании Diez и соавт. у 4 из 28 больных аутоиммунным тиреоидитом выявлены АКА IgG и у одного АКА IgM [61]. У пациентов с АКА уровень антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе не был выше, чем без АКА.

В исследовании Raggi и соавт. у 2 из 5 больных тиреоидитом Хашимото наблюдалось увеличение уровня АКА IgG, у 3 – АКА IgM [97].

Позднее Osundeko и соавт. провели исследование у 19 больных тиреоидитом Хашимото, у 4 из них были выявлены АКА (у 2 – IgG, у 2 – IgM) [96]. Повышение АКА не было связано с увеличением титра антител к тиреоглобулину и пероксидазе. Признаков АФС у больных не было. Авторы также пришли к заключению, что АКА являются неспецифическим маркером активации иммунной системы.

3.5. Синдром Шегрена

Синдром Шегрена представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся деструкцией и дисфункцией экзокринных желез. Наиболее часто поражаются слюнные и слёзные железы, что приводит к сухости глаз и слизистой оболочки полости рта [46, 108]. Кроме того, заболевание сопровождается образованием плотных лимфоцитарных инфильтратов в железистой ткани и В-клеточной гиперреактивностью. Синдром Шегрена отнесён в группу аутоиммунных заболеваний по двум основным причинам. Во-первых, заболевание имеет множество клинических проявлений, затрагивая не только экзокринные железы, но и экстраглангулярные ткани, и может встречаться как самостоятельно (первичный синдром Шегрена), так и на фоне других аутоиммунных заболеваний (вторичный синдром Шегрена). Во-вторых,

особенностью заболевания является то, что доброкачественный аутоиммунный процесс может приводить к злокачественным поражениям лимфоидной ткани [108, 119].

Историческая справка

Впервые синдром Шегрена был описан в 1888 г Hadden. Четырьмя годами позже Mikulicz (1892) описал случай двустороннего увеличения слюнных желез, при биопсии которых была обнаружена выраженная лимфоцитарная инфильтрация. В 1933 г шведский офтальмолог Шегрен опубликовал монографию, где впервые высказал мысль о том, что заболевания глаз при синдроме является лишь местным симптомом аутоиммунного заболевания. К 1960 г описан полный спектр клинических проявлений заболевания и начались интенсивные исследования его аутоиммунных механизмов. В 70-х годах изучалась наследственная предрасположенность заболевания и его связь с определёнными подклассами HLA, а уже в 80-х были открыты специфические аутоантитела к клеточным компонентам – Ro(SSA) и La (SSB) – и определён клеточный состав лимфоцитарных инфильтратов экзокринных желез.

Эпидемиология

Синдром Шегрена чаще встречается у женщин (соотношение мужчин и женщин составляет 1:9) в основном на четвёртой–пятой декаде жизни [46, 108]. Клинические исследования, проведённые в Великобритании и Греции, показали, что частота заболевания в общей популяции составляет 3–5% [108, 119].

Клинические проявления

Синдром Шегрена обычно имеет вялое медленное течение. Выраженные клинические проявления развиваются лишь спустя 8–10 лет после манифестации заболевания. Приблизительно у одной трети больных развиваются системное поражение с вовлечением различных экзокринных желез. У некоторых пациентов в дальнейшем развивается лимфоидная неоплазия.

Гландулярные проявления

Полость рта

Основным симптомом является ксеростомия (сухость полости рта). Пациенты предъявляют жалобы на затруднение жевания, глотания, болезненность и жжение в полости рта, частый кариес и выпадение зубов. При осмотре слизистая оболочка полости рта выглядит сухой, покрасневшей, часто имеются признаки грибковой инфекции. Язык выглядит гладким из-за атрофии нитевидных сосочков, с многочисленными трещинами. В области зубов выявляются бляшки, гипокальцификация, кариес.

У 25–66% больных с первичным синдромом Шегрена часто отмечается увеличение больших слюнных желез. При вторичном синдроме Шегрена этот признак довольно редок [108, 119]. У многих пациентов увеличение слюнных

желез отмечается в течение длительного времени, иногда даже носит хронический характер. Обычно в начале поражается одна железа, затем процесс переходит на вторую. Одностороннее увеличение слюнной железы при синдроме Шегрена необходимо дифференцировать с бактериальным поражением, хроническим сиаладенитом, опухолями слюнных желез; двустороннее – с вирусными инфекциями, лимфомой, саркоидозом, нарушениями питания.

Для исследования слюны при синдроме Шегрена применяют сиалометрические и сиалохимические тесты, а также сиало- и скинтиграфию. Наибольшее значение в настоящее время имеет скинтиграфия с ^{99m}Tc . При этом оценивается накопление и выведение изотопа тканями слюнных желез после его внутривенного введения. У пациентов с синдромом Шегрена отмечается значительное замедление этих процессов.

Глазные проявления

Основным симптомом является уменьшение секреции слезы, что приводит к хроническому раздражению и деструкции роговицы и конъюнктивы. Такое состояние носит название сухого кератоконъюнктивита. Основные жалобы пациентов на ощущение песка в глазах, зуд, раздражение и чувство жжения. Постепенно развивается непереносимость табачного дыма и светобоязнь. Клинически выявляются дилатация сосудов конъюнктивы, перикорнеальная инъекция, неровности роговицы, иногда увеличение слёзных желез. Диагностика глазных проявлений сводится к обнаружению признаков сухого кератоконъюнктивита и включает в себя осмотр глаза щелевой лампой, измерение времени разрушения слезы, предварительно помеченной флюоресцирующим веществом, измерение концентрации лактоферрина и лизоцима в слезе, её осмолярности.

Экстраглангулярные (системные) проявления

Пациенты с синдромом Шегрена часто жалуются на общую слабость, утомляемость, субфебрильную температуру тела, миалгии и артралгии.

Скелетно-мышечные проявления

Типичными проявлениями у больных с первичным синдромом Шегрена являются артралгии, миалгии, утренняя скованность в суставах, периодический синовит, хронический симметричный полиартрит, клинически и гистологически идентичный таковому при ревматоидном артрите [108]. Периодические эпизоды артрита различной длительности и степени тяжести имеют место у подавляющего большинства пациентов и могут предшествовать glandулярным проявлениям. В отличие от ревматоидного артрита, при синдроме Шегрена на рентгенограммах отмечается небольшое сужение суставной щели и отсутствие эрозий на суставной поверхности. Многие пациенты с первичным синдромом Шегрена жалуются на миалгии, однако мышечные ферменты при этом находятся в пределах нормы или слегка повышены. Тяжёлый полимиозит встречается довольно редко и хорошо поддаётся пульс-терапии циклофосфамидом.

Респираторные проявления

Клинические проявления со стороны дыхательной системы у больных с синдромом Шегрена встречаются довольно часто, однако они обычно слабо выражены и не имеют большого клинического значения. Пациенты обычно жалуются на сухой кашель (вследствие сухости слизистой оболочки трахеи и бронхов), одышку вплоть до обструкции (в результате интерстициального поражения лёгких).

По данным различных исследований, основанных на изучении рентгенограмм грудной клетки у больных с синдромом Шегрена, у таких пациентов довольно часто встречаются интерстициальные заболевания лёгких. Заболевание как правило начинается с бронхов. Результаты трансбронхиальной биопсии указывают на наличие лимфоидных инфильтратов в бронхиолах и фолликулярного бронхиолита (бронх-ассоциированная гиперплазия лимфоидной ткани).

Наличие лимфаденопатии лимфоузлов ворот лёгких или средостения является predisposing фактором к развитию в дальнейшем лимфомы. У пациентов с вторичным синдромом Шегрена лёгочные проявления являются следствием первичного ревматического заболевания. Наиболее частым симптомом у таких пациентов является плевральный выпот.

Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее частым симптомом является дисфагия, возникающая в результате сухости слизистой оболочки глотки и пищевода. Другими симптомами являются рвота, диспепсия, боль в эпигастрии. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка выявляются атрофический гастрит и лимфоцитарные инфильтраты, сходные с таковыми в малых слюнных железах. У пациентов с синдромом Шегрена часто выявляются гипопепсиногенемия, высокий уровень гастрина в сыворотке крови, снижение концентрации витамина В12, антитела к париетальным клеткам. У 25% больных имеет место повышение уровня амилазы. Редко встречается хронический панкреатит.

Печёночные проявления имеют место у 5 больных с первичным синдромом Шегрена и протекают обычно субклинически. К ним относятся повышение уровня печёночных ферментов и/или антимитохондриальных антител. При гистологическом исследовании биоптатов печени часто выявляется I стадия первичного билиарного цирроза. И наоборот – проявления «сухого» синдрома отмечаются у 50–80% пациентов с первичным билиарным циррозом.

Поражение мочевого тракта

Выраженная патология почек имеет место примерно у 10% больных с синдромом Шегрена, однако изменения в моче обнаруживаются практически у каждого третьего пациента. Наиболее частыми являются интерстициальные заболевания почек [108, 119]. Выявляются гипостенурия, гипокалиемический гиперхлоремический ацидоз дистальных почечных канальцев (тип I) и гипергаммаглобулинемия. Ацидоз дистальных почечных канальцев может протекать латентно или проявляться почечной коликой или мышечной слабос-

тью в результате гипокалиемии. При отсутствии лечения этот процесс ведёт к нефрокальцинозу, образованию почечных камней, нарушению функции почек. Реже у пациентов с синдромом Шегрена отмечается ацидоз проксимальных почечных канальцев (тип II) и синдром Фанкони. У больных с синдромом Шегрена, сопровождающимся криоглобулинемией и гипокомplementемией, описаны случаи мембранозного и мембранопротролиферативного гломерулонефрита.

У части пациентов встречается интерстициальный цистит. При гистологическом исследовании обнаруживается выраженная лимфоцитарная инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек.

Сосудистые проявления

Сосудистые поражения встречаются у 20–30% пациентов и чаще затрагивают сосуды мелкого калибра. Более редко вовлекаются сосуды среднего калибра и возникают изменения в виде узелкового полиартериита. На коже (чаще в области нижних конечностей) эпизодически появляется пурпура и петехиальная сыпь различной степени выраженности. Иногда на коже выявляется уртикарная сыпь, различные макропапулёзные эритематозные элементы, подкожные лимфоузлы и изъязвления. В случаях системного васкулита описано поражение различных органов – почек, лёгких, желудочно-кишечного тракта [108, 119].

При первичном синдроме Шегрена встречаются два основных гистопатологических типа васкулитов, основанные на преобладании того или иного типа клеток в инфильтратах: мононуклеарный и нейтрофильный типы. Последний часто ассоциирован с гипергаммаглобулинемией, высокими титрами ревматоидного фактора, антител к Ro(SSA) аутоантигену, гипокомplementемией.

Феномен Рейно имеется более чем у одной трети пациентов с первичным синдромом Шегрена и появляется как правило за несколько лет до появления «сухих» симптомов заболевания [108]. У таких больных обычно отмечается отёчность рук и практически никогда не встречаются изъязвления в области пальцев и телеангиэктазии (в отличие от больных склеродермией). При рентгенографии отмечается незначительная кальцификация тканей.

Неврологические проявления

Неврологические проявления встречаются у 10–20% больных с первичным синдромом Шегрена и обычно представляют собой периферические сенсорные или сенсомоторные полинейропатии с парестезиями и дисестезиями и/или множественные мононевриты. Поражение может носить симметричный характер. Иногда у таких больных отмечаются туннельный синдром и сенсорная ганглиопатия. Среди черепномозговых нервов наиболее часто поражаются тройничный и зрительный.

Среди расстройств ЦНС у больных с синдромом Шегрена описаны ишемия и инфаркты мозга, выявленные при компьютерной томографии и МРТ. При этом в сыворотке крови и спинномозговой жидкости обнаруживается высокий титр анти-Ro (SSA)-антител. Симптомами поражения ЦНС могут

быть гемипарезы, выпадение чувствительности, припадки, двигательные нарушения, мозжечковые расстройства, нейрогенные расстройства мочеиспускания, поперечная миелопатия [108, 119].

У пациентов с синдромом Шегрена часто имеют место психические расстройства, включая депрессию, панические атаки, беспокойство, которые требуют медикаментозной коррекции.

Другие проявления

Помимо сухости кожи, васкулитов и частых аллергических реакций, кожные проявления синдрома Шегрена могут включать кольцевидную эритему, чаще располагающуюся на лице и туловище. К другим проявлениям относятся аутоиммунный тиреоидит, нормохромная и нормоцитарная анемия, лейкопения и тромбоцитопения, повышенная СОЭ (у 70% больных). Повышение уровня С-реактивного белка чаще наблюдается при вторичном синдроме Шегрена, особенно на фоне ревматоидного артрита.

Лимфопролиферативные заболевания

В 1963 г впервые была обнаружена высокая частота неходжкинской лимфомы у больных синдромом Шегрена. Установлено, что у таких пациентов имеет место хроническая стимуляция иммунной системы, приводящая к злокачественной трансформации клеток. В 1978 г Kassan и соавт. подсчитали, что риск возникновения лимфомы у больных синдромом Шегрена в 44 раза выше по сравнению с таковым в общей популяции. К злокачественным лимфоидным заболеваниям предрасполагает также наличие моноклональной криоглобулинемии (тип II). Основной тип лимфом составляют В-клеточные, экспрессирующие IgM_κ. Лимфомы чаще всего встречаются в слюнных и слёзных железах и шейных лимфоузлах, однако могут поражать любой орган, включая органы ретикулоэндотелиальной системы, лёгкие, почки, желудочно-кишечный тракт. Лимфомы при синдроме Шегрена могут иметь различное течение и степень злокачественности. Иногда наблюдается спонтанный регресс лимфоидной неоплазии. В связи с этим тактика ведения больных должна подбираться индивидуально в каждом конкретном случае [7].

Вторичный синдром Шегрена

Вторичный синдром Шегрена, ассоциированный с ревматоидным артритом, был впервые описан в монографии Henrik Sjogren в 1933 г. В дальнейшем были описаны случаи вторичного синдрома Шегрена на фоне системной красной волчанки, АФС, системной склеродермии, полимиозита, узелкового полиартериита, первичного билиарного цирроза печени, смешанных заболеваний соединительной ткани, *miastenia gravis*. Вторичный синдром Шегрена отличается от первичного клиническими проявлениями, серологическими показателями и патогенетическими иммунными механизмами [108].

Явный синдром Шегрена наблюдается приблизительно у 5% больных ревматоидным артритом, в то время как субклинические проявления «сухого» синдрома отмечаются более, чем у 20% таких пациентов. Обычно признаки

синдрома появляются спустя несколько лет течения основного заболевания. Клиническими отличиями вторичного синдрома Шегрена на фоне ревматоидного артрита являются более частая встречаемость сухого кератоконъюнктивита и менее частое поражение слюнных желез. Кроме того, при вторичном синдроме гораздо реже наблюдаются экстраглангулярные проявления заболевания (лимфаденопатия, поражение почек, феномен Рейно). Однако при сочетании синдрома Шегрена с другими аутоиммунными заболеваниями (например, с СКВ) не удаётся выявить таких чётких отличий от первичного синдрома [108, 119].

Сухость полости рта и глаз отмечается примерно у 20% больных системной склеродермией, однако по результатам гистологического исследования биоптатов экзокринных желез сухость при этом заболевании чаще всего обусловлена фиброзными изменениями желез (38%), нежели лимфатической инфильтрацией, характерной для синдрома Шегрена (22%).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Первые попытки разработки диагностических критериев синдрома Шегрена были сделаны Bloch и соавт. в 1965 г. В дальнейшем формулировались многочисленные критерии с учётом клинических симптомов, патологических изменений и иммунных механизмов заболевания, однако все они так и не были унифицированы и рекомендованы для диагностики синдрома. В настоящее время не существует единых критериев заболевания, в различных центрах используются свои критерии и опросники для больных.

Дифференциальную диагностику синдрома Шегрена следует проводить с другими заболеваниями, при которых встречается сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия, увеличение околоушных слюнных желез, включая различные инфекционные заболевания, эндокринопатии, дегенеративные заболевания, саркоидоз, липопроотеинемии II, IV и V типов, хронические реакции трансплантат против хозяина, лимфомы, амилоидоз, ВИЧ-инфекцию, гепатит С. Основным отличием синдрома Шегрена является наличие антител Ro (SSA) или La (SSB).

Иммунные патогенетические механизмы

При синдроме Шегрена отмечается вовлечение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Одним из ключевых звеньев патогенеза заболевания является активация В-клеток, которая состоит из нескольких стадий. Вначале происходит поликлональная активация клеток, затем полиолигомоноклональная, и завершается процесс злокачественной моноклональной пролиферацией [46, 108, 119].

Гуморальный иммунитет

Наряду с СКВ при синдроме Шегрена имеет место поликлональная гиперреактивность В-клеток, что сопровождается выраженной гипергаммаглобулинемией. Специальные серологические исследования показали наличие как

органоспецифических, так и неорганоспецифических аутоантител, а также высокие концентрации циркулирующих иммунных комплексов и клиоглобулинов. Органоспецифические аутоантитела были описаны ещё Шегреном и включали антитела к клеткам протоков слюнных желез, щитовидной железы, слизистой оболочки желудка, поджелудочной железы, простаты, нервной системы, эритроцитам. К неорганоспецифическим аутоантителам при синдроме Шегрена относятся ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антигистоны, антитела к ДНК.

Существует два основных класса антиядерных антител – анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB). Антигены Ro и La представляют собой гетерогенные рибонуклеопротеиновые комплексы с разной молекулярной массой. Белок La входит в состав транскрипционного участка РНК-полимеразы III и участвует в инициации процесса трансляции. Функция Ro не определена до настоящего времени. Названные антитела очень часто присутствуют в сыворотке больных с синдромом Шегрена и их определение чрезвычайно важно для диагностики заболевания [108].

Существует несколько методов выявления анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) аутоантител: встречный иммуноэлектрофорез (CIE) против нативного клеточного экстракта, метод РНК-иммунопреципитации, иммуноферментный анализ (ELISA), иммуноблоттинг.

Несмотря на то, что роль анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) аутоантител в патогенезе заболевания конкретно не определена, выявляется чёткая корреляция между высокими титрами аутоантител и неблагоприятным прогнозом заболевания (тяжёлым течением, рецидивирующим увеличением околоушных желез, спленомегалией, лимфаденопатией, васкулитами, интенсивностью инфильтрации малых слюнных желез). Сывороточные антитела в основном являются IgG- антителами, в то время как в слюне присутствуют аутоантитела IgA изотипа [108].

Помимо перечисленных при первичном синдроме Шегрена обнаружено присутствие многих других неорганоспецифических аутоантител (антифосфолипидные, антинейтрофильные, антицентромерные, антимитохондриальные и др.).

Клеточные реакции

Количество периферических Т- и В-лимфоцитов у больных с синдромом Шегрена практически не отличается от такового у здоровых индивидуумов. При изучении их функциональной активности выявлено уменьшение ответа Т-лимфоцитов на митогены и продукции ими ИЛ-2. В отличие от СКВ, у пациентов с синдромом Шегрена обычно не наблюдается спонтанной секреции иммуноглобулинов В-лимфоцитами. Большая часть В-клеток при синдроме Шегрена сосредоточена локально в виде тканевых инфильтратов.

Приблизительно 20–25% клеток тканевых инфильтратов при синдроме Шегрена составляют Т- и В-лимфоциты. Другие клетки (моноциты, макрофаги, НК-клетки) составляют менее 5%. Большая часть Т-лимфоцитов (60–70%) представлена CD4-клетками. На этих клетках экспрессируется Т-клеточный рецептор (TCR), при связывании которого с антигеном происходит пролиферация Т-лимфоцитов в воспалительном очаге [108, 119].

В исследованиях отмечена активация обоих типов лимфоцитов в очагах поражения при синдроме Шегрена. Большинство Т-клеток экспрессирует молекулы активации – главный комплекс гистосовместимости (МНС) II типа, антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов-1 (LFA-1), а также различные цитокины (ИЛ-2, γ -интерферон, ИЛ-10 и небольшое количество ИЛ-4 и ИЛ-5). Помимо провоспалительных цитокинов описано ещё одно вещество, синтезируемое Т-лимфоцитами инфильтратов, и оказывающее прямое повреждающее действие на ткани слюнных желез, – сериновая протеаза гранзим А.

Основным продуктом секреции активированных В-лимфоцитов в инфильтратах является ревматоидный фактор.

Развитие лимфомы при синдроме Шегрена происходит в несколько стадий. Вначале имеет место поликлональная активация В-лимфоцитов, которая затем сменяется моноклональной активацией и злокачественной неоплазией. Циркулирующие моноклональные иммуноглобулины обнаружены более чем у 80% пациентов с системными проявлениями и лишь у 20% с поражением экзокринных желез. Основным изотипом иммуноглобулинов являются IgM. Механизм озлокачествления универсален и связан с изменением активности определённых генов, в частности протоонкогена bcl-2 [28, 108, 119].

Таким образом, можно выделить несколько моментов развития патологического процесса в слюнных железах:

1. Начальные патологические изменения лимфоэпителиальной ткани происходят вокруг протоков.

2. Эпителиальные клетки протоков и ацинусов экспрессируют повышенные количества HLA-DR (МНС II) и молекул адгезии (ICAM-1), что в норме не характерно для эпителиальных клеток. Этот процесс могут инициировать провоспалительные цитокины, в большом количестве обнаруживаемые в очаге воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , интерферон- γ (IFN- γ)).

3. В эпителиальных клетках происходит экспрессия мРНК протоонкогенов.

4. Наблюдается аномальная трансформация и перемещение на внешнюю мембрану эпителиальных клеток слюнных желез и конъюнктивы ядерных аутоантигенов (La-SSB и Ro-SSA). В эксперименте с культурой эпителиальных клеток показано, что факторами, инициирующими этот процесс, могут быть вирусная инфекция, тепловое и химическое воздействие, ультрафиолетовое излучение.

Гистопатологические изменения

При гистологическом исследовании биоптатов слюнных желез обнаруживаются признаки так называемого миоэпителиального сиаладенита, или доброкачественного лимфоэпителиального поражения. Постепенно лимфоцитарные инфильтраты замещают эпителий слюнных желез и эпимиоэпителиальные островки, возникающие в результате гиперпластической и метapластической трансформации эпителия протоков. Такие гистологические изменения обнаруживаются у подавляющего большинства пациентов с синдромом Шегрена и являются важным диагностическим критерием заболевания.

Предложено также определять степень мононуклеарной инфильтрации. Существует 4 степени в зависимости от количества клеток на 4 мм². Степени 3 и 4 специфичны для синдрома Шегрена. Чувствительность и специфичность этого критерия довольно высоки и составляют около 85%.

Генетическая предрасположенность

Как и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях, при синдроме Шегрена обнаружена связь с главным комплексом гистосовместимости II типа, а именно с аллелями HLA-DR3, HLA-B8, DQA1*0501 [108].

Синдром Шегрена и инфекционные заболевания

Благодаря современным открытиям в области иммунологии удалось обнаружить взаимосвязь между синдромом Шегрена и многими вирусными инфекциями. Возможными механизмами, инициирующими развитие синдрома Шегрена, могут быть повреждение эпителиальных клеток вирусами, что впоследствии запускает аутоиммунные реакции. К таким вирусам относятся цитомегаловирус (у многих пациентов с синдромом Шегрена обнаружены IgM и IgG к цитомегаловирусу), вирус Эпштейна-Барра, вирус герпеса 6 типа, вирус гепатита С (синдром Шегрена отмечается у 14–50% HCV-инфицированных пациентов), ретровирусы (ВИЧ, лимфотропный вирус человека 1 типа) [108, 119].

Лечение

Поскольку синдром Шегрена является системным заболеванием, при лечении таких пациентов необходим мультидисциплинарный подход, включая ревматологов, офтальмологов, стоматологов и других специалистов [7, 28, 34, 108].

Лечение «сухого» синдрома в основном симптоматическое. При сухом кератоконъюнктивите используют искусственную слезу. Таким пациентам следует избегать сухого ветреного климата, пыльных, накуренных помещений, с осторожностью использовать диуретики, антигипертензивные средства, антидепрессанты, поскольку они могут снижать функцию слёзных желез. С целью защиты роговицы рекомендуется ношение мягких контактных линз.

Наибольшие сложности представляет лечение ксеростомии. Стимуляция слюноотделения ароматизированными, не содержащими сахара леденцами, обычно малоэффективна. Чаще всего единственным выходом является частое употребление жидкости, особенно во время еды. Иногда в качестве стимулятора секреции используют пилокарпина гидрохлорид. Большое внимание следует уделять гигиене полости рта в связи с высоким риском кариеса.

При увеличении околоушных слюнных желез в первую очередь необходимо исключить вирусную этиологию, затем с целью исключения лимфомы произвести биопсию. При выраженной болезненности возможно назначение нестероидных противовоспалительных средств [7, 108].

При артралгиях и миалгиях используют нестероидные противовоспалительные средства, гидроксихлорохин [7, 28, 108].

При выраженных экстраглангулярных проявлениях (диффузное интерстициальное поражение лёгких, гломерулонефрит, васкулит) применяют системные кортикостероиды (преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут). При тяжёлых системных проявлениях заболевания, в частности, некротизирующем васкулите, возможно применение цитотоксических средств (циклофосфамид) [7, 108, 119].

Лечение злокачественных лимфом проводится в соответствии с общими принципами лечения лимфоидных неоплазий и зависит от объёма поражения, гистологического типа и локализации [7, 28, 108].

3.6. Ведение беременности и родов у больных с вторичным антифосфолипидным синдромом на фоне аутоиммунных заболеваний

Авторы данного руководства имеют опыт ведения беременности и родов у больных с вторичным АФС на фоне аутоиммунных заболеваний. Ретроспективный анализ течения беременности и родов произведен у 97 женщин с аутоиммунными заболеваниями, в том числе у 28 с ревматоидным артритом, у 43 – с СКВ, у 26 – с аутоиммунным тиреоидитом. Всем женщинам определяли АФА (ВА и АКА). Частота выявления АФА при ревматоидном артрите составила 17,9%, при СКВ – 37,2%, при аутоиммунном тиреоидите – 15,4%. Мы проанализировали течение беременности у пациенток с аутоиммунными заболеваниями с и без циркуляции АФА. У всех женщин с аутоиммунными заболеваниями и циркуляцией АФА отмечены различные акушерские осложнения (фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного развития плода, угроза прерывания беременности, гестозы, преждевременные роды, кровотечение в послеродовом периоде). В группе женщин с аутоиммунными заболеваниями без циркуляции АФА частота подобных осложнений была значительно ниже. Была проанализирована также репродуктивная функция в обеих группах больных. Оказалось, что самопроизвольные выкидыши в разные сроки беременности, мертворождение, первичное и вторичное бесплодие, неудачи программы ЭКО имели место, главным образом, среди пациенток с вторичным АФС. Таким образом, циркуляция АФА и развитие вторичного АФС у больных с аутоиммунными заболеваниями являются неблагоприятными факторами, приводящими к возникновению или усугублению акушерских и перинатальных осложнений.

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость применения антикоагулянтной терапии для профилактики и лечения осложнений беременности у пациенток с АФС [1, 15, 16, 17, 18, 34, 50, 51, 100, 118]. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения таких больных является использование низкомолекулярных гепаринов [16, 17, 34, 100, 118]. Мы применили фраксипарин в проспективной группе пациенток, состоящей из 42 беременных с аутоиммунными заболеваниями и вторичным АФС. У 16 женщин АФС был диагностирован ещё до зачатия, в связи с чем в этом случае мы имели возмож-

ность начать терапию с фертильного цикла и проводить ее на протяжении всей беременности. Регулярное наблюдение и контроль за показателями гемостазиограммы позволили подбирать дозу фраксипарина с учётом клинических и лабораторных критериев эффективности. В этой группе удалось практически полностью избежать тяжёлых осложнений беременности.

У 26 пациенток с аутоиммунными заболеваниями АФА были выявлены во время беременности. При наличии диагностических критериев АФС им проводили перманентную антикоагулянтную терапию фраксипарином, а в случае наличия бессимптомной циркуляции АФА – курс фраксипарина в течение 10 дней с последующим назначением аспирина или курантила. Более чем у 60% беременных с циркуляцией АФА впоследствии развились признаки АФС. В этом случае мы переходили на постоянный приём фраксипарина. Таким образом, наличие даже только циркуляции АФА при аутоиммунных заболеваниях является показанием к назначению фраксипарина на протяжении всей беременности.

На фоне применения фраксипарина у женщин с аутоиммунными заболеваниями и вторичным АФС наблюдалось значительное снижение частоты акушерских осложнений по сравнению с ретроспективной группой, в которой фраксипарин не применяли. Частота гестоза, например, составила 35,7% по сравнению с 80% в ретроспективной группе, причём в первой группе преобладали лёгкие и среднетяжёлые формы гестоза, и не было отмечено ни одного случая преэклампсии. Терапия фраксипарином позволила в 2 раза снизить частоту угрозы прерывания беременности и фетоплацентарной недостаточности, в 1,5 раза – частоту синдрома задержки внутриутробного развития плода. Таким образом, терапия фраксипарином позволяет значительно снизить частоту осложнений беременности и родов у женщин с аутоиммунными заболеваниями и вторичным АФС.

Что касается ведения послеродового периода у родильниц с вторичным АФС на фоне аутоиммунных заболеваний, мы считаем целесообразным проведение противотромботической профилактики фраксипарином в течение 10 дней после родоразрешения, так как в этот период имеется риск развития тромботических осложнений, вызванных нарушениями в системе гемостаза. При применении подобной тактики мы не наблюдали ни одного случая тромботических или геморрагических осложнений в послеродовом периоде.

Список литературы

1. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Роденска-Лоповок С.Г. и др. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом //Тер. архив. 1995. №5. С. 41–44.
2. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев//Клин. медицина. 1996. №6. С. 39–41.
3. Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Раденска-Лоповок С.Г. Антифосфолипидный синдром: 15 лет изучения в России: Избранные лекции по клинической ревматологии. Москва, Медицина. Под редакцией В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука 2001, 132–148.
4. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: Ньюдиамед. 2000; 39–74.

5. Баркаган З.С., Момот А.П., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н., Селиванов Е.В. Основы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2004. №5.
6. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М., Ньюдиамед, 1999. 217 с.
7. Васильев В.И., Соловьев С.К., Симонова М.В., и др. Пульс-терапия в комплексном лечении тяжелых форм симптома и болезни Шегрена. Тер.арх. 1986, 7, 117–123.
8. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Заболевания щитовидной железы. М.: АО «Медицинская газета», 1996.
9. Джузенова Б.С., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. и др. «Антитела к кардиолипину при острой ревматической лихорадке» – Клин. Медицина, 1992, 2, 66–71.
10. Дорофеев А., Сцилазова Д., Марселова З., Климова Е. Патогенетические аспекты профилактики и клинико-иммунологическая характеристика вторичного антифосфолипидного синдрома. // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2003. Т. 7, №1. С. 126–129.
11. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. // Медицина. 2005. 128 с.
12. Ключкина Н.Г., Котельникова Т.П., Насонов Е.Л., Алекберова З.С. Кардиальная патология у мужчин, больных системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом // Клин. ревматология. 1996. №3. С. 47.
13. Козловская Н.Л., Шилов Е.Л., Метелева Н.А. Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом: новая форма тромботического микрососудистого поражения почек. // Materia Medica. Ежеквартальный бюллетень для врачей и фармацевтов. №1 (37). 2003.
14. Козловская Н.Л., Швецов М.Ю., Козловская Л.В. и соавт. Поражение почек у больных с антифосфолипидным синдромом при системной красной волчанке и с первичным антифосфолипидным синдромом. В кн.: Мухин Н.А.(ред). Успехи нефрологии. Москва, ММА им. И.М. Сеченова. 2001, с. 227–236.
15. Комаров В.Т. Диагностика и лечение вторичного антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке // Терап. архив. 1998. №8. С. 65–66.
16. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Рус. мед. журн. 2006. Спец. выпуск. С. 2–10.
17. Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром как проявление синдрома системного воспалительного ответа / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина // Рус. мед. журн. 2006. Спец. выпуск. С. 23–31.
18. Макацария А.Д., Юдаева Л.С. Ведение беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями. Триада-Х. 2005. 136 с.
19. Максимов А.А., Шайков А.В., Сперанский А.И. и др. Пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном при системном ювенильном ревматоидном артрите: результаты открытого параллельного контролируемого рандомизированного 12-месячного исследования. Тер.арх. 1992, 5, 47–51.
20. Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. // Русский Медицинский Журнал. Том 7, №7, 1999 с.
21. Момот А.П., Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Бишевский К.М. // Клиническая лабораторная диагностика. №8. 1997. С. 20–22.
22. Мыц Б.В., Гмыза С.В., Дупенко О.Ф. Диагностика и лечение зоба Хашимото. Науч. тр. / Новосиб. мед. акад. 2000. Т. 151. С. 131–133.
23. Насонов Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома. Терапевт архив 2003;5:83–88.
24. Насонов Е.Л. Патогенетическое и клиническое обоснование применения статинов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Клин. Фармакол. Терапия 2004; 13(1): 82–89.

25. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.Н., Клюквина Н.Г. «Антифосфолипидный синдром», в кн. Васкулиты и васкулопатии, Ярославль, 1999.
26. Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты //Терап. архив. 1993. №11. С. 80–86.
27. Насонов Е.Л., Рябова Т.В., Шпитонкова О.В., Александрова Е.Н. «Антифосфолипидный синдром в педиатрии» – Детская ревматология, 1995, 1, стр. 75–62.
28. Насонов Е.Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α в ревматологии: 2003. // РМЖ, том 11, № 7, 2003.
29. Окорочков А., Базеко Н. Ревматоидный артрит. Медицинская литература. 2003. 176 с.
30. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., Соловьев С.К., Чикликчи А.С. Комбинированная интенсивная терапия ревматоидного артрита с системными проявлениями. Тер. арх. 1995, 8, 59–62.
31. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы. // Русский Медицинский Журнал. 2003 г. Том 13, №28, 1927 с.
32. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, вопросы патогенеза. Дис. ...д-ра мед. наук. М., 1999.
33. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром – уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. // Врач. 2000. №9. С. 6–8.
34. Решетняк Т.М., Кондратьева Л.В. Низкомолекулярные гепарины в ревматологии: патогенетическое обоснование лечения. // Consilium Medicum. 2005. №8. С. 56–59.
35. Решетняк Т.М., Дерксен Р.В., Алекберова З.С. и др. «Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I при СКВ». Клиническая медицина, 1998, 3, 36–40.
36. Селиванов Е.В. Иммунные нарушения и особенности лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома: Автореф. канд. дисс. Барнаул, 1998. 33 с.
37. Соловьев С.К. Интенсивная терапия ревматических заболеваний (лекция). // РМЖ, том 12, №20, 2004, с. 70–76.
38. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чикликчи А.С., Насонова В.А. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. Терапевтический архив, 2002 г.
39. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чикликчи А.С. Экстракорпоральная терапия ревматоидного артрита. Терапевтический архив, 2001 г., 6, с. 70–75.
40. Соловьев С.К., Иванова М.М., Сперанский А.И., Насонов Е.Л. Внутривенное введение ударных доз метилпреднизолона (пульс-терапия) при люпус-нефрите. Тер. Архив. 1983; 7, 114–119.
41. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л., и др. Комбинированное применение ударных доз 6-метилпреднизолона и циклофосфана у больных системной красной волчанкой. Тер.Архив. 1985; 8, 7–12.
42. Соловьев С.К., Насонова В.А. Синхронная интенсивная терапия у больных системной красной волчанкой с неблагоприятным жизненным прогнозом. Вестник РАМН. 1998; 12, 32–36.
43. Тлиашинова А.М., Рустембекова С.А. Многокомпонентная система в развитии заболеваний щитовидной железы. // Русский Медицинский Журнал. 2003 г. – Том 13, №28, 1924 с.
44. Цветкова Е.Л., Балабанова Р.М., Соловьев С.К., Бурдейный А.П. Перспективы пульс-терапии в лечении ревматоидного артрита. Клиническ. Медицина 1989, 7, 52–56.
45. Юдаева, Л. С. Тромбогеморрагические осложнения во время беременности и родов у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани / Л.С. Юдаева, А.Д. - Макапария // Рус. мед. журн. 2006. Спец. выпуск. С. 11–17.
46. Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы. // Пробл. эндокринол. 1999; 45 (1): 47–54.
47. Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба.// Рус. мед. журн. 2002. том 10, №2.
48. Alarcon-Segovia D., Cabral A.R. // Autoantibodies in systemic lupus erythematosus //Curr. Opin. Rheum. 1996. Vol. 8, №5. P. 403–407.

49. Asherson R.A., Khamashta M.A., Hughes G.R.V. Hypertension and the antiphospholipid antibodies // Clin. Exper. Rheumatol. 1993. -Vol. 11, №5. P. 465–467.
50. Asherson R.A., Cervera R., Ordi-Ros J. et al. «The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features» – Medicine (Baltimore), 1989, Vol. 68, P. 366–374.
51. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. «The antiphospholipid syndrome: history, definition, classification, and differential diagnosis». In: The antiphospholipid syndrome. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y (eds). CRC Press: Boca Raton, 1996, P. 3–12.
52. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: A hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. Thromb.Haemost. 1996, v. 75, p. 536–541.
53. Asherson R.A. // XIX ILAR Proceedings of the Congress of Rheumatology. 1997. P. 445.
54. Bhandari S., Harnden P., Brown J. A.M., Turney J.H. Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis // Q. J. Med. 1998. -Vol. 91, №6. P. 401–409.
55. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:122.
56. Bruce IN, Burns RJ. High prevalence of myocardial perfusion abnormalities in women with SLE. Arthritis Rheum 1997; 40 (Suppl. 9): 219.
57. Carp HJA, Asherson RA, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated by the antiphospholipid syndrome: what is its role? J Clin Rheumatol 2001; 7: 291–294.
58. Daugas E., Nochy D., Thi Huong D.L. et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. J. Am. Soc. Nephrol. 2002, v. 13, p. 42–52.
59. Derksen R.H.M., de Groot Ph G., Nieuwenhuis H,K,M Christiaens G,C,M.L. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy. Ann. Rheum. Dis., 2001; 60: 1–3.
60. DeGroot LJ. «Decision Tree» Analysis of Common Thyroid Problems», Thyroid International, 1–1994.
61. Diez JJ, Doforno RA, Iglesias P, Sastre J, Gomez-Pan A, Borbujo J. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thyroid disease. J Clin Lab Immunol. 1993;40(3):125–34.
62. Durand J.M., Lefevre P., Kaplanski G. et al. Accelerated hypertension and nephroangiosclerosis associated with antiphospholipid syndrome. Report of two cases and review of the literature // Clin. Rheumatol. 1994. -Vol.13, №4. P. 635–640.
63. Fabris S, Zunatta N et al. Response to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation. // Acta Haematol. 1989–81, 28.
64. Falk S. Thyroid disease. Second edition. Lippincott-Raven, New-York, 1997.
65. Galindo M, Khamashta MA, Hughes GRV. Splenectomy for refractory thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. Rheumatology 1999; 38:848–853.
66. George J N. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In Williams Hematology, Fifth edition, 1995, P. 1315–1355. McGraw-Hill, New York.
67. Harris E.N., Charavi A.E., Boey M.L. et al. – «Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus» – Ibid., 1983, Vol. 2, P. 1211–1214.
68. Hughes G.R.V. – «Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant» – Brit. Med.J., 1983, Vol. 187, p. 1088–1089.
69. Hughson M.D., McCarty G.A., Brumback R.A. Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome // Hum. Pathol. 1995. Vol. 26, №7. P. 716–724.
70. Hymes K, Blum M, Kackner H et al. Easy bruising thrombocytopenia and elevated platelet immunoglobulin G in Graves disease and Hashimoto's thyroiditis. // Ann Intern Med. 1981, 94, 27.

71. Hymes K, Karpatkin S. In vitro suppressor T lymphocyte dysfunction in autoimmune thrombocytopenic purpura associated with a complement-fixing antibody. // 1990-74, 220-235.
72. Illei GG, Takada K, Parkin D Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. // *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):995-1002.
73. Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies (IR-APA). Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE): first report from Italian Registry. *Hematological* 1993; 78: 313-8.
74. Joseph J.E., Donohoe S., Harrison P. et al. Platelet activation and turnover in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1998, v. 7, p. 333-340.
75. Karpatkin S, Nardi M et al. autoimmune thrombocytopenic purpura.//*Lancet*, 1997, 349, 1531-1536.
76. Kelton JG, Murphy WG et al. A prospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG// *Br J Hematol.*, 1989, 71, 97-105.
77. Kiefel V, Santoso S et al. Autoantibodies against glycoprotein Ib/IX: A frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura.// *Br J Hematol*, 1991, 79, 1722-1726.
78. Kincaid-Smith P., Fairley K.F., Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q. J. Med.* 1988, v. 69, p. 795-815.
79. Larsen PR. Ontogenesis of thyroid function, thyroid hormone and brain development, diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism. In: DeGroot LJ, Larsen PR, Henneman G, eds. *The Thyroid and Its Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 541-67.
80. Laurberg P., Nohr S.B., Pedersen K.M., et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. // *Thyroid - 2000 - Vol. 10.* P. 951-963.
81. Levin J, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
82. Leech N.J., Dayan C.M. Controversies in the management of Graves' disease. // *Clin Endocrinol* 1998. Vol. 49. P. 273-280.
83. Lie J.T. *Pulmonary Pathology*. Second edition. (ed. Dan D.H., Hammar S.P). New York, Springer-Verlag. 1994.
84. Lie J.T. // *The Antiphospholipid syndrome* (ed. Asherson R.A., Cervera R. Piette J.C., Schoenfeld Y.). Boca Raton. FL. CRC Press, 1996. P. 89-104.
85. Lindsey N.J., Dawson R.A., Henderson F.I., et al. Stimulation of von Willebrand factor antigen release by immunoglobulin from thrombosis prone patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Br.J.Rheumatol.* 1993, v. 32, p. 132-136.
86. Lockshin M.D./ Answers to the Antiphospholipid antibody syndrome? (editorial)/ *N Engl. J.Med.*, 1995, 332, 1025.
87. Maddison PJ, Lee LA et al. Anti-p57: a novel association with neonatal lupus.// *Clin Exp Immunol*, 1995, 99, 595-600.
88. Marongiu F, Cauli C, Mameli G, Usai B, Mariotti S. Apathetic Graves' disease and acquired hemophilia due to factor VIIIc antibody. *J Endocrinol Invest.* 2002 Mar;25(3):246-9.
89. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S. Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest.* 2004 Dec;27(11):1065-71. McEntegart A, Capell HA, Crean D et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with Rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 640-4.
90. McMillan R, Tani P et al. Immunoglobulins associated with human platelets.// *Blood*, 1971, 37, 316.
91. Mizutani H, Furubayashi T et al. B cells expressing CD5 antigen are markedly increased in peripheral blood and spleen lymphocytes from patients with immune thrombocytopenic purpura.// *Br J Hematol*, 1991, 78, 474-479.

92. Moss K.E., Isenberg D.A. Comparison of renal disease and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *J. Rheumatol.* 2001, v. 40, p. 863–867.
93. Nicholls K., Kincaid-Smith P. Antiphospholipid syndrome and renal thrombotic microangiopathy // *J. Nephrol.* 1995. Vol. 8. P. 123.
94. Nochy D., Daugas E., Droz D. et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, v. 10, p. 507–518.
95. Osundeko O., Hasinski S., Rose LI. Anticardiolipin antibodies in Hashimoto's disease. *Endocr Pract.* 2001 May-Jun;7(3):181–3.
96. Paggi A., Caccavo D., Ferri GM, Di Prima MA, Amoroso A, Vaccaro F, Bonomo L, Afeltra A. Anti-cardiolipin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Mar;40(3):329–33.
97. Paggi A, Di Prima MA, Paparo BS, Pellegrino C, Faralli AR, Sinopoli MT, Leri O. Anti 70 kDa heat shock protein antibodies in sera of patients affected by autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *Endocr Res.* 1995 Aug;21(3):555–67.
98. Pelletier S., Landi B., Piette J.C. et al. / Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumor Budd–Chiari syndrome / *J. Hepat.*, 1994, vol. 2, 76–80.
99. Petri M. Evidence-based management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Rheumatol Report* 2003; 5: 370–373.
100. Petri M. Diagnosis of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994 May;20(2):443–69.
101. Petri M, Karlson EW, Cooper DS, Ladenson PW. Autoantibody tests in autoimmune thyroid disease: a case-control study. *J Rheumatol.* 1991 Oct;18(10):1529–31.
102. Roubey RAS. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 238–242.
103. Roubey RAS. New approaches to prevention of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: hopes, trials, and tribulations. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3004–3008.
104. Ruiz–Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiagregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes syndrome. *Lupus* 2001;10: 241–245.
105. Ruiz–Irastorza G, Khamashta M, Hunt B et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. Analysis of a series of 66 patients with oral anticoagulation to a target international normalization ratio of 3.5. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 1164–1169.
106. Ruiz–Irastorza G, Khamashta MA, Caetellino G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357: 1027–1032.
107. Saeki Y, Ohshima S, Ishida T. Clin Rheumatol Remission of the renal involvement in a patient with primary Sjogren's syndrome (SS) after pulse high-dose corticosteroid infusion therapy. // *Clin Rheumatol.* 2001;20(3):225–8.
108. Salmon JE, Roman MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implication for patients management. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 341–344.
109. Sammaritano L. Update on the management of the pregnant patients with antiphospholipid antibody. *Curr Rheumatol Report* 2001; 3: 213–221.
110. Semple JW, Freedman J. Cellular immune mechanisms in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. // *Autoimmunity*, 1992, 13, 311–319.
111. Schuler G, Alexopoulos A, Hasler K, Kerp L. «Lupus anticoagulant» in immune hyperthyroidism *Dtsch Med Wochenschr.* 1990 Oct 5;115(40):1511–4.
112. Sinha RK, Kalton JG. Current controversies concerning the management of platelet-associated IgG. // *Transfus Med Rew*, 1990, 4, 121–135.
113. Urowitz MB, Abu-Sharka M, Gladman DD et al. Improved survival in SLE. *J Rheumatol* 1997; 24: 1061–5.
114. Yoon KH. Sufficient evidence to consider hydroxychloroquine as an adjunct therapy in antiphospholipid antibody (Hughes“) syndrome. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 1574–1575.

115. Youssef PP, Cormack J, Evill CA. Neutrophil trafficking into inflamed joints in patients with rheumatoid arthritis, and the effects of methylprednisolone. *Arthritis Rheum.* 1996 Feb;39(2):216–25.
116. Van der Veen MJ, Bijlsma JW. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. // *Clin Rheumatol.* 1993 Dec;12(4):500–5.
117. Van Heerevald HAEM, Laan RFM, van den Hoogen FHJ. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 974–6.
118. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.
119. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 2004; 43: 7–12.
120. Walberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapaa-Dahlqvist S. Haemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. *J Rheumatol* 2000; 27: 71–5.
121. Weitz J.I. Low–molecular–weight heparins. *New Engl J Med* 1997; 337: 688–698.
122. Yee CS, Gordon C, Dostal C. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis // *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63(5):525.
123. Zhou B, Zhao H. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP. *Clin Rev Oncol/hematol*, 2005, 54, 107–16.

Глава 4

Инфекционно-обусловленный антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром относится к аутоиммунным заболеваниям, т.е. характеризуется наличием антител к собственным антигенам, и названных поэтому аутоантигенами.

Известно, что для развития любого аутоиммунного состояния необходимы две предпосылки: наличие генетической предрасположенности и влияние внешнего фактора (рис. 16) [140].

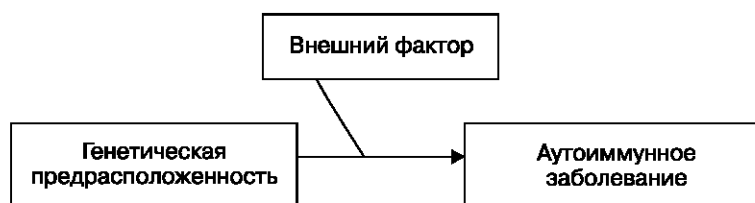


Рис. 16. Механизм развития аутоиммунного заболевания.

В настоящее время доказано, что одним из стимулов, вызывающих аутоиммунную активацию системы иммунитета, является инфекционный фактор. В связи с высокой инфицированностью населения различными вирусными инфекциями их роль в развитии аутоагрессии признается лидирующей [37, 52, 65, 69, 101, 110]. По данным различных авторов, АФС при хронической вирусной инфекции встречается в 20–51,5% случаев [14, 25, 35, 56, 103, 108, 109, 142, 143].

4.1. Патогенез аутоиммунных состояний при инфекционном процессе

Механизм развития аутоиммунных состояний при инфекциях включает в себя ряд звеньев [60]:

1. Прямое поражение микробами лимфоцитов или антиген-презентирующих клеток, ведущее к иммунному дисбалансу:

а) стимуляция экспрессии в норме неэкспрессированных (спрятанных) аутоантигенов;

б) стимуляция иммунитета против экспрессируемых, но в норме непатогенных аутоантигенов, например, против молекул ГКГС, протеина теплового шока и др.

2. Непрямое влияние микробов (без поражения аутоиммунных клеток-мишеней):

а) поликлональная активация аутореактивных клеток или ауоантигенов под влиянием вирусного или бактериального антигена или суперантигена с образованием иммунных комплексов, нарушением элиминации аутоантигенов, нарушением генерации регуляторных Т-клеток с помощью антиген-представляющих клеток;

б) инфекционно-вызванные нарушения в цепи идиопатическо-анти-идиопатического взаимодействия (антиидиопатический иммунитет к клеткам хозяина, который взаимодействует с инфекционным агентом);

в) феномен молекулярной мимикрии между инфекционным агентом и клеткой хозяина.

Примером *прямого воздействия инфекции* может служить развитие миокардита под влиянием вируса Коксаки В3 [87]. Непосредственное поражение кардиомиоцитов приводит к выставлению на поверхности мембран антигенных эпитопов, в норме недоступных для воздействия иммунной системы. В случае инфекции, вызванной ВЭБ, происходит непосредственное поражение им В-клеток через комплементарный рецептор 2 типа (CD21), что вызывает поликлональную активацию В-клеток и развитие моноклеоза [43]. В дальнейшем эта инфекция может стать латентной, и выявляться внутри пораженных В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и СКВ. Вирусы могут непосредственно вызывать нарушение регуляции молекул ГКГС и других иммунных молекул вне зависимости от цитокинов.

Вирусы Коксаки В4 и эпидемического паротита вызывают поражение β -клеток в культуре поджелудочной железы эмбрионов и нарушают экспрессию молекул HLA 1 класса [122]. Ретровирусы усиливают экспрессию молекул HLA 1 класса в β -клетках и индуцируют экспрессию молекул HLA II класса в тиреоидных клетках [23,111]. Вирусы также могут усиливать и способствовать клеточному апоптозу, вызывая нарушение клиренса или изоляции потенциально иммуногенных молекул.

Протеины теплового шока (ПТШ) синтезируются в клетках, подвергшихся стрессу. Они взаимодействуют с другими клеточными протеинами, чтобы совместно осуществлять защитную функцию клетки путем транспорта, активации/инактивации и деградации. ПТШ обладают выраженными иммуногенными свойствами. Они могут повреждать внутриклеточный процессинг белков и приводить к выработке потенциально иммуногенных пептидов, или формировать иммунные комплексы с клеточными протеинами, высвобождаемыми при вирусной инфекции. При некоторых аутоиммунных заболеваниях отмечается повышенный уровень ПТШ-антител и ПТШ-реактивных Т-клеток [76]. Например, при синдроме Шегрена выявляется сочетание ауоантител к рибонуклеопротеинам совместно с вирусами или ПТШ [76].

При развитии аутоиммунных заболеваний на фоне вирусной инфекции в инициации процесса важную роль играет *молекулярная мимикрия* антигенов вируса, общих с антигенами тканей хозяина. При этом антитела, направленные против поверхностных вирусных гликопротеинов, становятся аутоантителами к собственному поверхностному белку организма. Это подтверждает предложенную в 1985 году Fujinami и Oldstone модель молекулярной мимикрии вирусов и специфичных аутоантигенов для развития аутоиммунитета [47]. Иммунный ответ на эти антигены может разрушать иммунорегуляторный процесс, в норме предотвращающий аутореактивные ответы [138,153].

Примером является доказанный феномен мимикрии ЦМВ и специфичного поверхностного клеточного протеина CD13 (аминопептидаза N) [153]. CD13 присутствует на всех ЦМВ-чувствительных клетках, и патогенез подавления вирусной инфекции заключается как раз в выработке специфичных антител к этому белку. Во время сборки нуклеокапсидов вируса в комплексе Гольджи CD13 встраивается в его поверхностные структуры. Еще одним примером этого феномена является развитие аутоиммунного гепатита 2 типа на фоне персистирующей вирусной инфекции HCV, когда антигены HCV мимикрируют под молекулы цитохромов P450 (CYP) 2D6, 2A6 и 2A7 и микросомальные протеины печеночных клеток, что приводит к инфильтрации печени аутореактивными цитотоксическими Т-лимфоцитами и выработке специфичных противопеченочно-почечных микросомальных аутоантител [75].

Перекрестные иммунные ответы могут формироваться как на гуморальном (антитела), так и клеточно-обусловленном (Т-клетки) уровне, либо на обоих. Антитела могут распознавать как структурные детерминанты в клеточной стенке, так и линейные последовательности аминокислот, т.е. пептиды [132]. В связи с этим антитела, связываясь с этими антигенами, вызывают разрушение клетки либо путем активации комплемента, либо путем антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Клеточный поверхностный протеин является ключевой молекулой, при связи антител, с которой запускается активация комплемента и лизис клетки. Таким же образом, клетки, имеющие в своем составе эти детерминанты, погибают через Fc-обусловленное связывание с Т-киллерами. Как известно, в механизме возникновения классического Т-клеточного иммунного ответа на инфекционный антиген участвуют белковый антиген, молекула ГКГС, которая представляет антиген на поверхности клетки, и $\alpha\beta$ Т-клеточный рецептор (TCR). Т-клетки связываются с пептидом только с помощью молекулы ГКГС. Затем Т-клетки приобретают специфичность путем связывания молекулы антитела с Fc-рецептором на своей поверхности. А при связи с Т-киллерами через активированные Fc-рецепторы запускается антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность и лизис клетки. В дальнейшем, при повреждении или лизисе клетки внутриклеточные протеины (до этого спрятанные внутри клетки) становятся доступными для воздействия антител с последующей активацией комплемента и синтезом медиаторов воспаления [47]. Такой же механизм наблюдается при апоптозе клеток, инициатором которого могут быть различные вирусы и бактерии [47]. След-

ствием запуска воспалительного ответа является нарушение экспрессии на пораженных клетках молекул ГКГС и молекул адгезии [86]. В дальнейшем, клетки, подвергшиеся лизису или апоптозу, привлекают в очаг воспаления макрофаги, которые вызывают дальнейшую активацию аутореактивных Т-клеток. Доказано участие CD4-лимфоцитов в развитии аутопатологии. Во-первых, CD4 Т-лимфоциты выполняют функцию хелперов для синтеза антител, которые непосредственно становятся аутоантителами. Во-вторых, в эксперименте на мышах было выявлено, что болезнь может непосредственно передаваться с помощью CD4-клеток [22]. При заражении мышей аутоиммунным энцефаломиелитом с помощью миелина или его пептидов происходило развитие иммунного ответа против миелина. Т-клетки, изолированные в дальнейшем из лимфатических узлов и активированные *in vitro* со специфическим аутоантигеном к миелину, могли перенести заболевание при введении их здоровым мышам. CD8-лимфоциты в этом эксперименте защищали животных от агрессии CD4-клеток [151]. Однако CD8-клетки также могут играть роль в развитии аутоиммунных болезней [139], например участвуют в генезе некоторых видов диабета в эксперименте на мышах [116]. При этом заболевание, инициированное вирусной инфекцией, вызывается с помощью цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). При развитии воспаления в поджелудочной железе, она становилась местом сосредоточения ЦТЛ, которые были выделены и имели фенотип CD8.

Суперантигены – это бактериальные, микоплазменные, вирусные или ретровирусные протеины, которые активируют значительную часть Т-клеток путем параллельного связывания молекул HLA II класса на антиген-презентирующих клетках, в частности, В-клетках с их непалиморфными изменчивыми концами цепей β или TCR [7, 46]. При распознавании одного или нескольких V β суперантигены могут активировать в среднем 1:10 Т-клеток или в 100000 раз больше Т-клеток, чем может активировать обычный пептидный антиген, представленный молекулой HLA II типа. В отличие от Т-клеточных митогенов суперантигены специфичны, но не ограничены молекулами HLA II класса. Кроме того, они могут стимулировать CD4- и CD8-лимфоциты без связывания с HLA II класса. Суперантигены имеют малый размер от 20 до 30 kDa и в отличие от классических HLA-зависимых антигенов не нуждаются в дополнительном внутриклеточном процессинге до малых частиц. Они являются самыми мощными из известных Т-клеточных митогенов с очень высокой степенью аффинности. Активация большого количества Т-клеток под их воздействием приводит к быстрому нарушению Т-клеточной пролиферации (анергии), которая иногда может быть восстановлена с помощью экзогенно вводимого ИЛ-2. Кроме активации Т-клеток суперантигены также способны вызывать поликлональную активацию В-клеток, несущих молекулы HLA II класса в составе своих мембран. Таким образом, в отличие от молекулярной мимикрии суперантигены не вызывают экспрессии перекрестных эпитопов, но, активируя значительное количество иммунных клеток, могут активировать клетки, потенциально опасные для развития аутоиммунитета. Суперантигены способны также вызвать или

усилить экспрессию аутоантигенов или перекрестных антигенов [60]. Примерами суперантигенов являются стафилококковый энтеротоксин, который вызывает кишечную инфекцию и шок (синдром токсического шока), стрептококковый М-протеин и пирогенный экзотоксин, вызывающие ревматическую лихорадку, псориаз и шок, *Mycoplasma arthritidis*, вызывающая артриты и шок у мышей, и эндогенный ретровирус, вызывающий опухоли у мышей.

Патогенез и поддержание аутоиммунного состояния при инфекционном процессе зависит от *цитокинов*, синтезируемых в избыточном количестве в очаге воспаления, и приводящих к потере толерантности к собственным аутоантигенам и деструктивной активации аутореактивных клеток [6,110]. Все иммунные ответы в организме модулируются под воздействием цитокинов, которые влияют на клеточную пролиферацию, выживание, дифференциацию, представление антигенов и др.

К синтезу цитокинов способны как CD4+, так и CD8+-лимфоциты, однако CD4+ синтезируют их в гораздо большем количестве. В зависимости от преобладания цитокинового профиля CD4+ Т-клетки дифференцируются на 2 большие группы: цитотоксические, определяющие клеточный иммунитет, Т-хелперы 1 типа (Th1), или стимулирующие рост и гуморальный иммунитет Т-хелперы 2 типа (Th2) [127]. Когда первичные Т-клетки впервые выходят из тимуса, они секретируют цитокины как Th1-, так и Th2-пути и на стадии созревания носят название Th0. После их активации антигеном они превращаются в клетки памяти и приобретают специфичность, характерную для того или иного типа Т-клеток.

Th1- и Th2-клетки не отличаются друг от друга по фенотипу, но различны по характеру цитокиновой секреции. Th1-клетки вырабатывают такие цитокины, как интерферон- γ (ИФН- γ), интерлейкины 2 и 3 (ИЛ-2, ИЛ-3), факторы некроза опухоли (ФНО) α и β и др. Th2-клетки вырабатывают в основном ИЛ-3, -4, -5, -6, -9, -10, -13, -14, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов, лейкоингибирующий фактор. Th1- и Th2-клетки находятся в постоянном антагонизме друг к другу: цитокины, выделяемые Th1-лимфоцитами, подавляют Th2-цитокины, и наоборот [104,126].

Развитие аутоиммунных состояний связано с нарушением секреции (избыточной выработки) или регуляции выработки цитокинов (снижение секреции факторов супрессии). И аутоиммунные болезни могут быть разделены на группы в зависимости от преобладания Th1- или Th2- иммунного ответа. Th1-ответ характерен для органоспецифичных аутоиммунных состояний (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа). А для аллергических реакций с избыточной продукцией IgE и активацией тучных клеток больше характерен Th2-иммунный ответ. При некоторых аутоиммунных болезнях (СКВ, ревматоидный артрит) наблюдается активация обоих (Th1 и Th2) иммунных ответов [13]. Кроме того, доказана роль некоторых цитокинов (ИЛ-10) в сверхстимуляции В-клеточного клона лимфоцитов с выработкой аллоиммунных аутоантител [69].

4.2. Антифосфолипидный синдром – аутоиммунное заболевание

АФС – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся синтезом ауто-антител к различным аутоантигенам, основным из которых является β 2-гликопротеин I – липопротеин, способный связываться с отрицательно заряженными фосфолипидами.

В мембранах клеток имеются ФЛ двух типов – глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды. Сфинголипиды в основном встречаются в нервной ткани, а глицерофосфолипиды являются основным компонентом клеточных мембран. Их характерной особенностью является биполярность молекулы: одна часть имеет гидрофобные свойства, тогда как другая гидрофильна. Существует несколько подклассов ФЛ. Наиболее распространены нейтральные ФЛ – фосфатидилхолины (ФХ) и фосфатидилэтаноламины (ФЭ). Фосфатидилсерины (ФС) и фосфатидилинозитолы (ФИ) относятся к классу отрицательно заряженных (анионных) ФЛ. Кардиолипин является двойным ФЛ. ФС распространены менее всего, но именно им отводится основная роль в реализации патологического аутоиммунитета при АФС. ФЛ служат универсальной матрицей для запуска коагуляционного каскада на поверхности мембран, а также протекания естественных антикоагулянтных процессов.

АФА представляют собой гетерогенную группу циркулирующих ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов: IgG, IgM и IgA, первично направленных против отрицательно заряженных и нейтральных ФЛ, а также фосфолипид-связывающих белков. 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 опосредованное. В качестве белков-кофакторов при этом наиболее часто выступают β 2-ГПІ или аполипопротеин Н, который, связываясь с ФЛ, образует истинный антиген для АФА, и протромбин. Реже в качестве белков-кофакторов выступают аннексин V, протеины С и S, высокомолекулярный кининоген, XI и XII факторы свертывания крови и тромбомодулин [147]. АФС развивается, когда утрачивается толерантность к эндогенному β 2-ГПІ, т.к. β 2-ГПІ является нормальным составляющим плазмы крови. Появление антител к нему свидетельствует о потере устойчивости. Как при любом аутоиммунном заболевании при АФС аутоиммунные ответы формируются против нескольких аутоантигенов. Аутоантитела при АФС могут быть поделены на две большие группы [155]:

А. Аутоантитела, способствующие развитию тромбозов:

- а. антитела против ФЛ-связывающих протеинов;
- б. антитела против других факторов свертывания;
- в. антитела к липопротеинам плазмы крови;
- г. антиэндотелиальные антитела.

Б. Аутоантитела, не способствующие развитию тромбозов:

- а. антитела к циркулирующим факторам свертывания крови;
- б. антинуклеарные антитела;

в. антимитохондриальные антитела;

г. анти tireоидные антитела.

Итак, помимо $\beta 2$ -ГПІ другие ФЛ-связывающие протеины могут служить мишенью для АФА. Они включают в себя:

1. Протромбин, с которым антитела могут связаться на поверхности эндотелиальных клеток при контакте с анионными ФЛ [155]. Формирование комплексов антител и протромбина *in vitro* способствует усилению аффинности протромбина к анионным ФЛ, что приводит к снижению связывания с другими факторами свертывания. *In vivo* это способствует снижению количества протромбина для образования протромбиназного комплекса. Однако только антитела с высокой авидностью реально снижают уровень протромбина в плазме крови, что наблюдается у незначительного числа пациентов. У таких больных чаще выявляется склонность к геморрагиям, нежели к тромбозам [133].

2. Антитела против протеина С и протеина S ингибируют деградацию V фактора свертывания крови, что приводит к повышенной доступности к его неферментному кофактору в протромбиназном комплексе [19]. С4b-связывающий протеин является протеином, регулирующим функцию комплемента и уровень свободного протеина S и имеющего схожесть с $\beta 2$ -ГПІ [57]. Появление антитела к нему приводит к развитию тромбозов.

3. Антитела против тромбомодулина приводят к ингибированию активации протеина С при взаимодействии с тромбином [118].

4. Антитела против аннексина V приводят к снижению этого белка на поверхности сосудистого эндотелия и трофобласта. Это снижает его антикоагулянтные свойства, что имеет большое значение в генезе синдрома потери плода у больных АФС.

5. Антитела против высокомолекулярного кининогена связываются с ФЭ и усиливают агрегацию тромбоцитов, что также имеет большое значение в генезе потерь беременности при АФС.

Связь между антителами и ФЛ-связывающими протеинами при АФС имеет несколько аспектов. Хотя в некоторых случаях активность этих антител может быть объяснена их анти- $\beta 2$ -ГПІ-активностью (например, антипротеин С/S и антианнексин V антитела), в основном влияние этих антител не взаимозависимо, а представляет собой отдельный фактор риска для развития тромбоза. Иногда антитела к ФЛ-связывающим протеинам могут быть важным диагностическим фактором у пациентов с отрицательными тестами на АКА или ВА при так называемом «АФА-негативном синдроме».

Тем не менее, выявление анти- $\beta 2$ -ГПІ-антител или антител к другим ФЛ-связывающим протеинам не всегда сопровождается клинической картиной заболевания (тромбозы и потери беременности). Здесь имеет значение также степень сродства антител, преобладание тех или иных классов антител и связь с системой комплемента. В большинстве случаев при развитии клинической картины тромбоза у больных АФС выявляются анти- $\beta 2$ -ГПІ-антитела класса IgG [11]. А при синдроме потери плода в экспериментальных моделях была замечена активация комплемента под воздействием АФА [68].

Помимо антител против ФЛ-связывающих протеинов при АФС можно обнаружить антитела против других факторов свертывания, например фактора XII [2], что приводит к приобретенному дефициту этого фактора. Интересно, что именно эти антитела часто выявляются у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности [74]. Антитела к ингибитору тканевого фактора приводят к повышению уровня тканевого фактора в крови, что является дополнительным фактором риска развития тромбозов [4].

Антитела к липопротеинам плазмы крови (неокисленным липопротеинам низкой плотности – ЛПНП) впервые были выявлены у пациентов с атеросклерозом аорты и коронарных сосудов с или без наличия СКВ [123]. Также эти антитела выявляются у больных с первичным или вторичным АФС [5]. Интересно, что и АФА также играют роль в развитии атеросклероза. При распознавании молекул $\beta 2$ -ГПН на поверхности окисленных ЛПНП АФА усиливают их захват моноцитом-макрофагальной системой и способствуют превращению этих клеток в классические тучные клетки [62]. Таким образом, наличие одновременно антител к ЛПНП и анти- $\beta 2$ -ГПН-антител у больных АФС является дополнительным фактором риска развития атеросклероза и, следовательно, артериального тромбоза.

Эндотелий сосудов является матрицей, на которой происходит процесс тромбообразования под воздействием АФА. У больных АФС имеет место снижение антикоагулянтных и повышение прокоагулянтных функций эндотелия. Антитела к клеткам эндотелия гораздо чаще выявляются у пациентов с АФС с развитием тромбозов, чем без них [105]. При инкубации эндотелиальных клеток в присутствии АФА в условиях эксперимента происходит нарушение регуляции молекул адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и экспрессии медиаторов воспаления – цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6. Т.е. при активации эндотелий начинает выполнять воспалительные и прокоагулянтные функции. При циркуляции АФА активация эндотелия происходит вследствие непосредственной стимуляции анти- $\beta 2$ -ГПН-антителами эндотелиоцитов на нуклеотидном уровне. Рецептором для $\beta 2$ -ГПН являются поверхностные рецепторы эндотелиоцитов, например аннексин II, при активации которого информация передается в клетку через кальциевые каналы [78]. Транскрипция определенных генов ведет к нарушению регуляции молекул адгезии.

АФА разделяются на следующие большие группы на основании используемых для их выявления лабораторных методов [96]:

- ВА, который удлиняет *in vitro* фосфолипид-зависимые тесты коагуляции (каолиновое время свертывания, АЧТВ, тест свертывания крови с разведением яда гадюки Рассела). Выявление ВА в крови является качественным проявлением действия определенных уровней аутоантител к фосфолипидам на систему гемостаза.

- Антитела, реагирующие с иммобилизованным на твердой фазе КЛ – АКА – и другими отрицательно заряженными фосфолипидами, для определения которых используется тест ELISA (enzyme linked immunosorbent assay).

- Антитела, реагирующие со смесью КЛ, холестерина и фосфатидилхолина, определяемые с помощью реакции агглютинации (ложноположительная реакция Вассермана – ЛПРВ).

– Антитела, реагирующие с нейтральным фосфолипидом – ФЭ, находящимся в гексагональной фазе. При этом необходимо превращение нормальной двухслойной структуры ФЛ в гексагональную и, возможно, наличие таких протеинов-кофакторов, как высоко- и низкомолекулярный кининогены, прекалликреин и фактор XI.

Впервые АФА были выявлены в крови больного сифилисом [53]. Вассерман в 1906 году использовал экстракт печени и селезенки плода с врожденным сифилисом в качестве антигена в реакции фиксации комплемента и обнаружил положительную реакцию с зараженной кровью. Антитела были названы реагином Вассермана, и тест стал серологическим тестом на сифилис. Однако через год было обнаружено, что положительная реакция происходит и при взаимодействии экстракта из здоровых тканей человека или животных с сифилитической кровью [85]. С помощью этого теста в 1941 году P.Pangborn выявил антигенный компонент, который оказался кардиолипином [120]. В дальнейшем, для диагностики сифилиса был разработан тест, использующий в качестве антигена суспензию из липосом, включая КЛ, лецитин и холестерол.

Выявление АФА, названных реагином Вассермана, в крови людей, не больных сифилисом, было названо ложно-положительной реакцией на сифилис (ЛП-РВ). В дальнейшем в ретроспективном исследовании J.Moore и C.Mohr выявили две группы пациентов с острой и хронической реакцией [106]. Острая реакция обычно транзиторная и выявляется при других (не сифилис) инфекциях, таких как вирусная пневмония, вирусный гепатит, корь, ветряная оспа. Хронической можно назвать реакцию, если она является положительной на протяжении 6 месяцев и более. Она, как правило, бывает положительной у больных различными аутоиммунными заболеваниями, такими как СКВ, синдром Шегрена, аутоиммунная гемолитическая анемия, тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит. В 1957 году A.Laurell и I.Nilsson [88] обнаружили так называемый волчаночный ингибитор коагуляции (ВА), который был связан с ЛП-РВ, а S.Lee и M.Saunders [89] доказали, что это и есть АФА.

В 1983 году E.Harris [59] предложил новый тест для определения антител к КЛ у больных с СКВ и положительным тестом на ВА, используя КЛ в качестве антигена. В дальнейшем этот тест был усовершенствован и назван ELISA. Поначалу считалось, что этот тест является более чувствительным, чем ЛП-РВ для обнаружения АФА. Но затем было выявлено, что эти два теста не являются взаимозаменяемыми и выявляют различный спектр антител. У больных с положительной ЛП-РВ может быть отрицательный тест ELISA. Действительно, ELISA на определение АКА не позволял выявлять больных сифилисом, но зато выявил новый синдром, характеризующийся тромбозами, рецидивирующими абортами и тромбоцитопенией, связанными с наличием АФА, и названный АФС [165]. Сегодня этот тест является скринирующим для выявления аутоиммунных АКА, характерных для АФС.

Затем было обнаружено, что при проведении этого теста АФА выявляются в крови больных различными инфекционными заболеваниями, такими как болезнь Лайма [97], микоплазменные инфекции [26], туберкулез [137], лепра [42], Ку-лихорадка [50], Средиземноморская лихорадка [28] и др. Также АФА

часто выявлялись и у больных вирусными заболеваниями. При проведении множества исследований была выявлена высокая инфицированность больных АФС вирусами гепатита В, С и D [98,102,113,114,125], ЦМВ [20, 84, 113, 114] и других герпесвирусов, в том числе ВВЗ [40], ВЭБ [169] и ВПГ [152], парвовирусами [92], энтеровирусами (Коксаки и др.), ретровирусами, в том числе и ВИЧ [3, 36, 55, 77, 144, 156]. Отмечается также нарастание титров АКЛ и ВА у больных краснухой, корью, эпидемическим паротитом, аденовирусной инфекцией и гепатитом А [92,114]. По данным Селиванова Е.В. (1998), поражение больных АФС вирусами гепатита В и С, а также ЦМВ составляет 91,2% [146]. А исследования Р.МсMurraу (1998) продемонстрировали, что лица с тромботическими осложнениями на фоне АФС в 17% наблюдений имеют маркеры HCV [98]. Многие исследователи отмечают, что течение вирусных инфекций у таких больных носит рецидивирующий характер и характеризуется высокой активностью.

4.3. Патогенез инфекционно-обусловленного антифосфолипидного синдрома

Патогенез АФС при наличии бактериальных инфекций связан с содержащимися в стенке грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами антигенных комплексов. В условиях эксперимента иммунизация кроликов липополисахаридным комплексом (ЛПС) *Salmonella typhimurium* вызывала β 2-ГПИ-зависимое образование АКА и ВА, а также поликлональную активацию В-клеточного иммунитета у животных [64]. Механизм патогенетического влияния ЛПС на развитие аутоагрессии заключается в том, что под действием активируемых им ФНО- α и ИЛ-1 развивается апоптоз эндотелиоцитов, проводящий к окклюзионной васкулопатии и выработке аутоантител. Кроме того, ЛПС вызывает активацию комплемента с высвобождением анафилаксинов С3а и С5а, что приводит к активации тромбоцитов и нейтрофилов с тем же эффектом. Эндотоксинемия также имеет прямое отношение к чрезмерной экспрессии тканевого фактора моноцитами, что способствует запуску и поддержанию тромботического процесса [64]. Тромбогенные свойства различных бактерий определяются также содержащимися в их стенке рецепторами для различных белков плазмы. Так, в клеточной стенке *St. aureus* был найден рецептор для гамма-цепей фибриногена, названный клампинг-фактором (ClfA). При взаимодействии бактерий и фибриногена происходит мгновенное склеивание бактериальных клеток. Это сродство настолько велико, что реакция происходит даже при наличии низкой концентрации фибриногена. В последних исследованиях, проведенных D.Eidhin и соавт. (1999), был выявлен новый адгезин для α - и β -цепей фибриногена, названный клампинг-фактором В (ClfB) [41]. Эта способность бактерий связываться как с локализованными на стенках сосудов, так и находящимися в свободном состоянии тромбами, способствует не только местному, но и генерализованному распространению инфекционного процесса в организме.

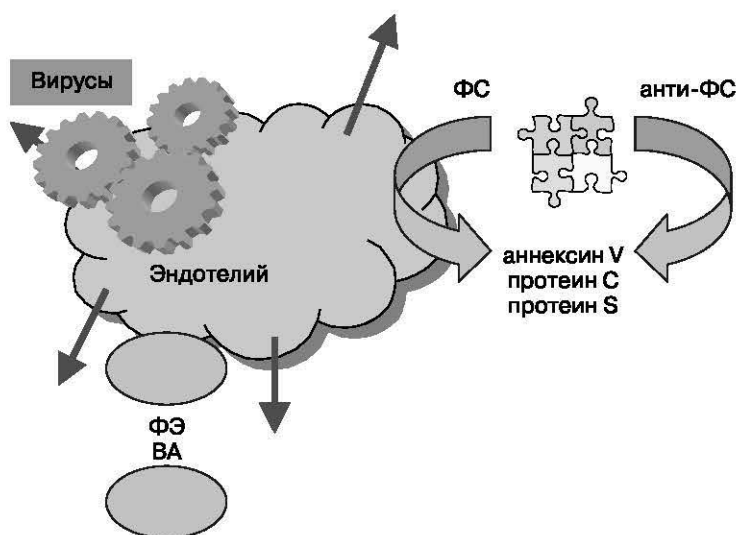


Рис. 17. Механизм развития АФС при вирусной инфекции.

Патогенез АФС при наличии вирусных инфекций связан с феноменом молекулярной мимикрии антигенов вирусов, общих с антигенами тканей хозяина [20] (рис. 17).

При поражении эндотелия вирусами происходит экстернализация фосфолипидов мембран (фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭ)). Антифосфолипидные антитела (анти-ФС) связываются с ФС с помощью кофакторов (аннексин V, протеин С, протеин S). Некоторые фосфолипиды (ФЭ) связываются с волчаночным коагулянтом (ВА) без помощи кофакторов.

При развитии АФС выработка АФА также может быть спровоцирована $\beta 2$ -ГПІ-подобными ФЛ-связывающими продуктами многих известных вирусов и бактерий [101]. Некоторые вирусы (ЦМВ, ВПГ) способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов, тромбозов, тромбоцитопении и, возможно, является пусковым моментом развития атеросклероза [20, 46, 90, 114]. Способность вирусов вызывать апоптоз клеток с возникновением на поврежденных мембранах очагов, богатых анионными фосфолипидами (ФС) вследствие повышенного образования ИЛ-1 и ФНО- α , обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием антигенных мишеней с последующей выработкой на них аутоиммунных антител (антифосфатидилсерина) [144].

Представляет интерес изучение *типа и кофакторной активности продуцируемых АФА* у больных различными инфекциями, а также их роли в развитии тромботических и акушерских осложнений. Многие исследователи полагают, что в сыворотке крови больных инфекционными заболеваниями присутствуют, главным образом, антитела, реагирующие с ФЛ в отсутствие кофактора ($\beta 2$ -ГПІ) [3, 36, 144, 157], поэтому они как бы не имеют тромбогенного значения, и их роль остается пока неразгаданной [15, 48, 99, 117, 119]. Также не была

выявлена кофакторная связь АФА у больных с инфекционными заболеваниями с протромбином, апополипротеином А1 или аннексином V [58]. Антипротромбиновые антитела в исследованиях R. Roubey (1996) выявлены лишь у 20% больных с наличием ВА на фоне инфекционных заболеваний, тогда как на фоне СКВ эти антитела обнаружены в 70% случаев [133]. Наиболее полно изучена роль ВИЧ-инфекции в генезе развития АФС и ассоциированных с ним тромбозов. В основном, в литературе представлены сообщения об отсутствии связи ВИЧ с АФС, а наличие АФА объясняется их истинно аутоиммунной природой вследствие чрезмерной активации В-клеточного иммунитета и дисрегуляции иммунной системы [3, 36, 157].

Другим объяснением отсутствия тромбогенного действия АФА при ВИЧ-инфекции является возможная связь ВИЧ-1 с Т-клеточным апоптозом, вызванным антифосфатидилсеридами класса G [144]. Так как ФС выявляются в большом количестве на мембранах апоптозных лимфоцитов, их постоянная экспрессия стимулирует выработку антител, которые путем взаимодействия с макрофагами обеспечивают фагоцитоз поврежденных клеток через механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности. Тем не менее, не доказывая кофакторной зависимости АФА, ряд ученых отмечает повышенное тромбообразование при ВИЧ-1 инфекции [77, 90]. Объяснением этому может служить низкая кофакторная активность с высоким порогом чувствительности возможных выполняемых тестов и чрезмерное потребление кофакторов при выраженной активности АФС, что приводит к ложноотрицательным результатам исследований.

Интересной является гипотеза о наличии $\beta 2$ -ГПІ-подобных ФЛ-связывающих белков в составе мембран некоторых вирусов, что, однако, не было продемонстрировано на примере ВИЧ [101]. Единственно доказанным механизмом тромбообразования на фоне ВИЧ и других инфекций является снижение активности естественных антикоагулянтов (протеина С и протеина S) в результате выработки специфичных аутоантител к этим белкам [148], которые также могут выступать в роли кофакторов для АФА в механизме развития тромбозов у больных различными инфекционными заболеваниями. Также в литературе встречаются сообщения о приобретенном дефиците протеина S и кофактора гепарина II у больных ВИЧ-инфекцией [156].

Существуют и другие точки зрения. Так, на фоне некоторых вирусных и бактериальных инфекций, в частности парвовирусной инфекции [92] и лепры [67], что доказано рядом исследователей, вырабатываемые АФА требуют присутствия кофактора $\beta 2$ -ГПІ для связи с фосфолипидом. Но, даже опираясь на мнение тех исследователей, которые убеждены в отсутствии кофакторной зависимости АФА у больных инфекционными заболеваниями, нельзя не отметить повышенную частоту различных тромботических осложнений у таких больных.

Таким образом, при вирусной инфекции кофакторами АФА могут являться не наиболее распространенные из них – $\beta 2$ -ГПІ или протромбин, а другие белки, являющиеся важнейшими антикоагулянтами, такие как аннексин V, протеин С, протеин S, тромбомодулин и др. [21, 61, 100, 128].

Интересным является наблюдение о наличии значительной схожести между некоторыми вирусными и микробными агентами и $\beta 2$ -ГПП. В эксперименте иммунизация intactных мышей микробными пептидами, схожими по антигенной структуре с $\beta 2$ -ГПП, вызывала выработку анти- $\beta 2$ -ГПП-антител [43, 84].

Роль *аннексина V* (плацентарного антикоагулянтного протеина – I) велика в генезе синдрома потери плода у больных АФС при наличии вирусной инфекции. Снижение его на поверхности ворсинок приводит к развитию тромбозов и инфарктов плаценты [96,128]. Дело в том, что трофобласт является единственной тканью в организме, которая длительно экспонирует на своей поверхности анионные фосфолипиды, т.к. слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность. При этом антикоагулянтная роль аннексина V заключается в способности связываться с прокоагулянтными ФЛ, тем самым предотвращая их прокоагулянтную функцию. Поэтому во время физиологической беременности, несмотря на длительную экстернализацию анионных ФС на поверхности трофобласта, не происходит постоянного тромбообразования. На фоне инфекционного процесса возможна выработка аутоантител к этому белку, что вызывает апоптоз в культуре эндотелиальных клеток *in vitro* [157]. Они вытесняют аннексин V с поверхности эндотелиоцитов и клеток трофобласта. При этом некоторые антитела к аннексину V обладают ВА-активностью. При развитии АФС АФА нарушают межмолекулярные связи аннексина V, удаляют его с поверхности трофобласта и используют в качестве кофактора при связывании с ФЛ. Это приводит к гиперкоагуляции и потере беременности [96,128]. По мере увеличения срока беременности процессы тромбообразования в сосудах плаценты становятся все более значимыми.

Кроме того, при соприкосновении экспрессированных ФС поврежденных мембран возможен непосредственный запуск ими внутрисосудистого свертывания без участия АФА. Способность вирусов вызывать изменение *конформации* некоторых ФЛ с ламеллярной на *гексагональную* обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным ФЛ без присутствия кофактора [96,101]. И хотя гексагональные ФЛ не были обнаружены в мембранах живых клеток, возможно, что некоторые из них (ФЭ) под влиянием вирусной инфекции приобретают эту форму до возникновения апоптоза, в частности при активации эндотелия тромбоцитами [144,157]. Именно связи ВА с ФЭ придается роль в подавлении активности протеина С у больных АФС, т.к. ФЭ является ФЛ, поддерживающим активацию протеина С тромбомодулин-тромбиновым комплексом, что было доказано в исследованиях по укорочению времени свертывания крови у больных с наличием ВА с использованием ФЭ-липосом [157]. A Hassell K.L. (1994) была выявлена выраженная корреляция между наличием антител к гексагональным ФЭ и низким уровнем свободного протеина S у ВИЧ-инфицированных мужчин [61].

Помимо отличия кофакторной зависимости АФА при инфекционной патологии и АФА при аутоиммунных заболеваниях также наблюдается отличие в их *функциональной активности*. Campbell и соавт. изучали влияние выделенных АКА у пациентов с АФС и сифилисом на активацию и агрегацию тромбоцитов [24]. Было обнаружено, что в присутствии низких концентраций активаторов

тромбоцитов (тромбин, АДФ или коллаген) повышенная агрегация тромбоцитов отмечалась в крови больных АФС, а не в крови больных сифилисом. В другом исследовании АФА при АФС, а не при сифилисе, ингибировали превращение протромбина в тромбин (протромбиназная активность) в реакции при использовании липосом, состоящих из ФС и ФХ [124].

При изучении *спектра АФА* на фоне инфекционных заболеваний наблюдается преобладание антител к отрицательно заряженным ФЛ (КЛ, ФС) по сравнению с нейтральными ФЛ (ФЭ, ФХ) всех трех представленных классов (IgG, IgM, IgA) [167]. Некоторые авторы подчеркивают роль именно IgM АКА в генезе развития тромбозов у больных различными инфекциями, активность которых не является кофакторозависимой [115,162]. Представляют интерес сообщения о том, что причиной невынашивания беременности у женщин с АФС при наличии инфекционной патологии являются антитела к ФС и ФЭ класса М, которые, обладая способностью к адгезии, способствуют слиянию клеток и превращению цитотрофобласта в синцитиотрофобласт [162]. В условиях эксперимента *in vitro* антифосфатидилсерины и антифосфатидилэтанолamines (но не АКА) ингибировали нормальное формирование синцития. Это приводило к потерям беременности в ранние сроки. Другие авторы придают значение лишь АКА класса G, считая их единственно возможно задействованными в генезе развития потери беременности у больных АФС [157].

4.4. Роль иммунной системы в генезе антифосфолипидного синдрома и синдроме потери плода

Роль *цитокинов* при развитии АФС может быть рассмотрена на примере акушерской патологии, характерной для антифосфолипидного синдрома. Для этих больных характерны привычное невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, внутриутробная гибель плода, задержка внутриутробного развития плода, тяжелый гестоз, и др. Среди женщин с АФС частота акушерской патологии составляет 80% [16, 91, 93, 95, 158]. По данным различных исследователей, без лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 90–95% женщин, имеющих АФА [6, 93, 94, 95, 134]. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности, но чаще в I триместре. Кроме того, течение беременности у больных АФС нередко осложняется тяжелой гипертензией, отслойкой плаценты, преждевременными родами, задержкой внутриутробного развития плода. Наиболее тяжелым проявлением АФС при беременности является HELLP-синдром (повышение печеночных ферментов в плазме крови, тромбоцитопения, переходящая слепота, нарушение тактильной чувствительности) [141]. В послеродовом периоде у больных АФС нередко развивается характерный симптомокомплекс, связанный с циркулирующими АФА, в виде плевропневмонии, кардиомиопатии и тромбозов различной локализации [94]. Патогенетической причиной развития всех акушерских осложнений при АФС являет-

ся плацентарная децидуальная васкулопатия, вызванная нарушением продукции простагличина, тромбозом и инфарктами плаценты и нарушением процесса имплантации.

Хорошо известно, что для нормальной имплантации и плацентации необходимо нормальное соотношение цитокинов в децидуальной оболочке. В ранние сроки беременности популяция лимфоцитов децидуальной оболочки представлена тремя основными классами клеток: CD56+ NK-клетками (80%), CD3+ Т-лимфоцитами (10%) и CD14+ макрофагами (10%) [79]. Эти клетки накапливаются в большом количестве в месте имплантации. Они играют важную роль в модулировании иммунного ответа матери по отношению к плаценте в направлении развития цитотоксического хелперного ответа 1 типа (Th1) или супрессивного и стимулирующего рост хелперного ответа 2 типа (Th2) [127].

Трофобласт привлекает в матку целое семейство *лимфоцитов*, которые сосредотачиваются в больших лимфоидных кластерах (БЛК) вблизи желез эндометрия и в виде внутриэпителиальных лимфоцитов (ВЭЛ) в эпителии желез и находятся в состоянии активации. Основной популяцией лимфоцитов децидуальной оболочки являются NK-клетки особого фенотипа – светлые CD56+CD16-CD3-. Они имеют характерный вид больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) [80]. Количество этих клеток особенно велико в период имплантации и в ранние сроки беременности. В функциональном плане они значительно отличаются от циркулирующих Т-лимфоцитов и NK-клеток периферической крови [34]. Другими распространенными клетками в БЛК являются определенные субпопуляции Т-лимфоцитов. Для развития иммунологической толерантности по отношению к плоду важно поддержание оптимального количества CD8+ Т-клеток и оптимального соотношения CD4+/CD8+ для синтеза необходимого набора цитокинов [51,72]. В норме количество CD8+ повышается, а CD4+/CD8+ снижается [9].

Трофобласт (островки клеток цитотрофобласта и вневорсинчатый трофобласт) в зоне контакта материнской крови с фетальными тканями экспрессирует *HLA-G*-антиген (неклассический антиген I класса) [12,83]. Он обеспечивает выживание трофобласта в организме матери, являясь протективной молекулой против цитотоксичности NK-клеток. HLA-G является молекулой адгезии для приходящих в матку CD3-8+56+БГЛ [136]. На БГЛ имеются 2 вида рецепторов: KIR (killer-inhibitor receptor) и KAR (killer-activator receptor), относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов [81]. Активация KAR-рецепторов может привести к отторжению трофобласта [81]. HLA-G распознаются *KIR-рецепторами* NK-клеток, и, таким образом, цитотоксическая реакция не включается. Кроме того, трофобласт экспрессирует низкоаффинные рецепторы для Th1-цитокинов, таких как ФНО- α , ИФН- γ , что снижает их цитотоксическое действие [71]. Следствием этого является преобладание не цитотоксического (Th1), а гуморального (Th2) ответа в месте имплантации. Также HLA-G-антиген обладает способностью связываться с CD8+-лимфоцитами с высокой степенью аффинности, что приводит их в состояние апоптоза [171]. Это необходимо для элиминации излишних цитотоксических Т-лимфоцитов, направленных против фетальных антигенов.

Запуск Th2-пути приводит к усилению продукции *ростовых факторов*, которые индуцируют пролиферацию и дифференцировку трофобласта, и увеличивают выработку прогестерона [73,154]. Последний в больших концентрациях стимулирует местную продукцию иммуномодулирующего белка *TJ6* и других плацентарных и маточных белков [126]. TJ6 постоянно присутствует на поверхности В-лимфоцитов женщин с нормально протекающей беременностью. Мембранная форма TJ6 (mTJ6), связываясь с децидуальными НК-клетками (CD56+16-) в месте имплантации, индуцирует апоптоз этих клеток [112].

Во время беременности в матке содержится большое количество макрофагов. Потеря регуляции их функции может отрицательно отразиться на течении беременности [79]. *Децидуальные макрофаги* экспрессируют на своей поверхности антигены HLA-D II класса гистосовместимости, что свидетельствует об их активации. Они также секретируют целый ряд цитокинов, способных влиять на рост и инвазию трофобласта и функцию лимфоцитов [70].

Таким образом, с наступлением беременности происходит активация иммунной системы матери в области формирующегося трофобласта, особенно НК-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов. Однако полуаллогенный плод не отторгается по причине включения широкого спектра механизмов, блокирующих цитолитические реакции активированных иммунокомпетентных клеток. Это происходит потому, что присутствующие на клетках трофобласта неклассические антигены гистосовместимости HLA-G способны подавлять цитотоксическую активность НК-клеток и вызывать апоптоз активированных Т-лимфоцитов-киллеров. При этом активация цитотоксического звена иммунитета необходима, т.к. эти клетки секретируют повышенное количество цитокинов, необходимых для пролиферации и инвазии трофобласта [27]. Это явление носит название *иммунотрофизма* (рис. 18).

Внедрение в организм матери инфекционных агентов в малых количествах не вызывает реакции лимфоцитов. Если же организм сталкивается с

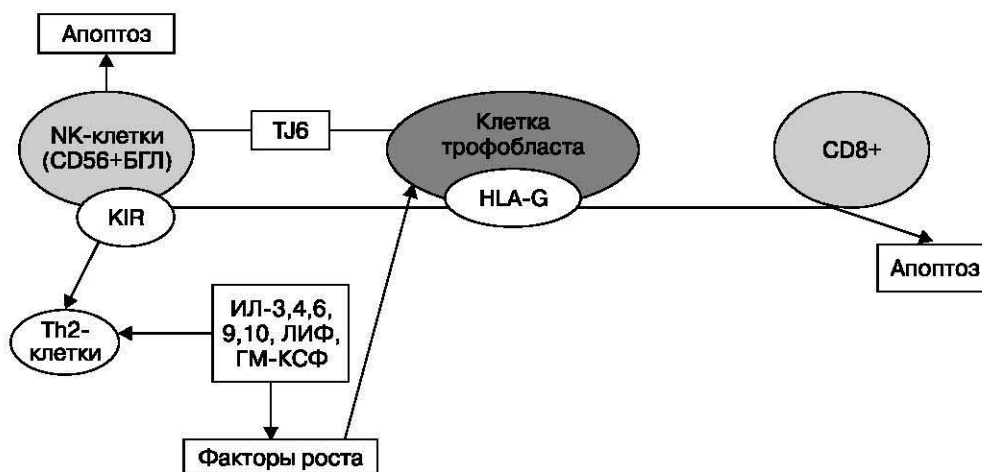


Рис. 18. Особенности местного иммунитета при нормальной беременности.

массивным вторжением микроорганизмов или длительным постоянным их воздействием (хронические инфекции), для противостояния которому необходима мобилизация всех его ресурсов, запускается механизм полноценной активации Т-лимфоцитов и неспецифического (врожденного) иммунитета. Такое явление Clark называет феноменом «молчаливого наблюдателя» («innocent bystander»), когда иммунная система матери находится в состоянии постоянной готовности включения Th1-пути в ответ на инфекционное воздействие, в результате которой судьба беременности отходит на второй план [33].

Под влиянием вирусов запускается активация *клеточных макрофагов* и усиливается синтез ими *ИЛ-12* [166]. Последний активирует НК-клетки, которые начинают синтезировать цитокины Th1-пути (ИФН- γ , ФНО, ИЛ-2, ИЛ-3). Эти цитокины способствуют превращению НК-клеток в ЛАК-клетки (lymphokine-activating killers), способные лизировать трофобласт. В свою очередь, ИФН- γ гиперстимулирует децидуальные макрофаги, которые начинают секретировать токсические уровни *оксида азота* и *ФНО- α* [166].

Цитокины Th1-пути напрямую вызывают апоптоз клеток трофобласта путем ингибирующего действия цитокинов ФНО- α и ИФН- γ на продукцию ростовых факторов (ГМ-КСФ) [66,164]. Кроме того, они усиливают выработку прокоагулянта *fg12* эндотелием, что способствует ускоренному превращению протромбина в тромбин [31]. Это вызывает активацию коагуляционных механизмов и образование тромбов в сосудах трофобласта [32]. Тромбин способствует повышенной выработке эндотелиоцитами *ИЛ-8*, который активирует *ПЯЛ*. Последние вызывают дальнейшее повреждение эндотелия. Повышенное количество цитокинов Th1-пути, в частности ИЛ-1 и ФНО, способствуют усилению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке, что вызывает сокращение матки и способствует самопроизвольному выкидышу [131].

Повреждение трофобласта вызывает снижение экспрессии *HLA-G* на его поверхности, что также способствует еще большему его повреждению вследствие активации не KIR-, а KAR-рецепторов НК-клеток при их взаимодействии и запуске цитотоксической реакции [150]. HLA-G плода не взаимодействует с CD3-8+56+ НК-клетками децидуальной оболочки, и Th2-иммунный ответ, обеспечивающий нормальное развитие беременности и выработку цитокинов, стимулирующих рост и дифференцировку трофобласта, не включается. Снижение экспрессии HLA-G вызывает уменьшение связывания с CD8+. Апоптоза CD8+-киллеров не происходит, и количество их увеличивается. Излишние цитотоксические Т-лимфоциты повреждают трофобласт.

Клоны цитотоксических активных клеток каскадно запускают специфический цитотоксический иммунный ответ против беременности и способствуют прерыванию настоящей и последующих беременностей в более ранние сроки в результате более агрессивной иммунной атаки [8]. Антифосфолипидные антитела и *антиДНК*–антитела, вырабатывающиеся в ответ на тканевую травму, еще более затрудняют моделирование и ремоделирование цитоскелета клеток матки и трофобласта в процессе плацентации и после окончания беременности. То есть, с ранних сроков ткань плодного яйца может восприниматься иммунной системой матери как измененная собственная ткань.

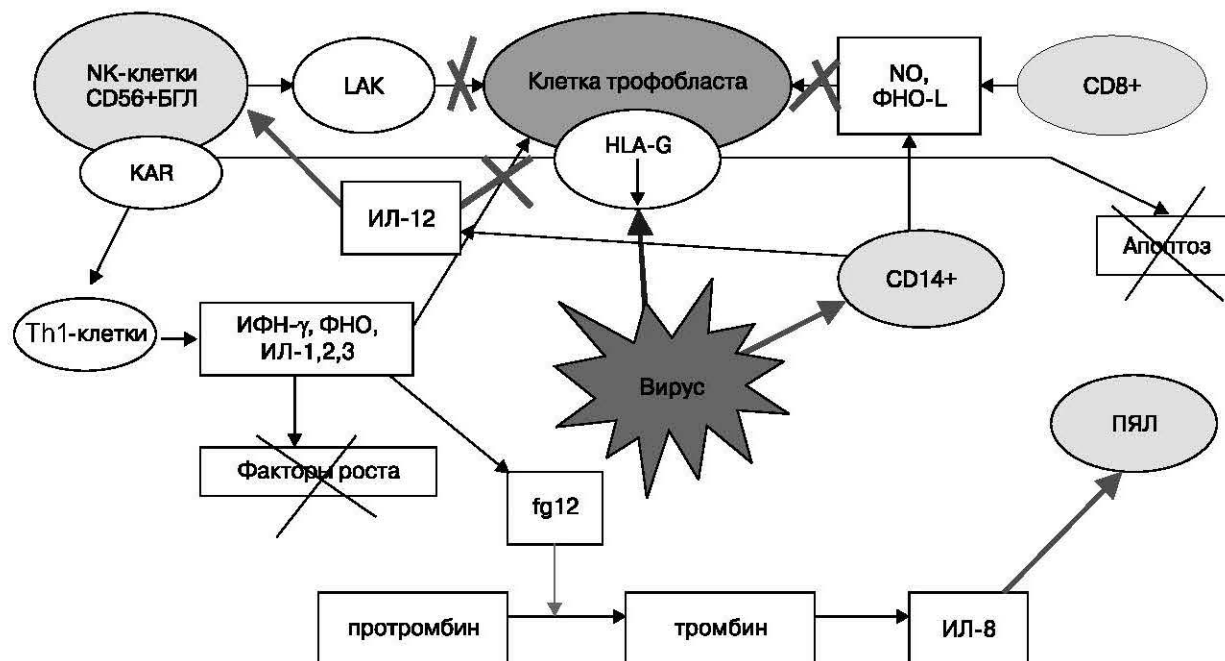


Рис. 19. Местный иммунитет при вирусной инфекции во время беременности.

Таким образом, при развитии острой или наличии хронической вирусной инфекции в организме беременной женщины происходит активация как местного, так и общего цитотоксического иммунитета. Повышенный синтез повреждающих цитокинов и снижение синтеза ростовых факторов способствует неправильной инвазии и повреждению трофобласта в ранние сроки беременности. Некоторые виды вирусов (ВПГ, ЦМВ) способны напрямую поражать трофобласт и эндотелий сосудов и вызывать усиление выработки протромбиназы и ИЛ-8, способствующих дальнейшему разрушению эндотелия [54]. Одновременно нарушаются защитные механизмы, препятствующие потере беременности: снижается экспрессия HLA-G трофобластом, секреция ростовых факторов и не происходит активации Th2-пути дифференцировки лимфоцитов (рис. 19).

В эксперименте на мышах секреция *цитокинов*: ИЛ-2, ИЛ-3 и ГМ-КСФ спленоцитами, являющихся факторами роста для развивающегося трофобласта, значительно снижалась при иммунизации мышей АКА [44]. При введении же мышам ИЛ-3 наблюдалось снижение резорбции эмбрионов и тяжесть тромбоцитопении. Таким образом, ИЛ-3 был признан эффективным в предотвращении потери беременности при АФС [163]. Именно поэтому аспирин эффективен при назначении в ранние сроки беременности у больных с АФС. Кроме его антитромбоксанового действия, препарат способен стимулировать синтез ИЛ-3 [45]. Аспирин ингибирует синтез циклооксигеназы в макрофагах, изменяет метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, что проявляется в гиперпродукции лейкотриенов. Лейкотриены, в свою очередь, способны стимулировать продукцию ИЛ-3. Однако следует учитывать, что при клинических исследованиях только низкие дозы аспирина способствовали увеличению уровня ИЛ-3, тогда как высокие дозы препарата, наоборот, не влияли на его уровень [45]. Интересным является также наблюдение, что антибиотик ципрофлоксацин (группа фторхинолонов) также способен оказывать влияние на различные иммунные реакции у людей и мышей [17,130]. Он увеличивает продукцию различных цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН- γ , ГМ-КСФ и ИЛ-3 на мРНК и белковом уровне [130]. При введении ципрофлоксацина беременным мышам с АФС отмечено снижение частоты потерь беременности и улучшение течения болезни.

Т-хелперы также играют важную роль при развитии АФС [39]. Blanc и соавт. показали, что экспериментальный первичный АФС может быть вызван у мышей при введении им культуры Т-лимфоцитов, взятых у интактных мышей, которые были иммунизированы АКА [17]. Эти Т-клетки могут иметь уникальные функции. Обнаружено, что Т-клетки, взятые у больных АФС, у больных СКВ без АФС и у здоровых доноров, не реагировали на введение нативной формы $\beta 2$ -ГПІ. Тем не менее, ослабленный $\beta 2$ -ГПІ вызывал их стимуляцию не только у пациентов с наличием анти- $\beta 2$ -ГПІ-антител, но и у части лиц с их отсутствием [1]. Agai и соавт. [1] провели тщательное изучение активности Т-хелперов среди $\beta 2$ -ГПІ-реактивных Т-лимфоцитов. Эта активность наблюдалась у Т-клонов, способных продуцировать ИЛ-6. Последний, в свою очередь, способен усиливать продукцию анти- $\beta 2$ -ГПІ-антител.

4.5. Патогенез тромбоза при инфекционно-обусловленном антифосфолипидном синдроме

Многие инфекции как острого так и латентного течения способны вызывать в организме развитие тромбофилического состояния вследствие непосредственного поражения эндотелия сосудов (герпесвирусы, ВИЧ, аденовирус, вирусы гепатитов В и С и др.), развитие антифосфолипидного синдрома (АФС) (ВИЧ, вирусы гепатитов В и С, герпесвирусы, вирус кори, энтеровирусы и др.) и/или иммунологических нарушений вследствие изменения синтеза цитокинов и активации *fg12* на эндотелии (рис. 20) [38].

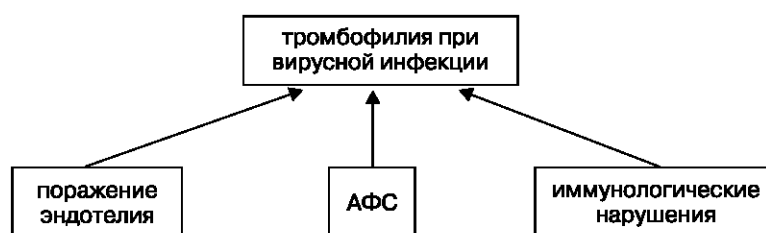


Рис. 20. Основные причины развития тромбофилии при вирусной инфекции.

В генезе тромбозов при АФС на фоне инфекции важную роль играет *активация эндотелиоцитов* под влиянием АФА и микробных частиц. Культивированные эндотелиальные клетки, инкубированные с АФА, экспрессируют повышенный уровень молекул адгезии [145]. Тромбогенные эффекты АФА опосредуются через внутриклеточную молекулу адгезии–I (intracellular cell adhesion molecule-I), сосудистую молекулу адгезии–I (vascular cell adhesion molecule) и Р-селектин.

Некоторые микробы (вирусы) и АФА могут повреждать естественную тромборезистентность эндотелиоцитов. Вирусы, являясь эндотелиотропными, непосредственно инфицируют эндотелий и способствуют развитию в нем воспалительной реакции, повышенной выработке цитокинов и формированию тромботических бляшек (рис. 21) [20, 40, 46, 77, 82, 113].

Происходит это следующим образом:

1) Ингибируются антикоагулянтные/антитромботические свойства сосудистого эндотелия под влиянием непосредственного действия вирусов, а также эффекторов воспаления (ФНО- α и др.), выделяемых при повреждении эндотелия АФА [38]. В норме эндотелиоциты синтезируют и экспрессируют на своей поверхности сложный комплекс гепаран-сульфат-протеогликан (ГСПГ), играющий важную роль в связывании и активации антитромбина-III, отвечающего за инактивацию нескольких факторов свертывания (тромбин и активированные факторы IX, X, XI и XII). Некоторые вирусы (например, герпесвирусы) уменьшают синтез и экспрессию ГСПГ эндотелием, а также снижают экспрессию эндотелиоцитами тромбомодулина, что ведет к

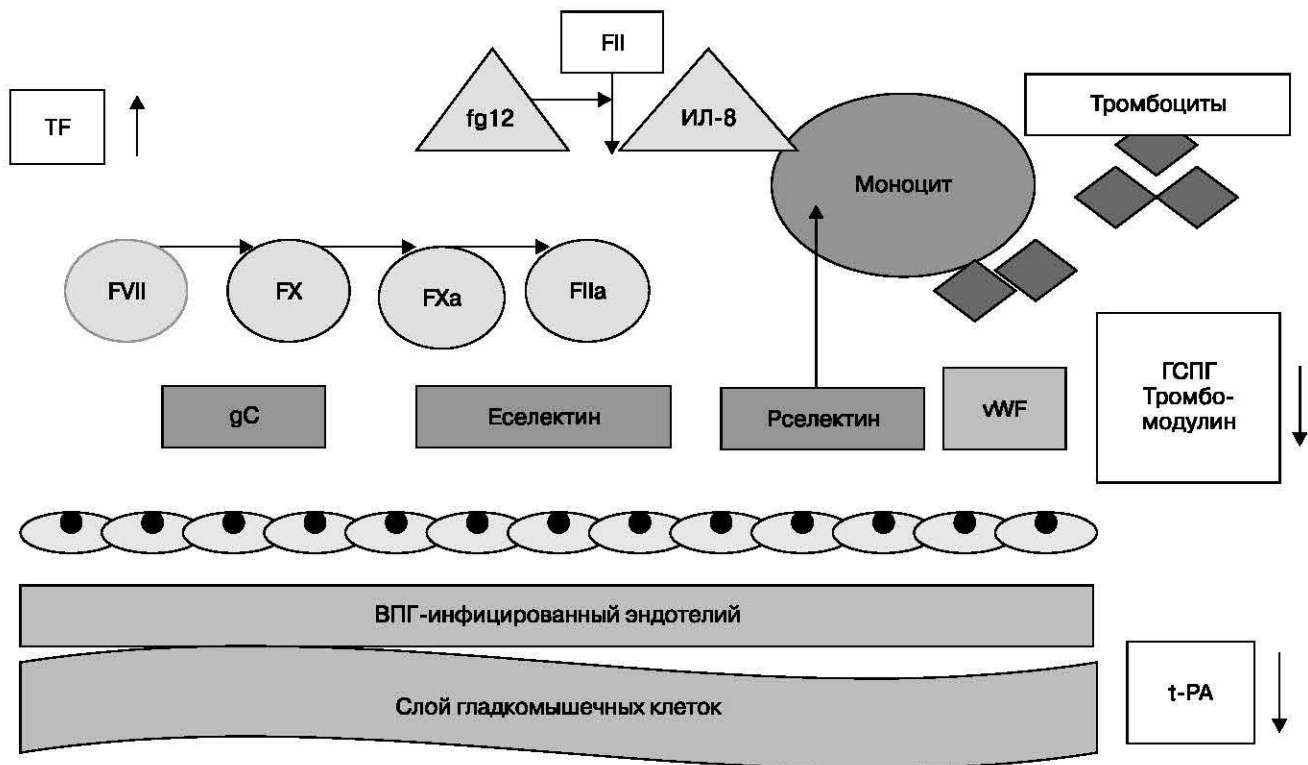


Рис. 21. Механизм развития прокоагулянтной активности эндотелия под влиянием вирусов.

уменьшению тромбомодулин-зависимой активации протеина С и способствует повышенному тромбинообразованию [20,113,152,160,161,170]. АФА IgG могут непосредственно связываться с протеинами С/С, используя их в качестве кофактора.

2) Вирусы и АФА способны индуцировать прокоагулянтные/протромботические свойства эндотелия путем изменения пространственной конфигурации фосфолипидов мембран, усиления экспрессии тканевого фактора (ТФ) на поверхности эндотелиоцитов [113, 160, 161] и усиления экспрессии протромбиназы (fg12) и ИЛ-8 пораженным эндотелием [31, 32]. Так, ВПГ-инфицированные эндотелиальные клетки в присутствии очищенного протромбина, факторов Va и Ха, продуцируют в 2–3 раза больше тромбина, чем неинфицированные эндотелиоциты [152]. Увеличение образования тромбина, в свою очередь, приводит к повышению агрегации тромбоцитов и снижению простаглантин-синтетической функции эндотелия. Имеется предположение о роли ВПГ в транзитном повышении экспрессии тканевого фактора на поверхности эндотелиоцитов, который в норме не синтезируется этими клетками, но может быть индуцирован эндотоксинами или цитокинами [113,152]. Так, в ВПГ-инфицированных клетках по сравнению с интактными его экспрессия повышается в 3–4 раза, причем она не зависит от активности вируса и в равной степени встречается и при наличии вирусов с нарушением репликации. Анти-β2-ГП-антитела IgM и поликлональные анти-β2-ГП-антитела также способны усиливать продукцию ТФ на белковом и мРНК-уровне в условиях эксперимента *in vitro*. Некоторые вирусы, например ЦМВ, способны запускать коагуляционный каскад на своей поверхности, т.к. содержат необходимые прокоагулянтные ФЛ в составе своих мембран [20,113].

3) Вирусные частицы и АФА способны нарушать экспрессию молекул адгезии (фактора Виллебранда, Р-селектина, Е-селектина), что приводит к увеличенному связыванию эндотелиоцитами различных клеток – эффекторов воспаления, которые путем секреции цитокинов приводят к «переключению» антикоагулянтных свойств эндотелия на прокоагулянтные [113,168]. Р-селектин является цитоплазматическим протеином, обнаруженным на мембранах тельца Вебел-Палада неделящихся эндотелиальных клеток. На фоне стимуляции тромбином, гистамином или белками системы комплемента эти тельца быстро транслоцируются, и их мембраны оказываются включенными в плазматические мембраны клеток, что проявляется их наружной экспрессией [113]. Помимо Р-селектина тельца Вебел-Палада также содержат в своем составе vWF. Повреждение клеток инфекционными агентами и АФА приводит к высвобождению этих факторов. Р-селектин является основным рецептором для моноцитов, а фактор Виллебранда способствует адгезии тромбоцитов. Основным рецептором для Х фактора на эндотелиальных и гладкомышечных клетках является клеточный протеазный рецептор (EPR-1- effector cell protease receptor). Прикрепление клеток-эффекторов воспаления и тромбоцитов к поверхности эндотелия приводит к высвобождению большого количества цитокинов и медиаторов воспаления этими клетками, что в дальнейшем поддерживает коагуляционный каскад.

4) Гликопротеины некоторых вирусов (например, gC и gE ВПГ) способны непосредственно осуществлять адгезию X фактора, гранулоцитов и абсорбировать на своей поверхности различные иммунные комплексы. ВПГ-инфицированные эндотелиоциты экспрессируют на своей поверхности Fc- и C3b-рецепторы. При этом вирусный гликопротеин E выполняет функцию Fc-Rp, а гликопротеин C действует как комплементарный C3bi-Rp. Антитела к ВПГ при этом выполняют функцию моста между gE (Fc-Rp) и гранулоцитами. А gC ВПГ образует комплекс с фактором X на поверхности инфицированной клетки, что приводит к активации этого фактора и синтезу тромбина, который, в свою очередь, играет значительную роль в нарушении экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов и способствует повышенному связыванию моноцитов.

5) Вирусы могут также снижать синтез тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа пораженным эндотелием [18].

6) Антитела к протромбину обнаруживаются примерно у 60% лиц с наличием АФА. Более 2/3 антипротромбиновых антител класса IgG обладают активностью БА [129]. Моноклональные и поликлональные IgG с антипротромбиновой активностью усиливают связывание протромбина с клетками эндотелия, увеличивают синтез тромбина на поверхности эндотелиоцитов и ускоряют время коагуляционных тестов [129].

7) Важной функцией эндотелия является его участие в регуляции сосудистого тонуса [29]. Эндотелий синтезирует ряд медиаторов, таких как простагландин I_2 (простаглицлин PGI_2) в качестве вазодилатора, и эндотелин и тромбоцит-активирующий фактор в качестве вазоконстрикторов. Вазоконстрикция усугубляет состояние тромбоза. Анти- $\beta 2$ -ГП-антитела *in vitro* усиливают экспрессию препроэндоthелина-1 [29].

Кроме герпесвирусов *in vitro* доказана роль и других инфекционных агентов, в частности некоторых энтеровирусов (Коксаки В4, полиовирус 1 типа), вирусов гепатита А и С [114], *Chlamydia pneumoniae*, аденовируса 7 типа, вирусов кори и свинки, вируса парагриппа 3 типа и эховируса 9 типа, риккетсий [113] и лептоспир [135] в генезе развития локальных тромбозов и атеросклероза. Несколько лучше других в литературе рассмотрен патогенетический механизм запуска тромботической васкулопатии и развития атеросклероза *Chlamydia pneumoniae* – возбудителя, способного к длительной персистенции, в том числе, в эндотелиоцитах. Во время персистенции хламидия экспрессирует большое количество протеина HSP60, индуцирующего секрецию ФНО- α и матриксных металлопротеиназ макрофагами [38], имеющими прямое отношение к развитию артериального воспаления и атеросклероза. А лептоспира способна вызывать повреждение эндотелия сосудов и способствовать при этом конформационной перестройке поверхностных ФЛ мембран [135].

Таким образом, развитие АФС у больных инфекционными, особенно вирусными, заболеваниями не вызывает сомнения. Способность микроорганизмов и продуцируемых под их влиянием цитокинов вызывать апоптоз клеток с возникновением на поврежденных мембранах очагов, богатых анионными ФЛ, обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием анти-

генных мишеней. При этом, если эту роль не выполняют наиболее распространенные из них ($\beta 2$ -ГП, протромбин или аннексин V), то ими вполне могут служить и другие белки, такие как протеин C, протеин S, тромбомодулин, фосфолипаза-A2 или кининоген. При этом больные могут иметь антитела как к одному, так и к нескольким белкам плазмы крови. Кроме того, при соприкосновении с экспрессированными ФС поврежденных мембран возможен непосредственный запуск внутрисосудистого свертывания без участия АФА. Способность вирусов вызывать изменение конформации некоторых ФЛ с ламеллярной на гексогональную обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным ФЛ без присутствия кофактора [107].

4.6. Антифосфолипидный синдром у беременных на примере герпетической инфекции

На базе кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова проведено изучение АФС у беременных с герпетической инфекцией.

Из 114 обследованных женщин с генитальным герпесом АФС развился у 47,4%. Всем им было проведено детальное обследование (табл. 34).

У всех больных в анамнезе отмечено:

- наличие в анамнезе одной и более потерь беременности в виде самопроизвольного выкидыша, неразвивающейся беременности, или внутриутробной гибели плода, а также беременностей, сопровождавшихся угрозой прерывания, фетоплацентарной недостаточностью и внутриутробной гипотрофией плода;
- наличие персистирующей герпетической инфекции;
- наличие выявленного АФС (ВА и/или АФА);
- отсутствие серьезных хронических экстрагенитальных заболеваний;
- отсутствие анатомических дефектов половых органов;
- отсутствие в большинстве случаев значимых для невынашивания беременности гинекологических заболеваний, а при их выявлении (гиперандрогения, дисфункция яичников) наличие проведенной адекватной терапии.

При изучении особенностей герпетической инфекции установлено, что АФС в 50–55% случаев развился на фоне длительной инфекции (более 3 лет), в 5,9% случаев – при непродолжительной инфекции (менее 1 года) и в 3–5% случаев – при бессимптомной инфекции. У больных с генитальным герпесом (ГГ) без АФС чаще определялось бессимптомное вирусоносительство (45,2% наблюдений) или инфекция продолжительностью менее 1 года (33,3%). На частоту развития АФС оказывала влияние тяжесть течения инфекционного процесса: при тяжелом течении АФС выявлен в 64,7%, при легком течении – в 8,8–10% случаев по сравнению с 16,7 и 57,1%, соответственно, в группе беременных без АФС. Кроме того, на частоту выявления АФС влияла проводимая в анамнезе вакциноterapia герпетической инфекции (65,8 и 21,4% при наличии и отсутствии АФС).

Форма генитального герпеса (типичная и атипичная) существенного влияния на развитие АФС у наблюдаемых больных не оказывала.

Были изучены особенности системы гемостаза у беременных с ГГ и АФС до назначения им противотромботической терапии. С ранних сроков выявлялась гиперактивность тромбоцитов, гиперкоагуляция крови, не соответствующая сроку беременности, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности с развитием начальных этапов синдрома внутрисосудистого свертывания с выявлением в большинстве случаев ранних маркеров тромбофилии (ТАТ и F1+2). Эти данные свидетельствуют о наличии глубоких нарушений гемостаза по сравнению с таковыми у здоровых беременных женщин (рис. 22).

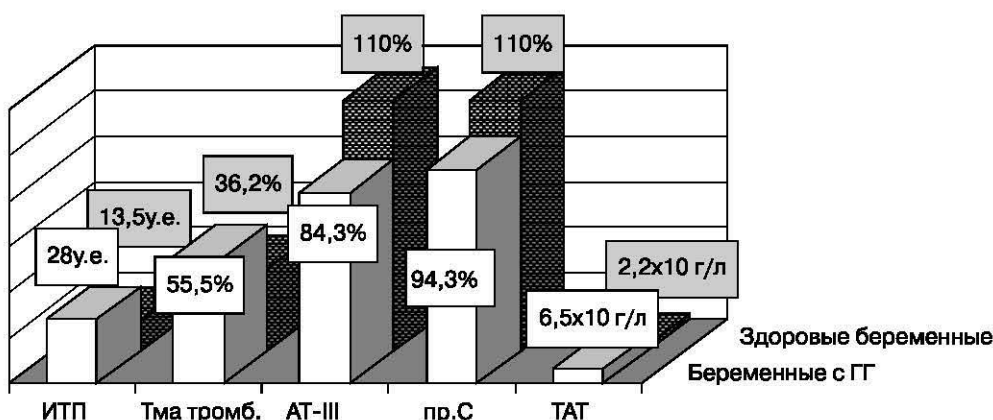


Рис. 22. Особенности системы гемостаза при генитальном герпесе и АФС в I триместре беременности по сравнению с соответствующими показателями у здоровых беременных женщин.

Полученные результаты послужили основанием для раннего назначения патогенетической терапии, даже при отсутствии каких-либо значимых изменений гемостаза, т.к. на фоне АФС гиперкоагуляция крови и развитие тромбофилии без адекватного лечения быстро прогрессируют с развитием беременности.

Особенностью течения ДВС-синдрома у больных с АФС является мозаичность микротромбоза внутренних органов. В условиях беременности наибольшему поражению подвергается развивающаяся плацента. Поэтому отсутствие явных клинических проявлений ДВС-синдрома в виде тромбоэмболических осложнений не исключает скрытой и постепенно развивающейся тромбофилии.

Во II триместре беременности без антикоагулянтной терапии отмечено нарастание гиперкоагуляции с увеличением ИТП до $39,2 \pm 1,97$ у.е., повышение T_{MA} тромбоцитов при стимуляции сильными индукторами до $65,2 \pm 3,15\%$, сопровождающееся появлением гиперфункциональных нетипичных агрегатограм в 100% наблюдений и достоверно значимым по сравнению с контрольной группой снижением общего количества тромбоцитов.

На фоне нарастания концентрации маркеров тромбофилии – продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) от $\{2-10\}$ до $\{10-40\} \times 10^{-3}$ г/л,

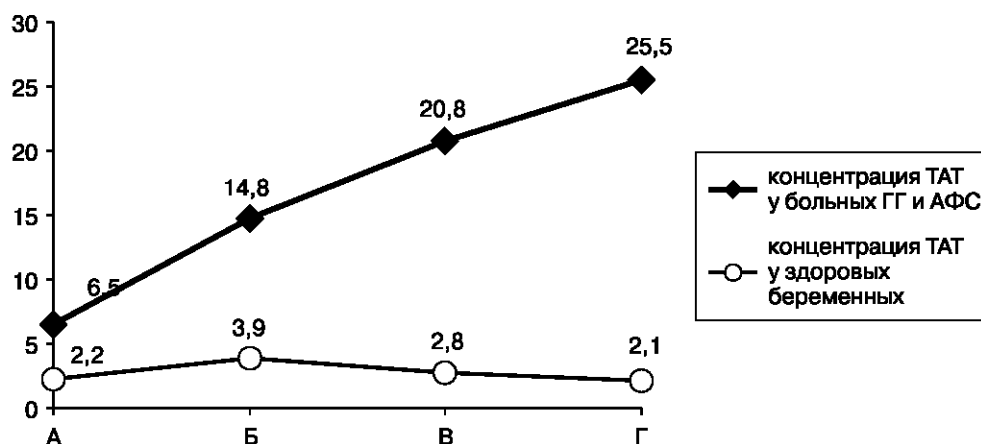


Рис. 23. Изменение концентрации ТАТ (1×10^6 г/л) в плазме крови у больных с генитальным герпесом и АФС с прогрессированием беременности и в послеродовом периоде без проведения антикоагулянтной терапии.

А – I триместр беременности, Б – II триместр беременности,
В – III триместр беременности, Г – 3–5 сутки после родов.

появления поздних фрагментов – D-димера в значении от $\{0,4–0,8\}$ до $\{0,8–1,6\}$ мг/л, выявлении ранних маркеров тромбофилии – ТАТ в концентрации $\{14,8 \pm 1,2\} \times 10^{-6}$ г/л и F1+2 в концентрации $\{1,54 \pm 0,04\}$ нмоль/л, эти изменения гемостаза были расценены, как начальные проявления тромбоцитопении потребления с повышением агрегационной способности тромбоцитов (рис. 23).

Поэтому к III триместру беременности практически у всех беременных, не получавших препараты гепарина, наблюдались признаки хронического ДВС-синдрома. Антикоагулянтный и фибринолитический потенциал крови у них постепенно снижался с прогрессированием беременности, с уменьшением активности АТ-III с $84,2 \pm 4,5$ до $66,5 \pm 4,05\%$, протеина С с $94,3 \pm 5,3\%$ в I триместре до $60,4 \pm 4,0\%$ в III триместре беременности (рис. 24).

Риск поражения плода или прерывания беременности в результате герпетической инфекции связан с изменениями, происходящими в плаценте при герпетическом ее поражении. В плаценте развивается некроз ворсин, появляются лейкоцитарные инфильтраты и крупные гистиоциты с распадающимися ядрами, обнаруживаются внутриядерные включения. Наблюдаются дистрофические изменения синцития, фиброз стромы и изменение сосудистой сети ворсин с утолщением стенок. Эти изменения характеризуются как продуктивно-некротический плацентит, что клинически выражается в хронической плацентарной недостаточности.

При УЗИ наблюдается утолщение, кальциноз и преждевременное старение плаценты, уменьшение количества околоплодных вод. При доплерометрии отмечается нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, изменение периферического сопротивления сосудов плаценты.

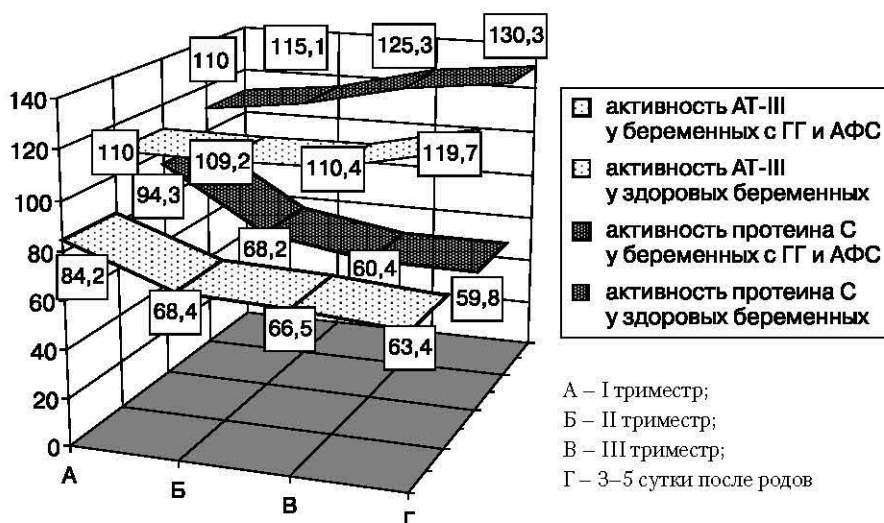


Рис. 24. Изменение активности АТ-III и протеина С с прогрессированием беременности и в послеродовом периоде у больных без проведения антикоагулянтной терапии.

Патологическое изменение плаценты приводит к изменению содержания плацентарных белков в крови матери, что также может быть ценным диагностическим критерием для выявления поражения плаценты при ВПГ-инфекции. У беременных с ВПГ-инфекцией наблюдается снижение трофобластического β -глобулина (ТБГ), $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности (АМГФ) и увеличение плацентарного α -макроглобулина-1 (ПАМГ-1) в сыворотке крови. Определение этих белков может быть использовано с целью раннего выявления внутриутробного страдания плода и прогноза течения беременности.

Распространению герпетической инфекции во время беременности способствуют определенные иммунные изменения в организме беременных женщин. Сама беременность вследствие своего иммуносупрессивного влияния (высокий уровень половых гормонов, угнетение клеточного иммунитета, наличие супрессивных факторов в плазме крови) может препятствовать естественной противовирусной резистентности. Согласно имеющимся данным литературы, посвященным течению герпетической инфекции у беременных, для женщин с рецидивирующим генитальным герпесом характерно снижение абсолютного содержания CD3+-лимфоцитов за счет значительного уменьшения CD4+-субпопуляции, а также снижение NK-клеток (CD16+) при нормальном уровне В-лимфоцитов (CD19+) (рис. 25). Подавление Т-системы иммунитета во время беременности имеет отчасти защитное действие для предотвращения отторжения плода. С этой же целью трофобластом плаценты вырабатываются местные иммунодепрессанты, и уменьшается количество антигенов гистосовместимости 1 и 2 классов.

Таким образом, большое значение для прогноза инфицирования плода имеет состояние специфического протективного иммунитета у беременной

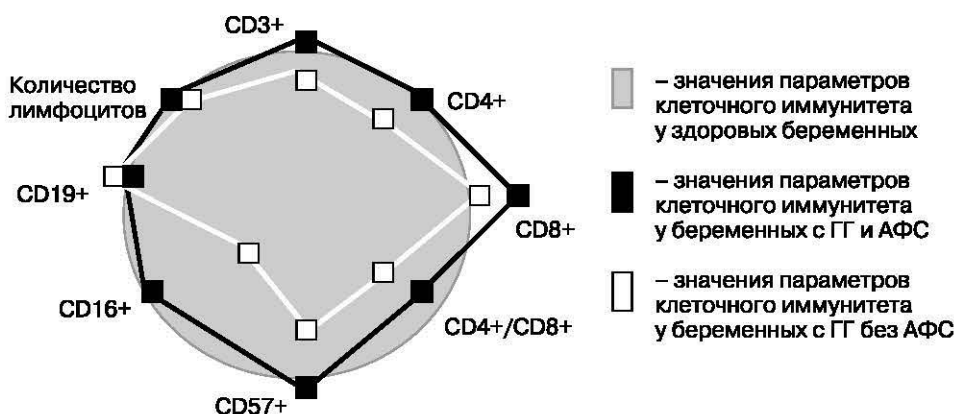


Рис. 25. Клеточное звено иммунной системы у беременных с генитальным герпесом и АФС до проведения патогенетической терапии АФС по сравнению с аналогичными показателями у здоровых беременных.

женщины, срока беременности и длительности контакта инфекции с плодом, а также степени повреждения физических (трофобласт плаценты) и функциональных (уровень и репертуар протективных антител) барьеров, которые имеют место при развитии аутоиммунных и тромбофилических осложнений беременности.

АФС у беременных с ГГ в еще большей степени осложняет течение беременности вследствие действия АФА на сосуды плаценты с развитием тромбозов и нарушением плацентарного кровотока, в связи с чем больные представляют группу двойного риска по невынашиванию беременности и перинатальным потерям.

Известно, что тромбоз и ишемия сосудов плаценты у беременных с наличием АФА начинается с ранних сроков беременности, поэтому лечение и профилактика плацентарной недостаточности должны проводиться с I триместра беременности. Риск акушерских осложнений при отсутствии терапии составляет приблизительно 90%.

Наряду с характерными и хорошо изученными изменениями в системе гемостаза у беременных с ГГ и АФС развиваются изменения в иммунной системе, отражающие как наличие герпетической инфекции, так и активного аутоиммунного процесса, изучение которых непосредственно обосновывает выбор вида терапии АФС. Дело в том, что для лечения АФС во время беременности используются стандартные схемы ведения, включающие назначение антикоагулянтов и антиагрегантов на фоне иммуносупрессивной глюкокортикоидной терапии. Но при наличии рецидивирующей вирусной инфекции, в условиях развивающегося иммунодефицита, назначение глюкокортикоидов противопоказано, т.к. приводит к усилению репликации ВПГ и, как следствие, к активации АФС. Поэтому препаратами выбора у беременных с ГГ и АФС являются антикоагулянты, позволяющие стабилизировать параметры гемостаза без отрицательного влияния на иммунную систему и препараты иммуноглобулина.

Положительное влияние на течение беременности у больных с вирусными инфекциями оказывают препараты *иммуноглобулина*. Его внутривенное введение снимает симптомы угрозы прерывания беременности, улучшает общее состояние больных [63]. Это связано со стимулирующим влиянием препарата на компенсаторно-приспособительные возможности плаценты в результате частичной нейтрализации цитопатогенной вирусной активности. Известно, что иммуноглобулин способен вызывать агглютинацию и преципитацию патогенных возбудителей, нейтрализовать токсины, усиливать фагоцитарную активность макрофагов [95]. Отсутствие терапии иммуноглобулином приводит к более развернутой морфологической картине поражения последа, что оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и состояние плода.

Положительное влияние внутривенного введения иммуноглобулина на течение беременности у больных с АФС, которое проявляется в улучшении параметров гемостазиограммы и снижении уровня АФА на длительный период времени, связано с содержащимися в препарате антиидиотипическими антителами, связывающими АФА, что ускоряет их выведение из организма [10,121,149]. По сходному механизму (идиотипическое-антиидиотипическое взаимодействие) изменяется функция Т- и В-лимфоцитов и их способность синтезировать антитела. Кроме того, препарат оказывает модулирующий эффект на продукцию цитокинов и активацию системы комплемента [49]. Таким образом, назначение в/в введения иммуноглобулина беременным с вирусными инфекциями и АФС является целесообразным, позволяя одновременно воздействовать как на вирус, так и на АФА.

Назначают иммуноглобулин в дозе 25 мл внутривенно капельно 3 раза через день на один курс. Побочные эффекты чрезвычайно редки. Не было зарегистрировано ни одного осложнения или тератогенного влияния на плод. У беременных побочные эффекты возникают в 1–5% случаев. К ним относятся боли за грудиной, тошнота, лихорадка, ознобы, приливы, головная боль и общее недомогание во время проведения инфузий. Противопоказаниями к проведению терапии являются предшествующие случаи анафилактических реакций на введение иммуноглобулина и избирательный дефицит IgA [30,149].

При исследовании системы гемостаза на фоне применения иммуноглобулина выявлено снижение коагуляции по данным ТЭГ (увеличение параметра $g+k$ на 9,9%, уменьшением МА на 8,4%, достоверно значимым уменьшением ИТП на 41%); уменьшение гиперагрегации тромбоцитов с различными индукторами. Отмечалась нормализация агрегатограмм при стимуляции аденозиндифосфатом (АДФ) 1×10^{-5} , адреналином и АДФ 1×10^{-7} и увеличение времени латентного периода при стимуляции коллагеном и арахидоновой кислотой. Важным явилось повышение активности антикоагулянтной и фибринолитической систем: увеличение активности АТ-III на 4,6%, протеина С – на 4,7% и уменьшение времени лизиса эуглобулинового сгустка на 8,4%, что на фоне снижения гиперкоагуляции крови привело к достоверно значимому уменьшению маркеров тромбофилии (ПДФ до 2×10^{-3} г/л, ТАТ – на 25,5%).

При исследовании иммунной системы непосредственно после проведения курсов терапии выявлена нормализация клеточного звена системы иммуните-

та. На фоне активного аутоиммунного процесса произошло снижение исходно повышенного содержания фракций CD3+, CD4+ и CD8+-лимфоцитов, что привело к нормализации иммунорегуляторного показателя до нормальных значений (рис. 26). Важным явилось увеличение популяции клеток – естественных киллеров. Их содержание увеличилось в среднем на 29,7%. Отмечена также нормализация количества клеток с цитотоксической активностью (CD57+) и увеличение количества В-лимфоцитов. После курса лечения иммуноглобулином произошло снижение частоты и тяжести рецидивов герпесвирусной инфекции у наблюдаемых больных.

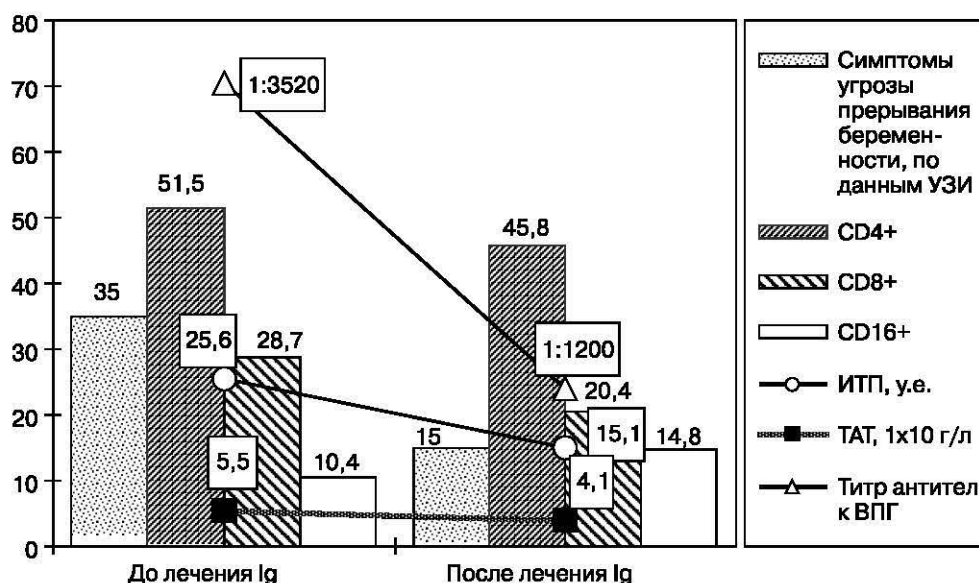


Рис. 26. Влияние в/в введения иммуноглобулина на состояние систем гемостаза, иммунитета и ФПК при герпесвирусной инфекции и АФС в I триместре беременности.

Контроль за состоянием системы гемостаза необходимо проводить с самых ранних сроков беременности. Общая интенсивность агрегации тромбоцитов (с АДФ, коллагеном, адреналином) не должна превышать 30–45%. При ее величине, превышающей 50%, показано применение *антиагрегантов*, чаще всего *аспирина*, в дозе 50–100 мг/сутки. Препарат угнетает активность циклооксигеназы, и тем самым подавляет синтез тромбоксана А2 и простациклина. При этом тромбоциты не способны ресинтезировать циклооксигеназу, а клетки эндотелия и трофобласта наоборот быстро восстанавливают синтез простациклина. В связи с этим при приеме малых доз аспирина преимущественно подавляется продукция тромбоксана при сохранении продукции простациклина. Аспирин является также мощным индуктором синтеза цитокинов (например, ИЛ-3), способствующих имплантации и развитию эмбриона.

Из антиагрегантов рекомендуется также использование *курантила* по 150–225 мг/сут. или *теоникола* по 0,1–0,7 мг 3 раза в сут. Дипиридамол (курантил)

ингибирует фосфодиэстеразу, метаболизирующую цАМФ; потенцирует антиагрегантную активность простагличина; блокирует поступление аденозина в клетки эндотелия, увеличивая его плазменную концентрацию. Аденозин, в свою очередь, ингибирует функцию тромбоцитов за счет стимуляции аденилатциклазы.

При наличии стойкой гиперагрегации, тромборезистентности к антиагрегантам рекомендуется вводить *реополизглюкин* внутривенно капельно по 400 мл курсами 3–5 раз.

Гиперкоагуляция в сочетании с признаками ДВС-синдрома является прямым показанием для назначения *гепаринотерапии* – главного метода терапии у беременных с АФС. Препараты гепарина отменяют перед родами (за 8–12 ч или с началом родовой деятельности) и возобновляют их прием в послеродовом периоде на протяжении 10–20 дней с оценкой состояния гемостаза на 3–5-е сутки после родов, затем 1 раз в 10 дней. Основной антикоагулянтный эффект гепарина обусловлен выраженной способностью связываться с АТ-III, изменяя его конфигурацию, и тем самым усиливать способность инактивировать тромбин, фактор Ха и фактор IXa. При АФС гепарин предотвращает развитие тромбоза и децидуальной васкулопатии, снижает способность АФА связываться с отрицательно заряженными ФЛ, связывает некоторые белки плазмы (витронектин, фибронектин, фибриноген) и белки, высвобождаемые из тромбоцитов (фактор 4, низкомолекулярная субъединица vWF) и эндотелия (высокомолекулярная единица vWF).

В настоящее время появилась возможность применения новых, более эффективных антикоагулянтов – *низкомолекулярных гепаринов*, практически лишенных побочных эффектов гепарина и обладающих большей по сравнению с нефракционированным гепарином противотромботической активностью.

Мы применяли фраксипарин (надропарин). Оценка его эффективности проводится по уровню ТАТ, F1+2, ПДФ и количеству D-димера, так как противотромботический эффект препарата достигается без гипокоагуляции в отличие от гепарина. Исчезновение или снижение уровня этих маркеров свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Контроль возможен 1 раз в 14 дней или реже. При необходимости проведения контроля доз наиболее точным методом является не определение АЧТВ (как при назначении гепарина), а анти-Ха активности.

Схема влияния НМГ на систему гемостаза представлена на рис. 27 [159]. При взаимодействии с АТ-III НМГ характеризуется выраженной активностью в отношении фактора Ха и слабой активностью в инактивации тромбина. Уровень анти-Ха/IIa у фраксипарина равен 3,2:1. Таким образом, НМГ не вызывают гипокоагуляции. НМГ способствует высвобождению ингибитора тканевого пути свертывания, т.е. воздействуют и на внешний путь свертывания крови, что обеспечивает 70% их активности. НМГ способствуют также активации фибринолиза путем высвобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена (t-РА), подавляют прокоагулянтную активность лейкоцитов, что значительно усиливает антикоагулянтное действие, а также оказывают ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов вследствие воздействия на эндотелий. Кроме того, НМГ практически не взаимодействуют с F4 тромбоцитов, что

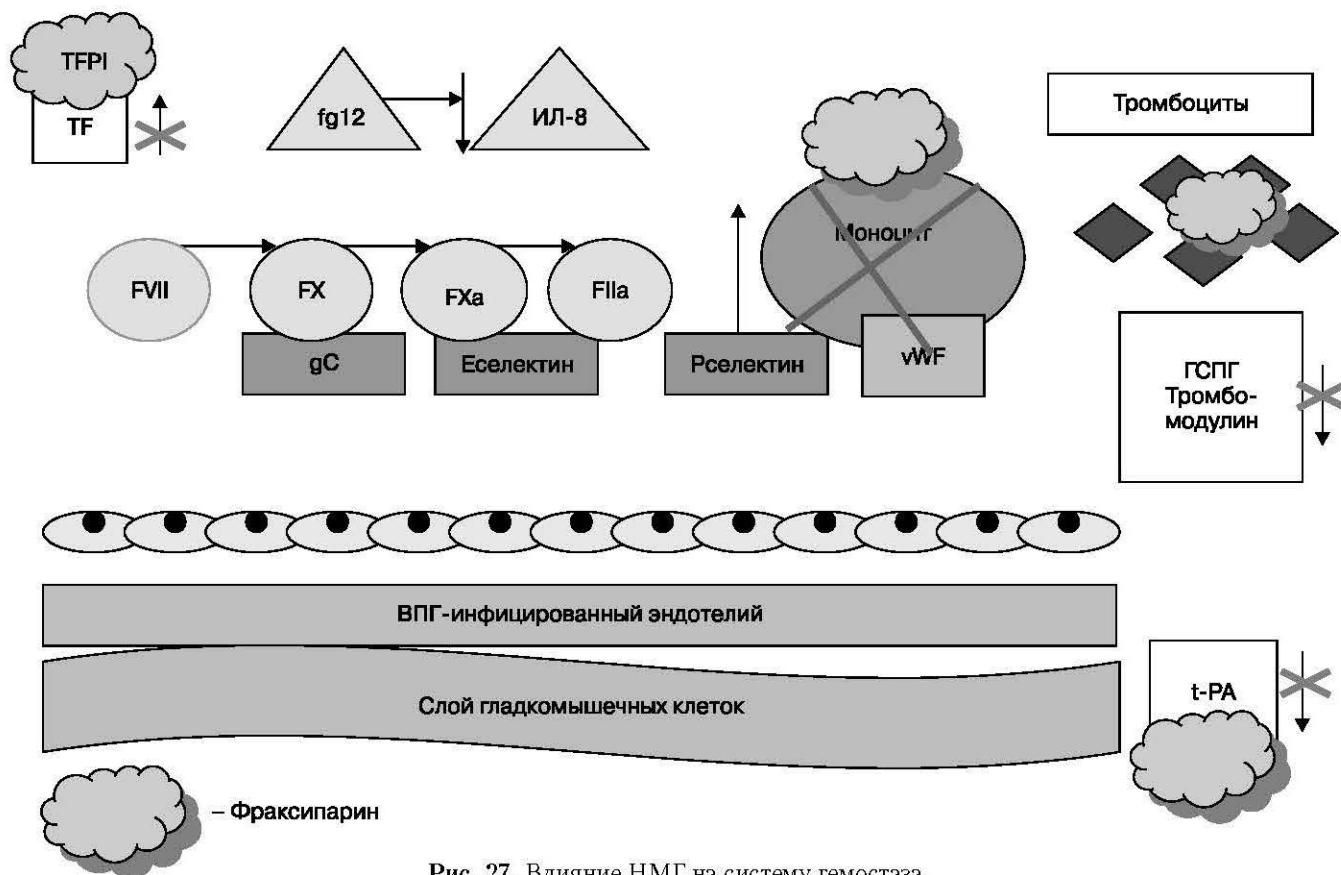


Рис. 27. Влияние НМГ на систему гемостаза.

объясняет низкую частоту иммунной тромбоцитопении – самого опасного осложнения гепаринотерапии. Меньшая связывающая способность НМГ с vWF объясняет более низкую частоту кровотечений, не обусловленных тромбоцитической тромбоцитопенией. НМГ меньше связываются с остеобластами, меньше активируют остеокласты и поэтому не вызывают развития остеопороза. Фраксипарин вводят 1 раз в сутки, доза его в 3 раза меньше, чем гепарина, поэтому нет опасности снижения уровня АТ-III, т.е. нет опасности рикошетной гиперкоагуляции вследствие быстрого удаления из циркуляции комплексов тромбин-антитромбин.

Противопоказаниями к применению фраксипарина являются повышенная чувствительность к препарату в виде аллергических реакций, тромбоцитопения с положительным тестом агрегации *in vitro* в присутствии фраксипарина, острый бактериальный эндокардит, кровоизлияние в головной мозг, органические заболевания с потенциальной возможностью развития кровотечения, прогрессирующая язва 12-перстной кишки. Не рекомендуется сочетание фраксипарина с аспирином и другими антиагрегантами, декстранами и непрямые антикоагулянтами вследствие потенцирования его действия.

Введение фраксипарина возможно на протяжении всей беременности или курсами по 10–14 дней несколько раз в триместр в зависимости от тяжести тромбофического процесса, параметров гемостазиограммы и клинических симптомов. Отменяют прием фраксипарина непосредственно перед родами с последующим возобновлением терапии в послеродовом периоде.

Мы применяли фраксипарин на протяжении беременности с оценкой параметров гемостаза, иммунитета и состояния фетоплацентарного комплекса до и после проведения терапии. Препарат назначали в профилактических дозах в зависимости от массы тела женщины: при массе до 50 кг – 0,3 мл; от 50 до 70 кг – 0,4 мл; более 70 кг – 0,6 мл. Его вводили 1 раз в сутки подкожно в околопупочную область курсами по 10–14 инъекцией 1–3 раза в триместр в зависимости от степени выраженности тромбофилии и ФПН у беременной. Частота развития осложнений и успешное течение беременности напрямую зависели от срока начала применения фраксипарина.

Изменения в системе гемостаза у беременных с ГГ и АФС без назначения антикоагулянтной терапии прогрессировали с течением беременности и соответствовали хронической форме ДВС-синдрома на фоне снижения антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови. По сравнению с этим при назначении фраксипарина с ранних сроков беременности выше описанные патологические изменения гемостаза не развивались вообще, а при назначении в более поздние сроки (с конца I триместра) не прогрессировали на фоне введения препарата. Данные исследования гемостаза свидетельствуют о 100% эффективности применения НМГ в купировании патологической активации и тромбофического состояния крови у беременных с ГГ и АФС (рис. 28). У всех больных наблюдалось исчезновение маркеров тромбофилии, увеличение активности АТ-III на 9,1%, протеина С – на 11,5%, укорочение времени лизиса эритроцитарного сгустка на 9% в III триместре по сравнению с I триместром беременности.

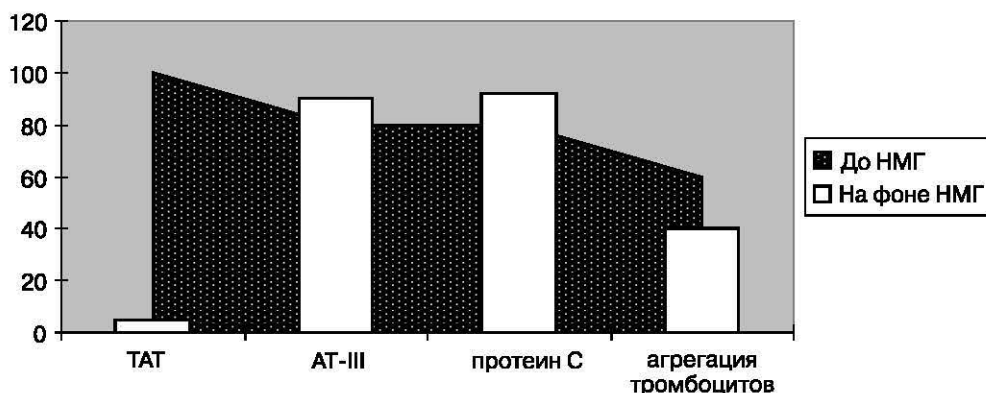


Рис. 28. Сравнительные показатели системы гемостаза до и на фоне применения НМГ у больных герпесвирусной инфекцией и АФС.

На фоне введения НМГ, не оказывающего непосредственного влияния на параметры иммунитета, наблюдалась постепенная нормализация повышенного содержания Т-хелперов, Т-супрессоров и клеток с цитотоксической активностью. В течение беременности уровень CD4+-клеток снизился на 10,9%, CD8+-клеток – на 8,1%, CD57+-клеток – на 3,7% (рис. 29). В условиях сопутствующей герпетической инфекции, для которой характерно подавление естественных киллеров, и, как следствие, бесконтрольной репликации ВПГ, НМГ, улучшая сосудистый кровоток и, тем самым снижая застойные процессы в тканях организма, способствовал подавлению размножения и распространения вируса и косвенно влиял на состояние иммунной системы при герпетической инфекции. Более раннее начало применения НМГ было максимально эффективным в нормализации параметров системы иммунитета у больных всех групп. Наоборот, более позднее применение НМГ приводило к нормализации иммунной системы соответственно в более поздние сроки беременности.

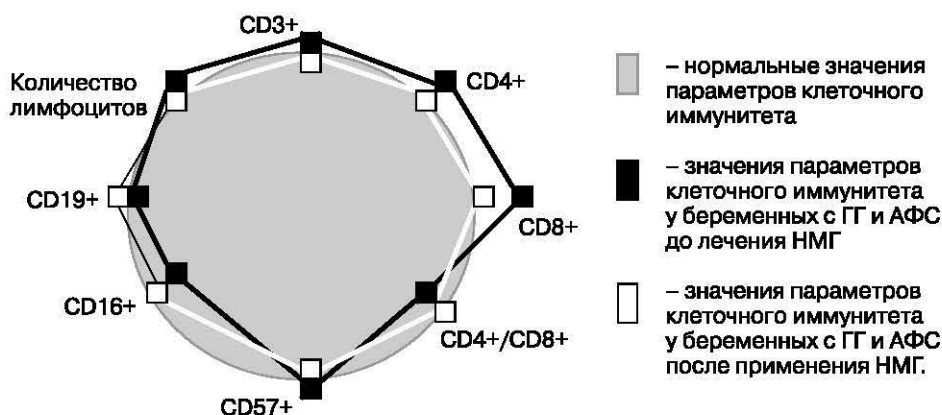


Рис. 29. Влияние НМГ на состояние клеточного состава системы иммунитета у беременных с герпесвирусной инфекцией и АФС.

После каждого введения препарата наблюдалось значительное улучшение состояния ФПК в виде снижения патологических изменений в плаценте и нормализации развития плода, что было подтверждено данными УЗИ, доплерометрического исследования и КТГ плода. Так, во II триместре после курса НМГ отмечалось уменьшение частоты нарушений ФПК на 27,2%, в III триместре – на 22,8%, а также снижение тяжести нарушений ФПК до легких степеней, которые после введения НМГ выявляются в 100% наблюдений. Состояние плода улучшалось в 2,7 раза.

Ведение родов и послеродового периода у больных ГГ и АФС сводится к следующему:

1. Обязательное исследование гемостаза накануне родов и на 2–3-е сутки после родов с целью раннего выявления тромбофилии и ДВС-синдрома.

2. Назначение гепаринотерапии в профилактических дозах всем родильницам с ГГ и АФС даже на фоне умеренных или незначительных изменений гемостаза и в лечебных дозах родильницам с развитием тромбофилии, ДВС-синдрома или тромбозов различной локализации как минимум в течение 10–14 дней послеродового периода.

Таким образом, беременные с рецидивирующей герпетической инфекцией имеют высокий риск развития антифосфолипидного синдрома, приводящего к развитию ДВС-синдрома, тромбоэмболическим осложнениям и невынашиванию беременности. При пролонгировании беременности у больных АФС герпетическая инфекция протекает тяжело вследствие создания оптимальных условий для репликации вируса и трансплацентарной трансмиссии (застойно-тромботических изменений в плаценте). Поэтому главным при ведении больных становится своевременное начало терапии, направленной на устранение тромбофилического изменения крови. Препаратами выбора при этом являются низкомолекулярные гепарины, благодаря которым сегодня стало возможным сохранение беременности и рождение здоровых детей без признаков ВПГ-инфекции у 100% больных, получающих его во время беременности. Хорошие результаты получены и при внутривенном введении иммуноглобулина, обладающего супрессивным действием как в отношении вирусной инфекции, так и антифосфолипидных антител.

Список литературы

1. Arai T, Yoshida K, et al. Autoreactive CD4+ T-cell clones to b2-GP-I in patients with APS: preferential recognition of the major phospholipid-binding site. *Blood* 2001; 98:1889–1896.
2. Aberg H, Nilsson IM. Recurrent thrombosis in a young woman with a circulating anticoagulant directed against factors XI and XII. *Acta Med Scand* 1972; 192:419–425.
3. Abuaf N. Autoantibodies to phospholipids and to the coagulation proteins in AIDS. *Thromb Haemost* 1997; 77(5): 856–61.
4. Adams MJ, Donohoe S, Mackie IJ, Machin SJ. Antitissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary APS. *Br J Haematol* 2001; 114(2):375–379.
5. Amengual O, Atsumi T, et al. Antibodies against oxidized LDLP in APS. *Br J Rheumatol* 1997; 36:964–968.
6. Annunziato PW, Gershon A. HSV infection. *Pediatr in Review* 1996; 17(12):415–424.
7. 21Acha-Orbea H. Bacterial and viral roles in autoimmunity? *Ann.Rheum.Dis.* 1993;52;6–16.

8. Arechavaleta-Velasco F, Koi H, Strauss JF 3rd, Parry S. Viral infection of the trophoblast: time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation. *J Reprod Immunol* 2002; 55 (1–2):113–121.
9. Armstrong, ed. *Infectious diseases*, 1st ed. Copyright Mos by, Inc; 2000; 2.54.3–4.
10. Arnout J, Spitz B, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment of a pregnant patient with APL syndrome: immunological changes associated with a successful outcome. *Thromb Haemost* 1994; 71:741–747.
11. Arvieux J, Roussel B, Ponard D, Colomb MG. IgG2 subclass restriction of anti β 2-glycoprotein I antibodies in autoimmune patients. *Clin Exp Immunol* 1994; 95:310–315.
12. Asherson RA, Doherty DG, Vergani D, et al. Major histocompatibility complex associations with primary APL syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35:124–125.
13. Barak V, Shoenfeld Y. «Cytokines in autoimmunity» P. 313–323. In Shoenfeld Y (ed.) «The decade of autoimmunity». Elsevier, Amsterdam, 1999.
14. Баркаган З.С., Сердюк Г.В. и др. *Терапевтический архив*, 1989;5:124–128.
15. Bevers EM, Galli M, Barbui T, et al. LA IgGs are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66:629–632.
16. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25(3):333–350.
17. Blank M, George J, Fishman P, et al. Ciprofloxacin immunomodulation of experimental APS associated with elevation of IL-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression. *Arthritis and Rheumatism* 1998; 41:224–232.
18. Bok RA. HSV decreases endothelial cell plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost* 1993; 69(3):253–8.
19. Borrell M, Sala N, et al. Immunoglobulin fractions isolated from patients with APA prevent the inactivation of factor Va by activated protein C on human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1992; 68:268–272.
20. Bruggeman C. CMV is involved in vascular pathology. *Am Heart J* 1999; 138(5):473–475.
21. Cailleux N. Are antiphospholipid antibodies thrombogenic in the course of human immunodeficiency virus infection? *J mal Vasc* 1999; 24(1):53–6.
22. Calder VL, Lightman SL. Experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) versus experimental allergic encephalomyelitis (EAE): A comparison of T-cell-mediated mechanisms. *Clin Exp Immunol* 1992; 89:165–169.
23. Campbell IL, Cutri A, et al. Intercellular adhesion molecule-1 expression is induced on isolated human endocrine islet cells by cytokines but not by reovirus infection. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1989;4282–4286.
24. Campbell AL, Pierangeli SS, Wellhausen S, Harris EN. Comparison of the effects of ACA from patients with the APS and with syphilis on platelet aggregation. *Thromb Haemost* 1995; 73:529–534.
25. Castle SP, et al. Chronic herpes gestations and APL antibody syndrome successfully treated with cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(2):333–336.
26. Catteau B, Delaporte E, et al. Mycoplasma infection with Stevens-Johnson syndrome and APA: apropos of 2 cases. *Rev Med Interne* 1995; 16:10–14.
27. Chaouat G, Imakawa K, King A, et al. Early embryo development, uterus preparation and role of cytokines in implantation and labour. *Lyon*, 1994; 67–115.
28. Chaumentin G, Zenone T, et al. Malignant boutonneuse fever and polymyalgia rheumatica: a coincidental association? *Infection* 1997; 25:320–322.
29. Cines DB, Pollak ES, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527–3561.
30. Clark AL, Gall SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Am J Obst Gynec* 1997; 176(1):241–250.

31. Clark DA, Chaouat G, Arck PC, et al. Cytokine-dependent abortion in CBAXDBA/2 mice is mediated by the procoagulant fg12 prothrombinase. *J Immunol* 1998; 160:545–549.
32. Clark DA, Ding JW, Chaouat G, et al. The emerging role of immunoregulation of fibrinogen-related procoagulant fg12 in the success of spontaneous abortion of early pregnancy in mice and humans. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42:37–43.
33. Clark DA, Arck PC, Chaouat G. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level. *Am J Immunol* 1999; 41:5–22.
34. Clark DA, Yu G, Levy GA, Gorczynski RM. Procoagulants in fetus rejection: the role of the OX-2 (CD200) tolerance signal. *Seminars in Immunology* 2001; Vol.13;4:255–263.
35. Colaco CB, Mackie IJ, Irving W, et al. ACL antibodies in viral infection [letter]. *Lancet* 1989; 1:622.
36. De Larranaga GF. Different types of aPL in AIDS: a comparison with syphilis and the APS. *Thromb Res* 1999; 96(1): 19–25.
37. Di Rosa F. Persisting viruses and chronic inflammation: understanding their relation to autoimmunity. *Immunol Rev* 1998; 164: 17–27.
38. Долгушина НВ. Макацария АД. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. Москва. 2004.
39. Ehrenfeld M, Amital H, Shoenfeld Y. «Cytokines, Th1/Th2 and adhesion molecules in the APS» P. 107–110. In Asherson RA, Cervera R, Piette J.-C., Shoenfeld Y. (ed.) «The APS II: Autoimmune thrombosis». Elsevier Science, 2002.
40. Eidelberg D. Thrombotic cerebral vasculopathy associated with herpes zoster. *Ann Neurol* 1986; 19(1):7–14.
41. Eidlin DN, et al. Clumping factor B (ClfB), a new surface-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. *Molecular Microbiology* 1998; 30:245–257.
42. Fiallo P, Ninzi. B2-GP-I-dependent ACA as a risk factor for reactions in borderline leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998; 66:387–388.
43. Fingerth J, Weis J, et al. Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:4510–4515.
44. Fishman P, Bakimer R, Blank M, et al. The putative role of cytokines in the induction of primary APS in mice. *Clin Exp Immunol* 1992; 90:266–270.
45. Fishman P, Falach-Vaknin E, et al. Aspirin modulates IL-3 production: additional explanation for the preventive effects of aspirin in APS. *J Rheumatol* 1995; 22:1086–1090.
46. Friedman HM. Virus infection of endothelial cells. *J Infect Dis* 1981; 143(2):266–73.
47. Fujinami R.S. Molecular mimicry. In *Autoimmune Diseases 3 Edition* (edited by Rose NR, Mackay IR). Academic Press 1998:141–147.
48. Galli M, et al. ACL antibodies directed not to CL but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335:1544–1547.
49. Galli M, Cortelazzo S, Barbui T. In vivo efficacy of intravenous gammaglobulins in patients with LA is not mediated by an anti-idiotypic mechanism. *Am J Haematol* 1991; 38:184–188.
50. Galvez J, Martin I, Medino D, Pujol E. Thrombophlebitis in a patient with acute Q fever and ACA. *Med Clin (Barc)* 1997; 108:396–397.
51. Geiselsart A, Dietl J, et al. Comparative analysis of the immunophenotypes of decidual and peripheral blood large granular lymphocytes and T-cells during early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33:315.
52. Gharavi AE. Origin of aPL: induction of aPL by viral peptides. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2: S52–4.
53. Gharavi AE, Pierangeli SS. «Infections and APS» P. 135–140. In «Hughes Syndrome».
54. Gonic B, Loo LS, West S, et al. NK-cell cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity to HSV-infected cells in human pregnancy. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 13:23.
55. Gonzalez C. Antiphosphatidylserine antibodies in patients with autoimmune diseases and HIV-infected patients. *J Clin Lab Anal* 1999; 13(2):59–64.

56. Г.Л. Громыко. Роль антифосфолипидного синдрома в развитии акушерских осложнений. Проблемы репродукции, 1997;4:13–17.
57. Guerin J, Sim RB, Feighery C, Jackson J. Antibody recognition of complement regulatory proteins factor H, CR1 and C4Bp in APS patients. *Lupus* 1998; 7:S180(abstract).
58. Guerin J, et al. Antibodies to prothrombin in APS and inflammatory disorders. *Br J Haematol* 1998; 102(4):896–902.
59. Harris EN, Gharavi AE, et al. ACA: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE. *Lancet* 1983;ii:1211–1214.
60. Harrison LC, McColl GJ. Infection and autoimmune disease. In *Autoimmune Diseases* 3 Edition (edited by Rose NR, Mackay IR). Academic Press 1998:127–137.
61. Hassell KL. Correlation of antiphospholipid antibodies and protein S deficiency with thrombosis in HIV-infected men. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5(4):455–62.
62. Hasunuma Y, Matsuura E, et al. Involvement of β 2-glycoprotein-I and ACA in oxidatively modified LDLP uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:569–573.
63. Хахалин Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций. В книге *Неизвестная эпидемия. Герпес*. изд. Фармаграфикс, 1997. Смоленск.
64. Hayem G, Kassis N, et al. SLE-associated catastrophic APS occurring after typhoid fever. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42 (5).
65. Herrath MG, Oldstone MBA. Virus-induced autoimmune disease. *Current Opinion in Immunol* 1996; 8: 878–85.
66. Hill JA, Anderson DJ, Polgar K. T-helper 1-type cellular immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortions. *J Am Med Assoc* 1995;273:1933–1958.
67. Hojnik M, et al. Anticardiolipin antibodies in infections are heterogenous in their dependency on beta 2-glycoprotein I: analysis of anticardiolipin antibodies in leprosy. *Lupus* 1994; 3(6):515–21.
68. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002.
69. Horwits MS. Viruses, host responses, and autoimmunity. *Immunol Rev* 1999; 169: 241–53.
70. Hunt JS, Robertson SA. Uterine macrophages and environmental programming for pregnancy success. *J Reprod Immunol* 1996; 32:1.
71. Johnson PM, Deniz G, et al. Functional properties of cloned CD3-decidual leucocytes and low-affinity cytokine receptor expression on human trophoblast. In: *Reproductive Immunology*. NY, Raven Press, 1993:141.
72. Johnstone FD, Thong KJ, Bird AG, Whitelaw J. Lymphocyte subpopulations in early human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83:941–946.
73. Jokhi PP, King A, Loke YW. Production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by human trophoblast cells and by decidual large granular lymphocytes. *Human Reprod* 1994; 9:1660.
74. Jones DW, Mackie IJ, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII and recurrent fetal loss in patients with the APS. *Br J Haematol* 2001; 113:550–552.
75. Kammer AR. Molecular mimicry of human cytochrome P450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T cell recognition. *J Exp Med* 1999; 190(2): 169–76.
76. Kaufmann SHE. Heat shock proteins and autoimmunity: A critical appraisal. *Arch Allergy Immunol* 1994; 103:317–322.
77. Kelly M. Disseminated thrombosis in HIV infection. *Annu Conf Australas Soc HIV Med* 1994; 6:215.
78. Keying M, Simantov R, Jing-Chuan Z. High affinity binding of b2-glycoprotein-I to human endothelial cells is mediated by annexin II. *J Biol Chem* 2000; 20:15541–15548.
79. King A, Gardner L, Loke YW. Human decidual leukocytes do not proliferate in response to either extravillous trophoblast or allogenic peripheral blood lymphocytes. *J Reprod Immunol* 1996; 30:67.

80. King A, Burrows T, Loke YW. Human uterine natural killer cells. *Nat Immun* 1996; 15:41.
81. King A, Hiby SE, Verma S, et al. Uterine NK-cells and trophoblast HLA class I molecules. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37:459.
82. Kol A, Libby P. Molecular mediators of arterial inflammation: a role for microbial products? *Am Heart J* 1999; 138(5):450–452.
83. Kovats S, Main EK, Librach C, et al. A class I antigen, HLA-G is expressed on human trophoblast. *Science* 1990;248:220–223.
84. Labarca JA. APS associated with CMV-infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24(2):197–200.
85. Lansdteiner K, Muller R, Potzl O. Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. *Wein Klin Wochenschr* 1907;20:565–569.
86. Lassmann H, Zimprich F, Rossler K, Vass K. Information in the nervous system. Basic mechanisms and immunological concepts. *Rev Neurol Paris* 1991; 147:763–781.
87. Lauer B, Patberg K, et al. Autoantibodies against human ventricular myosin in sera of patients with acute and chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 50:148–150.
88. Laurell AB, Nilsson IM. Hypergammaglobulinemia and biological false positive Wassermann reaction: a study of two cases. *J Lab Clin Med* 1957; 49:694–707.
89. Lee SL, Saunders M. A disorder of blood coagulation in SLE. *J Clin Invest* 1955; 34:1814–1822.
90. Levi M, ten Cate H, van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S220–224.
91. Lockwood CJ, Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of APL antibodies. *Obst Gynec Surg* 1994; 49:432–441.
92. Loizou S, et al. Similarities of specificity and cofactor dependence in serum aPL from patients with human parvovirus B19 infection and from those with SLE. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 103–8.
93. Lubbe WF, Liggins GC. Role of LA and autoimmunity in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 2:181–190.
94. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у беременных с потерями плода в анамнезе. *Ак.гиг.*,1999;1:13–17.
95. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., Долгушина Н.В. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Москва, 2000.
96. Макацария АД, Долгушина НВ. Герпетическая инфекция, АФС и синдром потери плода. Москва, 2004; 26.
97. Mackworth-Young CG, Harris EN, et al. ACA in Lyme disease. *Arthritis Rheum* 1988;31:1052–1057.
98. McMurray RW. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum Dis Clinics of N Am* 1998; 24(2):353–368.
99. McNeil HP, Simpson RJ, et al. APL antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta-2-glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4120–4124.
100. Malia RG, Kitchen S. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by APL antibodies. *Br J Haematol* 1990; 76:101–107.
101. Manns MP. Hepatotropic viruses and autoimmunity 1997. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 1: 7–10.
102. Manns MP. Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl 2: 42–7.
103. Л.А. Марченко. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение). Дисс. на соиск. уч.ст.докт.мед.наук,1997. Москва.
104. Marzi M, Vigano A, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106:127–133.
105. Meroni PL, Raschi E, et al. «Antiphospholipid/Endothelial cell interaction in the pathogenesis of the APS» P. 79–85. In Asherson RA, Cervera R, Piette J.-C., Shoenfeld Y. (ed.) «The APS II: Autoimmune thrombosis». Elsevier Science, 2002.

106. Moore JE, Mohr CF. Biologically false-positive test for syphilis: type, incidence, and cause. *JAMA* 1952; 150:467–473.
107. Nahass GT. APL antibodies and APL antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(2):149–161.
108. Насонов Е.Л. АФС: клиническая и иммунологическая характеристика. *Клин. - мед.*, 1989; 1:5–13.
109. Насонов Е.Л. АФС: диагностика, клиника, лечение. *Русс.мед.журнал*, 1998; 6(18):1184–1188.
110. Naucleer CS. A novel mechanism for virus-induced autoimmunity in humans. *Immunol Rev* 1996; 152: 175–92.
111. Neufeld DS, Platzer M, Davies TF. Reovirus induction of MHC class II antigen in rat thyroid cells. *Endocrinology (Baltimore)* 1989; 124:543–545.
112. Nichols TC, Kang JA, et al. Expression of membrane form of the pregnancy associated protein TJ6 on lymphocytes. *Cell Immunol* 1994; 155:219.
113. Nicholson AC, Hajjar DP. Viral activation of coagulation cascade. *Am Heart J* 1999; 138(5):461–464.
114. Nieto FJ. Viruses and atherosclerosis: a critical review of the epidemiologic evidence. *Am Heart J* 1999; 138(5):453–460.
115. Oder E, et al. Association between IgM ACL and deep venous thrombosis in patients without SLE. *Lupus* 1997; 6(5):455–61.
116. Oldstone MB, von Herrath M, et al. Virus-induced autoimmune disease: Transgenic approach to mimic insulin-dependent diabetes mellitus and multiply sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 206:67–83.
117. Oosting JD, Derksen RHW, Bobbink IWG, et al. APL antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: An explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993; 81:2618–2625.
118. Oosting JD, Preissner KT, et al. Autoantibodies directed against the epidermal growth-factor like domains of thrombomodulin inhibit protein C activation in vitro. *Br J Haematol* 1993; 85:761–768.
119. Ordi Ros J, Tirado FC, et al. Anti-B2-GPI antibodies. Relationship with APL antibodies and thrombosis. *Med Clin (Barc)* 1995; 104(7):245–248.
120. Pangborn MC. A new serologically active PL from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48:484–486.
121. Parke A, Maier D. Intravenous gammaglobulin, APL antibodies, and pregnancy. *Ann Intern Med* 1989; 110:495–496.
122. Parkkonen P, Hyoty H, Koskinen L, Leinikki P. Mumps virus infects beta cells in human fetal islet cell cultures upregulating the expression of HLA class I molecules. *Diabetologia* 1992; 35:63–69.
123. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized LDLP and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:383–387.
124. Pierangeli SS, Goldsmith GH, Krnic S, Harris EN. Differences in functional activity of ACAs from patients with syphilis and the APS. *Infect Immunol* 1994; 179:457–462.
125. Prieto J, et al. ACL in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the APS. *Hepatology* 1996; 23(2):199–204.
126. Raghupathy R, Makhseed M, et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15:713–718.
127. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within Th1/Th2/Th3 paradigm. *Seminars in Immunology* 2001; Vol.13; 4:210–227.
128. Rand JH, et al. Deficiency of annexin V (placental anticoagulant protein I) on the surface of placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent abortion. *Thromb Haemost* 1993; 69:953.

129. Rao LVM, Hough AD, Rappaport SL. Mechanism and effects of the binding of LA IgG and prothrombin to surface phospholipid. *Blood* 1998; 88:4173–4182.
130. Reisbeck K, Sigvardsson M, Leanderson T, Forsgren A. Superinduction of cytokine gene transcription by ciprofloxacin. *J Immunol* 1994; 153:343–351.
131. Remington JS. Biochemical links of prematurity and infection. In: Remington JS, ed. *Infection Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Copyright: WB Saunders Company; 2001; 1354–1355.
132. Roos G, Landberg G, et al. Analysis of the epitopes of proliferating cell nuclear antigen recognized by monoclonal antibodies. *Lab Invest* 1993; 68:204–210.
133. Roubey RA. Immunology of the APS. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1444–1454.
134. Rojas-Poceros G, et al. Recurrent fetal death and APL syndrome. *Gynec Obst Mex* 1997; 65:523–528.
135. Rugman FP, et al. ACL in leptospirosis. *J Clin Pathol* 1991; 44(6):517–9.
136. Sanders SK, Giblin PA, Kavathas P. Cell-cell adhesion mediated by CD8 and human HLA G, a nonclassical MHC class I molecule on cytotrophoblasts. *J Exp Med* 1991; 174:737.
137. Santiago MB, Cossemelli W, Tuma MF, Oliveira RM. ACA in infectious diseases. *Clin Rheumatol* 1989; 8:23–28.
138. Schattner A, Rager-Zisman B. Virus-induced autoimmunity. *Rev Infect Dis* 1990; 12(2): 204–22.
139. Scotet E. Frequent enrichment for CD8 T cells reactive against common herpes viruses in chronic inflammatory lesions: towards a reassessment of the physiopathological significance of T cell clonal expansions found in autoimmune inflammatory processes. *Eur J Immunol* 1999; 29(3): 973–85.
140. Sherer Y, Shoenfeld Y. The APS. (monograph), 2004.
141. Shoenfeld Y., Sherer Y, Blank M. Systemic involvement in the APS: Lessons from animal models. P. 101–105. In Asherson RA, Cervera R, Piette J.-C., Shoenfeld Y. (ed.) «The APS II: Autoimmune thrombosis». Elsevier Science, 2002.
142. Shornick JK, Stastny P, Gilliam JN. High frequency of histocompatibility antigens HLA-DR3 and DR4 in herpes gestationis. *J Clin Invest* 1981; 68:553–555.
143. Shornick JK, Black MM. Secondary autoimmune disease in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:563–566.
144. Silvestris F, et al. Antiphosphatidylserine antibodies in human immunodeficiency virus-1 with evidence of T-cell apoptosis and mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Blood* 1996; 87(12):5185–95.
145. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by APA. *J Clin Invest* 1995; 96:2211–2219.
146. Селиванов Е.В. Иммунные нарушения и особенности лабораторной диагностики АФС. Дисс на соиск.уч.ст.канд.мед.наук, Москва, 1998.
147. Smirnov MD, Triplett DT, et al. On the role of PE in the inhibition of activated protein C activity by APA. *J Clin Invest* 1995; 85:761–768.
148. Sorice M, et al. Protein S and HIV infection. The role of ACL and anti-protein S antibodies. *Thromb Res* 1994; 73(3–4):165–75.
149. Spinnato JA, Clark AL, Harris EN. Intravenous immunoglobulin therapy for APL syndrome in pregnancy. *Am J Obst Gynec* 1995; 172(2):690–694.
150. Steinborn A, Rebmann V, et al. Soluble HLA-DR levels in the maternal circulation of normal and parhologic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2):473–479.
151. Sun D, Ben Nun A, Wekerle H. Regulatory circuits in autoimmunity: Recruitment of counter-regulatory CD8+ T cells by encephalitogenic CD4+ T line cells. *Eur J Immunol* 1988; 18:1993–1999.
152. Sutherland MR. Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(25):13510–4.

153. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. «Иммунитет и генитальный герпес» НЦАГиП РАМН, 1997, Н.Новгород-Москва.
154. Szekeres-Bartho J, Chaouat G. Lymphocyte-derived, progesterone-induced blocking factor corrects resorption in a murine abortion system. *Am J Reprod Immunol* 1990; 23:26–28.
155. Tincani A, Franceschini F, et al. «Immunological abnormalities in the APS» P. 271–278. In Asherson RA, Cervera R, Piette J.-C., Shoenfeld Y. (ed.) «The APS II: Autoimmune thrombosis», Elsevier Science, 2002.
156. Toulon P. Hemostasis and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998; 56(2):153–60.
157. Thiagarajan P, Shapiro SS. LA and APL. *Hematol/oncol Clinics of N Am* 1998; 12(6):P1167–83.
158. Triplett DA. APL antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1989; 20:52–67.
159. Turpie AGG. Pharmacology of the LMWHs. *Am Heart J* 1998; 135:6.
160. Vercellotti GM. Effects of viral activation of the vessel wall on inflammation and thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 2:3–6.
161. Visseren FL, Bouwman JJ, et al. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost* 2000; 84(2):319–324.
162. Wallace DJ, et al. Clinical rheumatologic applications of reproductive immunology. 1996.
163. Wegmann TG. The cytokine basis for cross talk between the maternal immune and reproductive system. *Curr Opin Immunol* 1990; 2:765–769.
164. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353–356.
165. Wilson WA, Gharavi AE. Hughes syndrome: perspectives on thrombosis and APA. *Am J Med* 1996; 101:574–576.
166. Wilson R, McInnes I, et al. Altered interleukin 12 and nitric oxide levels in recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75:211–214.
167. Wilson WA, et al. Significance of IgA antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998; 7(2):110–3.
168. Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция. Москва, «Медицина», 2000.
169. Yamasaki M. Transient LA induced by Epshtein-Barr virus infection. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2(6):771–4.
170. Youd P, Main J, Jackson E. CMV infection and thrombosis: a causative association. *J of Inf* 2003; 46(2):141–143.
171. Zavazava N, Kronke M. Soluble HLA class I molecules induce apoptosis in alloreactive cytotoxic T lymphocytes. *Nat Med* 1996; 2:1005–1010.

Глава 5

Лекарственно-обусловленный антифосфолипидный синдром

В многочисленных исследованиях [2, 5, 8, 14, 22, 37, 41, 43, 44, 48, 49] доказана способность некоторых лекарственных средств индуцировать продукцию АФА (табл. 35). Патогенез образования таких «не аутоиммунных» антител отличается от такового при первичном АФС и во многом зависит от свойств самого препарата. Частота тромбозов и синдрома потери плода при лекарственно-индуцированных АФА значительно ниже, чем при первичном АФС и колеблется от 0% (на фоне приёма фенотиазинов) до 56% (на фоне прокаиनाмида) [2, 3, 5, 6, 9, 10, 27, 32, 46].

Таблица 35. Лекарственные средства, способные индуцировать продукцию АФА

- Прокаинамид
- Фенотиазины
- Этосуксимид
- Хлоротиазиды
- Хинидин
- Комбинированные оральные контрацептивы
- Фенитоин
- Стрептомицин
- Дифенилгидантоин
- Пропранолол
- Вальпроевая кислота
- Амоксициллин

К настоящему моменту установлена чёткая связь между возникновением некоторых аутоиммунных заболеваний и приёмом определённых лекарственных средств. Наиболее изученным заболеванием является системная красная волчанка [1, 7, 8, 10, 11, 23, 24, 25, 28, 39, 43]. Известно более 25 препаратов, способных вызывать волчаночно-подобный синдром, из них наиболее часто используются гидралазин, изониазид, фенитоин, пропилтиоурацил. Антинуклеарные антитела обнаружены более чем у половины пациентов, получающих прокаинамид [6, 7, 10, 17, 20, 29, 31, 35, 38, 40, 46]. При отмене препарата клини-

ческие симптомы заболевания обычно исчезают в течение нескольких дней, в то время как серологические изменения могут сохраняться в течение нескольких лет [10, 24, 34, 35, 40, 46].

Риск развития аутоиммунного заболевания на фоне приёма лекарственных препаратов повышается у медленных ацетиляторов (низкая активность печёночного фермента N-ацетилтрансферазы); при наличии HLA DR4, HLA Bw44, HLA DR7; при наличии нулевого аллеля в локусах C4A и C4B и при торможении связывания C4 с активированным C1S [17, 24, 43, 44, 48, 49].

Прокаинамид

У 50–74% пациентов, получающих прокаинамид в течение более 2 месяцев, обнаруживаются антинуклеарные антитела, у 10–25% – АФА. Наиболее частыми осложнениями, связанными с наличием АФА, являются тромбозы глубоких вен, ишемические инсульты, тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбоз артерий сетчатки, тяжёлая тромбоцитопения [6, 9, 17, 46]. Чаше АФА на фоне прокаинамида появляются у пациентов старше 68 лет, одинаково часто у мужчин и женщин [7, 9, 24, 38, 40].

Фенотиазины

По данным Zagrabі и соавт. (1979), примерно у 85% пациентов, получающих хлорпромазин в течение 2–5 лет, обнаруживаются АФА, титр которых зависит от дозы препарата и длительности терапии [50]. Однако ни одного случая тромбоза, ассоциированного с АФА, не отмечено. В то же время другие исследователи описали отдельные случаи тромбозов глубоких вен у пациентов с хлорпромазин-индуцированными АФА [12, 13, 14, 15, 27, 30, 42]. Большинство АФА на фоне хлорпромазина являются IgM, IgG обнаружены лишь в 10% случаев [14, 26, 27, 32, 42].

Значительно реже АФА обнаруживаются на фоне приёма других нейролептиков. У подавляющего большинства пациентов, получающих хлорпромазин и другие нейролептики, выявляется ревматоидный фактор [24, 22, 26, 32, 36, 49]. До настоящего времени неясно, является ли это результатом приёма лекарственных препаратов, или связано с самим заболеванием.

Этосуксимид

Описан случай развития ишемии пальцев у 4-летней девочки, получавшей этосуксимид в течение 7 нед. по поводу малых эпилептических припадков. При обследовании обнаружен высокий титр IgG АФА и антинуклеарных антител. После отмены препарата и терапии преднизолоном клинические проявления быстро купировались.

Хлоротиазид

Bird и соавт. (1990) описали случай развития распространённого некроза пальцев после приёма диуретика, содержащего хлоротиазид и триамтерен [8].

Впоследствии была доказана способность хлоротиазида стимулировать образование АФА и развитие ДВС-синдрома [37, 48, 49].

Хинидин

Описан случай развития волчаночноподобного синдрома с высокими титрами IgG и IgM АФА у 30-летней женщины на фоне лечения малярии хинидином (Rosa-Re и соавт.) [46]. После отмены препарата в течение 24–48 ч отмечен регресс клинической симптоматики, лабораторные показатели нормализовались в течение нескольких недель.

Комбинированные оральные контрацептивы

Хорошо известна связь между приёмом КОК и окклюзионными заболеваниями сосудов, а также появлением или обострением СКВ [4, 48, 49]. Такой эффект может иметь место на фоне приёма высокодозированных КОК. Некоторыми исследователями установлено прокоагулянтное действие гестагенного компонента КОК, однако последние поколения гестагенов лишены этого эффекта.

Asherson и соавт. обнаружили АФА у пациентов с различными осложнениями (тромбозы глубоких вен, хорей, инсульты, транзиторные ишемические атаки, тромбоз сосудов сетчатки, лёгочная гипертензия) на фоне приёма КОК [4]. В то же время другие исследователи отметили, что предрасполагающими факторами развития тромботических осложнений являются АФА и ВА, а не сам по себе приём КОК или препаратов, применяемых при проведении заместительной гормональной терапии [48, 49].

Патогенез образования лекарственно-индуцированных аутоантител

Патогенез образования лекарственно-индуцированных аутоантител во многом зависит от свойств самого препарата. Так, хлорпромазин способен вызывать повреждение мембранных пор и повышать текучесть мембран, что приводит к образованию мембранных и ядерных антигенов и продукции к ним аутоантител [13, 14, 15, 26, 42]. Кроме того, под воздействием ультрафиолетового облучения хлорпромазин сам способен приобретать антигенные свойства [22, 26, 27].

Прокаинамид способен связываться с ДНК и образовывать вместе с ней антигенный комплекс. Исследования, проведенные у пациентов с СКВ на фоне прокаинамида, показали наличие одновременно нескольких типов антител к препарату с различными механизмами действия [7, 10, 17, 31, 34, 35, 46]. Выявлены антитела к фактору XII, протромбину, комплексу протромбин-тромбиновый активатор, фактору XI, относящиеся к изотипам IgG и IgM [35, 46].

Примерно 80% лекарственно-индуцированных АФА представлены анти-тромбиновыми антителами, в основном относящимися к IgG2-изотипу. Преобладание такого же подкласса антител наблюдается и при первичном АФС (но не при инфекционно-обусловленном), которые в основном являются анти-

тeлaми к $\beta 2$ -GPI и составляют лишь 40%, что значительно меньше, чем при первичном АФС [2,3, 5, 49]. При приёме прокаинамида такие антитела обнаруживаются в 21% случаев и также относятся к IgG2-изотипу [10,17, 20, 24]. В то же время основным подклассом хлорпромазин-индуцированных АФА являются IgM [12,14, 22, 26].

Частота тромбозов при наличии лекарственно-индуцированных АФА значительно ниже, чем при первичном АФА [2,4, 48, 49]. Одним из объяснений этого могут являться свойства самого препарата. Так, хлорпромазин является катионным амфипатическим средством, ингибирующим кальмодулин и стабилизирующим мембраны, что может само по себе оказывать протективный эффект в отношении тромбозов на уровне эндотелия. Кроме того, он ингибирует агрегацию тромбоцитов в ответ на физиологические агонисты, такие как аденозиндифосфат, что также оказывает антитромботический эффект [12,14, 22, 30, 36, 50].

Наличие тромбозов на фоне прокаинамида помимо патологических эффектов, индуцированных АФА, может объясняться наличием основной сердечно-сосудистой патологии, для коррекции которой назначен препарат.

Таким образом, образование лекарственно-индуцированных АФА может служить моделью для изучения патогенетических механизмов индукции идиопатических АФА и поиска новых подходов к терапии АФС.

Список литературы

1. Arvieux J, Darnigl L, Carnn C, Bensa JC, Colomb MG. Development of an ELISA for autoantibodies to prothrombin showing their prevalence in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1120–1125.
2. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: «PRE-APS» (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes («MAPS»). *Autoimmun Rev*. 2006 Dec;6(2):76–80. Epub 2006 Jul 17.
3. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *J Invest Dermatol*. 1993 Jan;100(1):21–27 S.
4. Asherson RA, Harris EN, Hughes GR, Farquharson RG. Complications of oral contraceptives and antiphospholipid antibodies: reply to the letter by Bruneau et al. *Arthritis Rheum*. 1988 Apr;31(4):575–6.
5. Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet*. 1988 Jul 30;2(8605):272.
6. Asherson RA, Zulman J, Hughes GR. Pulmonary thromboembolism associated with procainamide induced lupus syndrome and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:232–235.
7. Bell WR, Boss GR, Wolfson JS. Circulating anticoagulant in the procainamide-induced lupus syndrome. *Arch Intern Med* 1977; 437: 1471–1473
8. Bird AS, Blizzard RA, Mann AH. Treating hypertension in the older person: an evaluation of the association of blood pressure level and its reduction with cognitive performance. *J Hypertens*. 1990 Feb;8(2):147–52.
9. Blomgren SE, Condemi JJ, Bignall MC, Vaughn JH. Antinuclear antibody induced by procainamide: a prospective study. *N Engl J Med* 1969; 281:64–66.
10. Blomgren SE, Condemi JJ, Vaughn JH. Procainamide-induced lupus erythematosus. *Am J Med* 1972; 52: 338–343.
11. Blumenkrantz N, Chriatiansen AH, Ullman S, Asboe-Hansen. Hydralazine-induced lupoid syndrome. *Acta Med Scand* 1974; 495: 443–449.

12. Cameron JD, Lane FL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine versus intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995;2:597–602.
13. Canoso RT, Hutton RA. A chlorpromazine-induced inhibitor of blood coagulation. *Am J Hematol* 1977; 2: 183–191.
14. Canoso RT, de Oliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988; 27: 272–275.
15. Canoso RT, de Oliveira RM, Nixon RA. Neuroleptic-associated autoantibodies: a prevalence study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 863–870.
16. Coelho A, Souto MI, Cardoso CR, Salgado DR, Schmal TR, Waddington Cruz M, de Souza Papi JA. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus*. 2005;14(6):434–9.
17. Davis S, Furie BC, Griffin IH, Furie B. Circulating inhibitors of blood coagulation associated with procainamide-induced lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1978; 4: 401–407.
18. Dustan HP, Taylor RD, Corcoran AC, Page IH. Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine therapy. *JAMA* 1954; 154: 23–29.
19. Finks SW, Finks AL, Self TH. Hydralazine-induced lupus: maintaining vigilance with increased use in patients with heart failure. *South Med J*. 2006 Jan;99(1):18–22.
20. Freeman NJ, Fajardo L, Carvaiho A. Simultaneous procainamide-induced immune thrombocytopenia and lupus anticoagulant. *Am J Hematol* 1995; 48: 133–134.
21. Gharavi AE, Harris EN, Lockshin MD, Hughes GRV, Elkon KB. IgG subclass and light chain distribution of anticardiolipin and anti-DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 286–290.
22. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J et al. Characteristics of human immunodeficiency virus and chlorpromazine-induced antiphospholipid antibodies: effect of b2-glycoprotein I on binding to phospholipid. *J Rheumatol* 1994; 21: 94–99.
23. Gomez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies. *Lupus*. 2006;15(7):408–11.
24. Heyman MR, Flores RH, Edelman BB, Carliner NH. Procainamide-induced lupus anticoagulant. *Southern Med J* 1988; 81: 934–936.
25. Isenberg D, Rahman A. Systemic lupus erythematosus—2005 annus mirabilis? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Mar;2(3):145–52.
26. Kahn G, Davis BP. In vitro studies on long wave ultraviolet light-dependent reactions of the skin photosensitize chlorpromazine with nucleic acids, purines, and pyrimidines. *J Invest Dermatol* 1970; 55: 47–52.
27. Kaslow K, Rosse RB, Zeller J A, Nagy JA, Deutsch SI. Phenothiazine-induced lupus anticoagulant. *Clin Psychiatry* 1992; 53: 103–104.
28. Kelley RE, Gilman PB, Kovacs AG. Cerebral ischemia in the presence of lupus anticoagulant. *Arch Neurol* 1984; 41: 521–523.
29. Ladd AT. Procainamide-induced lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1962; 267: 1357–1358.
30. Lillcrap DP, Pinto M, Benford K, Ford PM, Ford S. Heterogeneity of laboratory test results for antiphospholipid antibodies in patients treated with chlorpromazine and other phenothiazines. *Am J Pathol* 1990; 93:771–775.
31. Li GC, Greenberg CS, Curric MS. Procainamide-induced lupus anticoagulants and thrombosis. *Southern Med J* 1988; 81: 262–264.
32. El-Mallakh RS, O'Donaldson JO, Kranzler HR, Racy A. Phenothiazine-associated lupus anticoagulant and thrombotic disease. *Psychosomatics* 1988; 29: 104–113.
33. Matsuura F, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; 336: 177–178.
34. Meisner DJ, Carlson RJ, Gottlieb AJ. Thrombocytopenia following sustained release procainamide. *Arch Intern Med* 1985; 145: 700–702.

35. Merrill JT, Shen C, Gugnani M, Lahita RG, Mongey AB. High prevalence of antiphospholipid antibodies in patients taking procainamide. *J Rheumatol* 1997; 24: 1083–1088.
36. Metzger WS, Canoso RT, Newton JEO. Anticardiolipin antibodies in a sample of chronic schizophrenics receiving neuroleptic therapy. *Southern Med J* 1994;87: 190–192.
37. Mills DCB, Roberts GCK. Membrane active drugs and the aggregation of human platelets. *Nature* 1967; 213: 35–38
38. Mongey AB, Donovan-Brand R, Thomas TJ, Adams LE, Hess EV. Serologic evaluation of patients receiving procainamide. *Arthritis Rheum* 1992;35:219–223.
39. Mueh JR, Herbst KD, Rapaport SI. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; 92: 156–159.
40. Nichols CJ, Mieler WF. Severe retinal vaso-occlusive disease secondary to procainamide-induced lupus. *Ophthalmology* 1989; 96: 1535–1540
41. Ornoy A, Chen L, Silver RM, Miller RK. Maternal autoimmune diseases and immunologically induced embryonic and fetoplacental damage. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004 Jun;70(6):371–81.
42. Owens DG. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996; 51: 895–930.
43. Pelizza L, De Luca P, La Pesa M, Minervino A. Drug-induced systemic lupus erythematosus after 7 years of treatment with carbamazepine. *Acta Biomed*. 2006 Apr;77(1):17–9.
44. Reidenberg MM. Aromatic amines and the pathogenesis of lupus erythematosus. *Am J Med* 1983; 75: 1037–1042.
45. Rosa-Re D, Garcia F, Gascon J, Angrill J, Cervera R. Quinine induced lupus-like syndrome and cardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1996 Aug;55(8):559–60.
46. Russell AS, Ziff M. Natural antibodies to procainamide. *Clin Exp Immunol* 1968;3:901–909.
47. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, Erdozain JG, Aguirre C. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577–83.
48. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005 Nov;38(7):507–18.
49. Walker TS, Triplett DA, Javed N, Musgrave K. Evaluation of lupus anticoagulants: antiphospholipid antibodies, endothelium associated immunoglobulin, endothelial prostacyclin secretion, and antigenic protein S levels. *Thromb Res* 1988; 51: 267–281.
50. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F, Derman RM, Romano GS, Hartnett JA, Varma AO. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. *Ann Intern Med* 1979;91:194–199.

Глава 6

Катастрофический антифосфолипидный синдром (синдром Рональда Ашерсона)

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) – наиболее тяжелая форма АФС, которая проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра АФА. Хотя КАФС развивается менее чем у 1% всех пациентов с АФС, однако это состояние является угрожающим жизни и поэтому требует неотложной терапии. Оптимального лечения КАФС не разработано, и смертность достигает 50% [1]. Несмотря на то, что изучению КАФС в последние годы уделяется пристальное внимание, часто он не диагностируется, а следовательно, не применяются рекомендуемые методы терапии. Таким образом, сегодня КАФС представляет общемедицинскую проблему. И чрезвычайно важным аспектом становится изучение этиологии и патогенеза этого угрожающего состояния.

6.1. История вопроса

Первые сообщения о пациентах с множественными тромбозами невоспалительного генеза принадлежат Dosekun (1974) и Ingram (1987). Но только в 1991 г. Greisman S. дал определение клинической картины КАФС у двух пациентов, которая характеризовалась им как «острая катастрофическая распространенная окклюзия висцеральных сосудов на фоне высокого титра АФА» [2]. Затем появились сообщения о наблюдениях КАФС, принадлежащие Harris и Bos, которые описали двух пациентов с «острой диссеминированной коагулопатией-васкулопатией, связанной с антифосфолипидным синдромом» и выделили три типа пациентов с циркуляцией АФС:

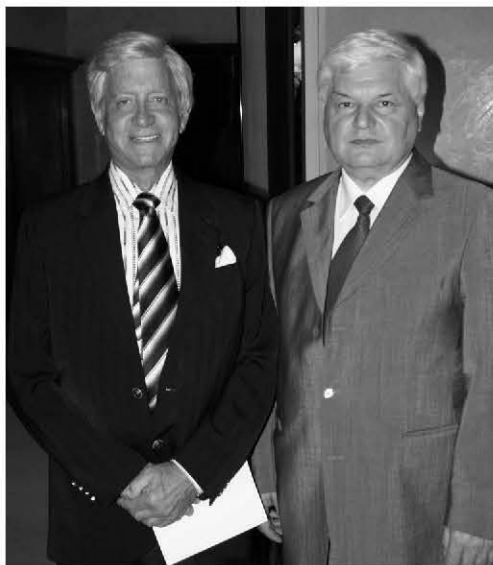
- 1) пациенты, у которых наблюдается асимптомная циркуляция АФА и не развиваются тромбозы (2–4% здоровых людей);
- 2) пациенты, у которых циркуляция АФА сопровождается 1–2 эпизодами тромбозов с типичным вовлечением только одной артерии или вены с длительным периодом (от месяца до нескольких лет), свободным от тромботических проявлений;
- 3) пациенты, у которых циркуляция АФА сопровождается развитием множественных тромбозов с вовлечением одновременно трех и более сосудов с

ишемическими изменениями органов, сетчатым ливедо, тромботической васкулопатией внутренних органов (почек, мозга, печени, легких).

Ronald A. Asherson (1992) первый применил термин «катастрофический антифосфолипидный синдром», описывая 10 пациентов с данным состоянием [3]. Симптомы заболевания значительно отличались от типичных проявлений АФС: наблюдалось развитие мультиорганной недостаточности, ОРДС, ДВС-синдрома, некрозов костей и т. д., причем в 50% случаев наблюдался летальный исход. В последующие годы появлялось все больше сообщений о случаях КАФС. Так, в 1998 г. Asherson R. и соавт. описали 50 таких случаев, а в 2001 г. — 80 случаев [4].

По инициативе Европейского форума по вопросам АФС под руководством Asherson R. в 2000 г. был создан международный регистр случаев КАФС, который включает описание клинической картины, лабораторных показателей и тактики лечения всех случаев КАФС, а также постоянно пополняется новыми данными. Свободный доступ к регистру в Интернете по адресу: <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>. Периодический анализ данных регистра позволит расширить знания по проблеме КАФС. Сегодня зарегистрировано уже 280 случаев КАФС.

Учитывая огромный вклад Ronald A. Asherson в изучение КАФС (он первый ввел в медицинскую практику термин «КАФС», описал 130 новых случаев этого синдрома, изучил факторы его риска, разработал классификацию и рекомендации по лечению КАФС, проанализировал дальнейший прогноз у пациентов после перенесенного КАФС, возглавил работу по созданию международного регистра случаев КАФС), было решено присвоить КАФС название «Синдром Ашерсона» [5].



R. Asherson и А.Д. Макацария.
Профессор R. Asherson (Университет Йоханнесбурга, Южная Африка) – крупнейший ревматолог, внес огромный вклад в понимание катастрофической формы антифосфолипидного синдрома (КАФС), дал его критерии клинической и лабораторной диагностики, определил круг патологических состояний в основе которых может лежать КАФС.

6.2. Критерии классификации

Трудности лечения КАФС обусловлены с одновременным, прогрессирующим развитием тромбозов с вовлечением многих жизненно важных органов и сложностью дифференциальной диагностики этого состояния. Так, клиническая картина КАФС во многом напоминает таковую при декомпенсированном ДВС-синдроме, сепсисе, септическом шоке, HELLP-синдроме, гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ).

Для облегчения диагностики КАФС и обеспечения как можно более раннего начала терапии возникла необходимость стандартизировать диагностические критерии КАФС.

Предварительные критерии классификации КАФС были сформулированы на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь – октябрь 2002 г.):

1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов¹.

2. Развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели.

3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе².

4. Серологическое подтверждение наличия АФА (волчаночный антикоагулянт (ВА), и/или антитела к антикардиолипину (аКЛ), и/или антитела к β 2-гликопротеину I.

Диагнозу КАФС соответствует наличие всех четырех указанных критериев.

Вероятный диагноз КАФС оценивается при обнаружении:

- всех четырех критериев с вовлечением двух органов или систем органов;
- всех четырех критериев при невозможности лабораторного подтверждения АФА по истечении 6 недель после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС);

- критериев 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически);

- критериев 1, 3, 4 (если третий эпизод развивается позже одной недели, но в течение первого месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию).

По данным Cervera R. и соавт. (2005), из 176 пациентов, занесенных в международный регистр случаев КАФС, у 51 пациента были выявлены все четыре критерия КАФС, тогда как у 40% пациентов КАФС расценивается как вероят-

¹ Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливается при увеличении уровня креатинина в сыворотке в 2 раза, артериальной гипертензии более 180/110 мм рт. ст., протеинурии более 500 мг/сут.

² При гистологическом исследовании выявляется тромбоз, хотя может обнаруживаться и васкулит.

³ Если ранее диагноз АФС не ставился, для серологического подтверждения необходимо выявление АФА, по меньшей мере, в 2 случаях с интервалом не менее 6 нед. (необязательно во время клинических проявлений).

ный. Чувствительность принятых на сегодняшний день критериев КАФС составляет 90,3%, а их специфичность – 99,4% [6].

С современных позиций в понятие КАФС включается [7]:

- Развитие множественных тромбозов за короткий период времени (менее одной недели)
- Развитие мультиораганной недостаточности
- Развитие тромбозов в мелких сосудах
- Развитие ССВО
- Высокий риск атипичных тромбозов (костного мозга, органов репродуктивной системы)
- Лабораторные признаки АФС

Важно отметить, в условиях прогрессирующего развития тромбозов результаты лабораторных исследований по выявлению АФА могут быть отрицательными. Поэтому часто КАФС не диагностируется, из чего можно заключить, что реальная его частота значительно выше, чем полагают на сегодня. При подозрении на КАФС необходимо повторное определение антител через несколько недель после развития осложнений. При отрицательных результатах тестов на ВА и антикардиолипины обязательным является поредение анти- $\beta 2$ -GPI, а также рекомендуется определение антител к фосфолипидам класса IgA [7].

6.3. Клинические проявления

КАФС развивается как у женщин, так и мужчин. У женщин КАФС наблюдается в 2 раза чаще, но его течение и исходы хуже у мужчин. КАФС выявлен у пациентов разных возрастов (от 9 до 74 лет), при этом в 55% случаев заболевание развивалось на фоне первичного АФС, у 30% пациентов – вторично при системной красной волчанке (СКВ), а у 3% больных – на фоне других заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, склеродермия, системный некротизирующий васкулит) [8]. В большинстве случаев не выявляется предшествующих эпизодов тромбозов, однако у части пациентов в анамнезе есть указания на тромботические проявления, что свидетельствует о предсуществующем состоянии гиперкоагуляции и возможной роли наследственных тромбофилий в развитии КАФС. Чаще всего развитию КАФС предшествуют тромбозы глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, тромбоцитопения, невынашивание беременности – самые частые проявления АФС. Предшествующие венозные тромбозы выявляются в 37% случаев, артериальные тромбозы, включая ИМ, инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркты почек, надпочечников, селезенки, а также тромбозы мезентериальных сосудов – у 23%, кожные язвы нижних конечностей – у 13% пациентов [9].

При КАФС за короткий промежуток времени (в течение недели) происходит развитие множественных тромбозов различных органов. В противоположность некатастрофическому АФС наблюдается окклюзия сосудов мелкого калибра (хотя могут вовлекаться и более крупные сосуды), не характерны ТГВ. Для КАФС наиболее характерны почечные, легочные, церебральные и гастро-

интестинальные тромбозы. Часто встречаются атипичные тромбозы, не характерные для типичного АФС. К таким атипичным тромбозам относятся: надпочечниковые, селезеночные, тестикулярные, яичниковые, кожные, тромбозы поджелудочной, предстательной железы, костного мозга; тромбозы могут лежать в основе развития бескаменного холецистита, язв ЖКТ. У небольшого числа больных с КАФС развиваются тромбозы крупных сосудов (вен нижних конечностей, коронарных и церебральных артерий), т. е. проявления, характерные для классического АФС. Характерен рецидив тромбозов, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию. Поражение почек, надпочечников, селезенки, легких ассоциируется с плохим прогнозом.

В результате тромботической микроваскулопатии возникает острая мультиорганная недостаточность. Клинически это может проявляться нарушениями ЦНС, включая ступор, дезориентацию, параличи, надпочечниковую недостаточность, развитием ОРДС и дыхательной недостаточности, ИМ, ЖКТ, почек и т.д. (табл. 36).

В большинстве случаев поражение легких проявляется как острый респираторный дистресс-синдром легких (ОРДС) и легочная эмболия, в то время как легочные кровотечения, микротромбозы, отек легких выявляются редко. ОРДС является одним наиболее частых проявлений мультиорганной недостаточности у пациентов с КАФС (по данным регистра КАФС, ОРДС наблюдается в 25% случаев). Для понимания патогенеза КАФС крайне важным является то, что ОРДС является следствием синдрома системного воспалительного ответа, который характеризуется массивным выбросом цитокинов и повреждением тканей. Летальность при КАФС, несмотря на интенсивную терапию достигает более 50%. Иммунный механизм развития ОРДС у пациентов с КАФС доказывает обнаружение АФА в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже [10].

Практически у 80% пациентов поражаются почки с развитием почечной микроангиопатии и окклюзией мелких сосудов. Часто (60% случаев) выявляются и симптомы поражения головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, кома), однако микротромбозы сосудов головного мозга могут развиваться и гораздо чаще, чем это диагностируется, и могут являться причиной развития энцефалопатии при КАФС.

Более чем у 50% пациентов с КАФС наблюдается поражение сердца. В большинстве случаев оно проявляется развитием аортальной и митральной недостаточности, которые могли сформироваться ранее на фоне СКВ или АФС. У 25% пациентов развивается ИМ. Кардиогенный шок у пациентов с КАФС может развиваться в результате острой тромботической окклюзии коронарных сосудов, микротромбозов, внезапного прогрессирующего нарушения функции клапанов или массивной легочной эмболии. Причиной шока у пациентов с КАФС может быть также септический шок или острая надпочечниковая недостаточность. При подозрении на КАФС рекомендуется определение уровня тропонинов для исключения поражения сердечной мышцы. Помощь в установлении причины сердечной недостаточности может оказать чреспищеводная ЭхоКГ.

**Таблица 36. Клинические проявления КАФС,
по данным международного регистра случаев КАФС**

Органы-мишени	Число пациентов, %	Характер поражения
Тромбозы периферических артерий и вен	74 (34)	Глубокие вены конечностей Аорта Сосуды другой локализации
Головной мозг	133 (60)	Инсульт Транзиторные ишемические атаки Судороги Энцефалопатия Тромбоз вен, микротромбоз кома
Сердце	115 (52)	Поражение клапанов Инфаркт миокарда Сердечная недостаточность Эндокардит/вегетации Внутрисердечный тромбоз
Легкие	146 (66)	ОРДС Легочная эмболия Альвеолярные кровоизлияния Отек легких Тромбоз крупных сосудов/микротромбоз Легочная гипертензия
ЖКТ	98 (47)	Тромбоз сосудов печени (синдром Бад-да-Киари), селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря Тромбоз мезентериальных сосудов, нижней полой вены, воротной вены
Кожа	146 (66)	Сетчатое ливедо Язвы Пурпура Гангрена пальцев рук и ног Поверхностный некроз Множественные геморрагии в ногтевом ложе
Почки	154 (70)	Почечная недостаточность Нефротический синдром
Надпочечники	33 (15)	Надпочечниковая недостаточность
Другие проявления	56 (25)	Тромбоз артерий и вен сетчатки Некроз костного мозга Тромбоз щитовидной железы Тромбоз сосудов яичек, яичников

Некроз костного мозга является редким осложнением, которое описано у пациентов с метастатическими опухолями, ДВС-синдромом, развившимся после радио- или химиотерапии, у пациентов с септическим шоком. Теперь этот список пополнился еще и сообщениями о развитии некроза костного мозга при КАФС.

Во многом клиническая картина напоминает декомпенсированный ДВС-синдром. В обоих случаях имеет место реакция микроциркуляторного русла в виде стаза и микротромбозов, в периферической крови обнаруживается гипокоагуляция. Почти у 70% пациентов развивается тромбоцитопения ($< 100\,000/\text{мкл}$), у 25% – гемолитическая анемия. Частота обнаружения ВА и аКЛ одинаково высокая у пациентов с АФС – около 95%.

По данным анализа 130 случаев КАФС, пожилой возраст и вовлечение большого числа органов в патологический процесс прогностически наиболее неблагоприятны и ассоциируются с высокой летальностью. Смертность выше при поражении селезенки, сердца и ЖКТ, тогда как разницы в поражении других органов (периферических сосудов, мозга, легких, почек, кожи, надпочечников и печени) у выживших и умерших не выявлено. Наиболее частая причина смерти у пациентов с КАФС – развитие сердечной недостаточности на фоне микротромбоза миокарда и, что гораздо реже, ИМ. В значительной степени неблагоприятному исходу способствуют дыхательная недостаточность на фоне ОРДС, цереброваскулярные поражения, проявляющиеся развитием инсультов, внутримозговых кровоизлияний, комы. По данным лабораторных исследований, со смертностью ассоциируется тромбоцитопения, но не наличие гемолиза, шистоцитов, признаков ДВС-синдрома.

Клинический пример **Пациентка Ж., 23 года. Диагноз: СКВ.**

Наблюдалась клиникой нефрологии ММА с ноября 1999 г. В дебюте болезни отмечалось поражение кожи, суставов, лихорадка, анемия, лейкопения, волчаночный нефрит, антинуклеарный фактор 1:160, антитела к ДНК и LE-феномен положительные. АФЛ не выявлялись. Лечение преднизолоном в дозе 60 мг/сут привело к быстрому улучшению состояния. Однако при снижении дозы до 20 мг/сут развилось обострение болезни.

С осени 2000 г. на первый план в клинической картине вышли признаки волчаночного нефрита – массивная протеинурия с формированием нефротического синдрома, выраженная гематурия. При биопсии почек выявлен люпус-нефрит класса III по классификации ВОЗ. Начато проведение пульс-терапии метипредом и циклофосфамидом. Однако в связи с рецидивами мочевой инфекции и лейкопении дозы препаратов были невелики (*метипред* 750 мг, *циклофосфамид* 600 мг), что не позволяло добиться ремиссии СКВ. В связи с этим в апреле 2001 г. было начато лечение *сандиммуном* в дозе 2,5 мг/кг/сут. В течение месяца отмечено исчезновение нефротического синдрома, уменьшение протеинурии и гематурии. На протяжении следующих 2 мес. состояние было стабильным, и больная самостоятельно прекратила прием сандиммуна (перерыв в лечении составил 1 нед.). Лечение возобновила, когда в

августе 2001 г. появилась лихорадка, резкая слабость, боль в животе, одышка, стойкая тахикардия.

Больная была госпитализирована в отделение нефрологии. При поступлении: состояние тяжелое, температура тела — 38,5 °С, одышка в покое (32 дыхания в минуту), пульс — 120 уд./мин, АД — 90/60 мм рт. ст. Выявлен выпот в обеих плевральных полостях и полости перикарда, при УЗИ — увеличение печени. По данным ЭхоКГ — дилатация полости левого желудочка, зоны гипо- и акинезии не выявлены, пролапс митрального клапана. ЭКГ — синусовая тахикардия, изменения миокарда диффузного характера. В анализах: Hb — 73 г/л, лейкоциты — 5×10^9 /л, тромбоциты — 170×10^9 /л, СОЭ — 70 мм/ч, креатинин — 1,8 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации — 25 мл/мин, общий белок — 68 г/л, альбумин — 32 г/л, К — 6,3 ммоль/л, Na — 138 ммоль/л. Анализ мочи: белок — 0,8 г/дл, эритроциты — 10–12 в п/зр. Антитела к нативной ДНК — 8N, антинуклеарный фактор — 1:40, общая гемолитическая активность комплемента CH50 — 20,6 (N 20–40). аКЛ: IgG — 13,1 МЕ/мл, IgM — 2,1 МЕ/мл. Впервые выявлен ВА. В динамике через 6 нед. IgG — 65 МЕ/мл. Коагулограмма: фибриноген — 3,7 г/л (N 2,0–4,0), РКМФ — 0,7 ед. (N 0,35–0,47), D-димер — 0,5–3,0 мкг/мл (N <0,5).

Таким образом, у больной, страдающей СКВ, отмечалось обострение заболевания, проявившееся развитием полиорганной недостаточности, включая сердечную, почечную и надпочечниковую недостаточность. В связи с развитием недостаточности трех органов и впервые выявленным ВА диагностирован КАФС. Для уточнения характера поражения почек выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Обнаружено обеднение внутривисцерального кровотока, начиная с уровня дуговых артерий, что является косвенным признаком ишемии почек. В среднем сегменте правой почки в паренхиме определялся участок средней эхогенности клиновидной формы, размером 11–13 мм, аваскулярный, наиболее вероятно — участок кортикального некроза. Развитие острой почечной недостаточности в сочетании с инфарктом почки и картиной внутривисцеральной ишемии свидетельствует о развитии тромботической микроангиопатии (ТМА), ассоциированной с АФС. Развитие сердечной недостаточности у молодой пациентки с СКВ в отсутствие признаков волчаночного миокардита и эндокардита Либмана–Сакса потребовало уточнения характера поражения миокарда. С этой целью была выполнена перфузионная сцинтиграфия миокарда с технецием-99. Выявлено диффузно-неравномерное включение индикатора в миокард левого желудочка с преимущественным относительным снижением аккумуляции в передней стенке. Такая картина «локутного одеяла» характерна для некоронарогенного поражения миокарда и, по аналогии с внутривисцеральной ТМА, давала основания предполагать наличие ТМА интрамиокардиального русла.

Причиной обострения СКВ с развитием вторичного АФС, манифестировавшего катастрофической формой (в результате тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла почек, сердца и, по-видимому, надпочечников), могла стать резкая отмена *циклоsporина А*, хотя нельзя исключить и роль самого этого препарата в индукции КАФС. В связи с этим препарат был отменен. Доза *метипреда* увеличена до 40 мг/сут, проводилось лечение «пульсами»

метилпреднизолона и циклофосфамида, в течение месяца проведено 16 сеансов плазмафереза. На протяжении 12 нед. продолжалось лечение *эноксапарином* (*клексан*) в дозе 60 мг/сут. Длительность терапии НМГ была обусловлена сохраняющимися признаками внутрисосудистого свертывания крови (персистировал высокий уровень D-димера). В результате проводимой терапии состояние улучшилось. Проявления КАФС купированы, восстановились функции сердца и почек, исчезли признаки внутрисосудистого свертывания крови. При выполнении УЗДГ внутривисочечных сосудов в динамике после завершения курса *клексана* отмечено восстановление внутривисочечного кровотока. К весне 2002 г. достигнута ремиссия СКВ. Однако в дальнейшем сохранялся повышенный титр аКЛ IgG – 37,7–65 МЕ/мл в отсутствие ВА. Больная умерла спустя 1,5 года, осенью 2003 г. Причина смерти неизвестна, т. к. последний раз она была обследована в клинике за 6 мес. до смерти. На тот момент отмечались признаки нарушения функции почек, артериальная гипертензия и нефротический синдром, а также выраженное нарушение памяти.

6.4. Патогенез

Патогенез КАФС во многом до сих пор остается загадкой. В настоящее время известно, что КАФС развивается у меньшинства пациентов с АФА и характеризуется невоспалительной тромботической васкулопатией. Известно также, что патогенез микроваскулопатии при аутоиммунных заболеваниях включает:

- а) классический васкулит, вторичный к депозиции иммунных комплексов в субэндотелиальном слое сосудистой стенки;
- б) лейкоцитоз, вторичный к внутрисосудистой активации комплемента, нейтрофилов и эндотелия в отсутствие локальной депозиции иммунных комплексов;
- в) тромбоз сосудов, вторичный к невоспалительной васкулопатии, который наблюдается при АФС и патофизиологической основой которого служит активация эндотелия и моноцитов.

Однако до сих пор остается непонятным, почему у одних пациентов тромбозы затрагивают сосуды крупного калибра, тогда как у других развиваются тромбозы сосудов микроциркуляторного русла.

Помимо АФС, синдром ТМА характерен для ТТП, ГУС, ДВС-синдрома и HELLP-синдрома.

Возникает вопрос: с чем связано мгновенное прогрессирующее развитие КАФС? Ведь долгие годы у пациентов возможна лишь бессимптомная циркуляция АФА при отсутствии клинических проявлений. КАФС же возникает лишь у небольшой части пациентов с АФС. Эти вопросы породили так называемую теорию «двойного удара», гипотезу о существовании дополнительного биологического фактора, необходимого для развития распространенной микроваскулопатии, активации эндотелия и массивного выброса цитокинов, характерных для КАФС.

Различные триггерные факторы, способствовавшие развитию КАФС, выявлены более чем у 45% пациентов с КАФС [4] (табл. 37). В качестве такого

Таблица 37. Триггерные факторы для развития КАФС

Триггерный фактор	Случаи КАФС, %
Инфекция	35
Травма	14
Отмена антикоагулянтов	7
Онкологические заболевания	5,5
Беременность и послеродовой период	5
Обострение СКВ	3
Другие причины (прием ОК, вакцинация, стимуляция овуляции при экстракорпоральном оплодотворении, прием даназола, тиазидных диуретиков)	5,5

фактора в большинстве случаев (35%) выступает инфекция (вирусная инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочеполового тракта, пневмония, кожные язвы, сепсис, а также специфическая инфекция: малярия, сыпной тиф, лихорадка денге).

Причиной развития КАФС может быть: массивный выброс провоспалительных цитокинов, повреждение эндотелия, развитие прокоагулянтного состояния под действием инфекционного агента. Кроме того, триггерным фактором для развития АФС могут стать хирургические вмешательства (например, гистерэктомия, кесарево сечение, холецистэктомия), в том числе даже небольшие (экстракция зуба, ретроградная холангиопанкреатография – РХПГ, кюретаж матки, биопсия), отмена антикоагулянтов, использование некоторых лекарственных препаратов (чаще всего – ОК). У 3 пациенток развитие КАФС наблюдалось в послеродовом периоде, а у 2 женщин – после выкидыша. У остальных же 35% пациентов с КАФС триггерный фактор остается невыясненным.

В большинстве случаев необходимость в отмене *варфарина* возникает перед хирургическими вмешательствами. Таким образом, родилась гипотеза «двойного» и «тройного» удара, объясняющая причину развития КАФС. С одной стороны, хирургическое вмешательство обуславливает повреждение эндотелия, массивный выброс цитокинов, экспрессию прокоагулянтных факторов и формирование протромботического фенотипа, а с другой стороны, отмена антикоагулянтов также способствует активации коагуляции. У одной из пациенток было выявлено сразу три фактора, predisposing к развитию КАФС: онкологическое заболевание, хирургическое вмешательство и predisposing, обусловленная им, отмена антикоагулянтов.

Тем не менее, остается неизвестным, почему у одних пациентов КАФС развивается, а у других нет. Возможно, для развития КАФС может существовать генетическая predisposition. Так, например, было показано, что при генотипе Вал (247) в гене $\beta 2$ -GPI чаще наблюдается формирование антител к $\beta 2$ -GPI и их большая активность, по сравнению с пациентами с генотипом Лей (247) [11]. А у пациентов с СКВ найдена ассоциация между антигенами HLA-DRB1 и развитием АФС [12].

Интересен случай КАФС, описанный Nuuzelt. У 31-летней женщины данный патологический процесс развився через год после беременности, сопровождавшейся HELLP-синдромом, что подтверждает единый патогенетический механизм этих состояний. По данным von Tempelhoff G. и соавт. (2000), АФА выявляются у 69% женщин с HELLP-синдромом [13]. АФА у пациенток с HELLP-синдромом были выявлены и в других исследованиях, причем считается, что циркуляция АФА является фактором, способствующим более раннему развитию данного осложнения [14].

Мы считаем, что 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, чем было принято считать до сих пор. У всех пациенток с такими осложнениями беременности мы настоятельно рекомендуем обследование на предмет АФА.

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 тромбофилии и АФС создает благоприятный фон, при котором, при определенных условиях, возможна декомпенсация системы гемостаза и развитие КАФС.

Клинический пример

Пациентка К., 28 лет, обратилась за консультацией 05.06.03 г. с диагнозом: беременность 15 нед.; АФС; угроза прерывания беременности. Из анамнеза – первая беременность закончилась в 1998 г. самопроизвольным выкидышем на сроке 14–15 нед. Данная беременность – вторая по счету.

Соматический анамнез: мочекаменная болезнь, цистит, острая пневмония в 16 лет, в 17 лет – ТГВ правой голени с рецидивом через 2 года.

Семейный анамнез: у мамы варикозное расширение вен нижних конечностей после родов.

В целях подготовки к следующей беременности больная прошла обследование в 2003 г.: инфекционный профиль неотягощен, исключены гормональные и анатомические факторы невынашивания. Изменения в показателях гемостазиограммы свидетельствуют о гиперкоагуляции, тест на ВА резко положительный. Диагностирован первичный АФС.

В целях подготовки к беременности была *проведена следующая терапия:* внутривенно иммуноглобулин (октагам) 100,0 мл № 1 и 7 сеансов плазмафереза с эксфузией 700,0 мл и инфузией 400,0 мл (4 раза – физраствор и 3 раза – 5% раствор альбумина). На фоне терапии наступила вторая беременность, которая с самых ранних сроков стала протекать с явлениями угрозы прерывания. В 5 и 9 нед. беременности пациентка была госпитализирована в связи с кровянистыми мажущими выделениями из половых путей. В стационаре обнаружено: белок в моче, гипопроотеинемия, тромбоцитопения (количество

тромбоцитов – $121 \times 10^9/\text{л}$), Hb – 106 г/л, цветовой показатель – 0,82. Сохранились изменения в гемостазиограмме (резко положительный ВА), несмотря на проведенную терапию (фраксипарин, преднизолон, кардиоаспирин, утрожестан, магне-В6).

Было *проведено детальное обследование системы гемостаза* (28.06.03 г.). Гемостазиограмма: АЧТВ – 59 с (N 20–40 с), ПИ – 90%, гипокоагуляция, снижена агрегационная активность тромбоцитов: АДФ – 17%, ристомидин – 24%, адреналин – 7% (N 30–50%), РКМФ – резко положительные, D-димер – 1 мкг/мл (N < 0,5 мкг/мл), Парус-тест – НО-0,6 (N > 0,7).

По всем трем скрининговым тестам выявлен ВА.

Иммуноферментный анализ на АФА IgG/IgM (антитела к кардиолипину и подгруппе ФЛ) показал повышенные значения антител – 24,08 МЕ/мл (в норме – до 10 МЕ/мл). Было проведено определение антител к белкам-кофакторам:

- 1) антитела к протромбину IgG/IgM – 7,22 МЕ/мл (N < 10 МЕ/мл);
- 2) анти- $\beta 2$ -GPI IgG/IgM – 44,93 МЕ/мл (N < 5 МЕ/мл);
- 3) антитела к аннексину V – IgG/IgM – 0,03 МЕ/мл (N < 5 МЕ/мл).

В моче – суточная протеинурия – 0,03 г/л; стали появляться отеки на нижних конечностях. Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию (фраксипарин в дозе 5700 МЕ/сут) и стойкую циркуляцию ВА в крови, а также учитывая нарастание симптомов гестоза, было решено провести 10 сеансов плазмафереза на фоне фраксипарина. Только после 9-й процедуры плазмафереза ВА не определялся, и после 10-го сеанса титр АФА снизился до 21 МЕ/мл. Маркер активации системы гемостаза – D-димер = 0,5–1 мкг/мл (N < 0,5 мкг/мл), функция тромбоцитов снижена, гипокоагуляция.

Через неделю после проведения 10-го сеанса плазмафереза вновь был выявлен ВА (резко положительный), функция тромбоцитов снижена, гипокоагуляция, D-димер = 0,5–1 мкг/мл, РКМФ – положительные, ПИ – 109% (N 95–105%), фибриноген – 4,0 г/л.

Было проведено обследование на генетические формы тромбофилии: мутации MTHFR C677T, мутации в гене протромбина G20210A и FV Leiden не выявлено. Обнаружены: гетерозиготная форма полиморфизма 675 4C/5C PAI-1, гомозиготная форма полиморфизма 807 C/T в гене тромбоцитарного рецептора Gp1a, гомозиготная форма полиморфизма АПФ I/D, гетерозиготный полиморфизм фибриногена 455 G/A.

В сроке 33–34 нед. выявлены признаки фетоплацентарной недостаточности – при УЗИ и доплерометрии выявлена задержка развития плода на 2 нед., преждевременное созревание плаценты, нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков. С 33 нед. беременности стало отмечаться увеличение протеинурии (0,06–1.10.03 г. и 0,14–10.10.03 г.), периодически – подъемы артериального давления до 130/80 мм рт. ст., отеки нижних конечностей. Тромбоцитопения – $96 \times 10^9/\text{л}$. В связи с этим была увеличена доза фраксипарина до 1,0 мл/сут (9500 МЕ).

В 40 нед. беременности путем операции кесарева сечения был извлечен мальчик, массой тела 2360 г, рост 48 см. При гистологическом исследовании плаценты – множественные тромбозы.

На 5–6-й день после родов на фоне продолжающейся терапии фраксипарином в дозе 0,6 мл (5700 МЕ/сут) отмечается нарастание АД до 170/110 мм рт. ст., боль в височных областях (больше слева), ухудшение зрения. При обследовании выявлен отек зрительных нервов. Обнаружен послеродовой эндометрит с подъемом температуры тела до 39,5°C. Через 2 дня появилась боль в поясничной области и за грудиной, пелена перед глазами усилилась. К вечеру отмечается нарастание симптомов, усиление боли за грудиной, одышка, недержание мочи. Исследования гемостаза следующие: ВА – положительный, АФА – 21 МЕ/мл, фибриноген – 5,6 г/л, D-димер – 4 мкг/мл, ПИ – 61%, АЧТВ – 99 с, тромбоцитопатия потребления. В связи с подозрением на множественный тромбоз и возможным развитием полиорганной недостаточности был проведен плазмаферез с заменой свежезамороженной плазмой, продолжена антикоагулянтная терапия – фраксипарин в дозе 1,0 мл (9500 МЕ/сут), назначена антибактериальная терапия, проведен курс в/в инфузии октагама 100,0 мл № 1.

Только на 5-е сутки показатели гемодинамики стабилизировались. Диурез удовлетворительный. После 9-го сеанса плазмафереза ВА – отрицательный; продолжена антикоагулянтная, антигипертензивная, седативная терапия с положительным эффектом. Женщина выписана домой на 17-е сутки после родоразрешения в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжать терапию фраксипарином в течение 3 мес.

Через 3 мес. фраксипарин был заменен варфарином. Зрение восстановилось. АД стабилизировалось – 110/70 мм рт. ст. Гемостазиограмма: ВА – положительный, АЧТВ – 42 с, ПИ – 96%, фибриноген – 1,6 г/л, общее количество тромбоцитов – 220×10^9 /л, РКМФ – отрицательные, D-димер – 0,5–1 мкг/мл. Уровень АФА IgG/IgM – 16 МЕ/мл, анти-β2-GPI IgG/IgM – 11,42 МЕ/мл ($N < 5$ МЕ/мл). В настоящее время пациентка находится на терапии варфарином под контролем гемостаза.

Анализ данного случая позволяет заключить, что под привычным диагнозом тяжелого гестоза и преэклампсии был замаскирован КАФС. Это подтверждают лабораторные данные – стойкая циркуляция ВА, высокий уровень АФА и анти-β2-GPI и клинические проявления – развивающаяся картина мультиорганной недостаточности и гистологическое подтверждение окклюзии сосудов плаценты.

В описанном случае КАФС был спровоцирован одновременно несколькими факторами:

- 1) стойкая циркуляция ВА, высокий уровень АФА и анти-β2-GPI;
- 2) наличие наследственной тромбофилии, которая способствует развитию тромботических осложнений и утяжеляет течение АФС;
- 3) триггером к развитию КАФС могла быть послеродовая инфекция (эндометрит);
- 4) пациентка относится к группе высокого риска в отношении оперативных вмешательств; даже несмотря на адекватную профилактику с помощью антикоагулянтов, велик риск тромботических осложнений, включая КАФС.

Развитие КАФС могло спровоцировать уменьшение дозы фраксипарина после родоразрешения.

Следует отметить, что обострение СКВ стало причиной развития КАФС только у 6 пациентов. Таким образом, увеличение уровня АФА не является единственным и основным звеном патогенеза КАФС.

На сегодняшний день все больше данных свидетельствуют о ключевой роли ССВО в патогенезе КАФС. ССВО возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов, являются мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. Центральную роль в патогенезе КАФС, так же как и при ССВО, играет повреждение эндотелия. Гипотезу о том, что КАФС является проявлением системного воспалительного ответа, подтверждает наличие общих медиаторных каскадов, характерных как для сепсиса, так и для КАФС. К таким эндогенным медиаторам относятся прежде всего TNF- α , IL-1, PAF, вазодилатирующие простагландины, наличие активации комплемента и суперэкспрессия молекул адгезии на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

Активирует эндотелиальные клетки и, вероятно, способствует образованию подготовительного сигнала для КАФС комплекс иммунных стимулов, включающий цитокины, компоненты комплемента и аутоантитела.

Хорошо известно, что цитокины служат важнейшими медиаторами активации эндотелиальных клеток, в том числе и при КАФС. TNF- α , IL-1b, IFN- γ могут стимулировать эндотелиальные клетки как в комплексе, так и отдельно друг от друга. К активаторам эндотелиальных клеток относятся и компоненты комплемента (C3b и C5a), а также мембран-атакующий комплекс, представленный C5b-9. Так, последний усиливает экспрессию эндотелиальных молекул адгезии и в особенности экспрессию TF, что соответствует состоянию повреждения эндотелия и тромбофилии, характерных для КАФС. Компонент комплемента C1q является необходимым кофактором для активации эндотелия под действием иммунных комплексов. И, наконец, аутоантитела – непосредственно АФА, антиэндотелиальные антитела и антиядерные антитела, активируя эндотелиальные клетки, участвуют в формировании стимулирующего сигнала, усиливая экспрессию молекул адгезии и TF. Эти же медиаторы (цитокины, компоненты активированного комплемента и аутоантитела) могут повышать адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию и способствовать микротромбозу с локальным высвобождением токсичных медиаторов, включая протеазы и свободные радикалы кислорода. Такое взаимодействие между активированными эндотелиальными клетками, нейтрофилами и тромбоцитами в присутствии ДФА, повышение адгезивных и прокоагулянтных свойств эндотелия являются триггером к развитию диффузной микроваскулопатии, характерной для КАФС.

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

Как при сепсисе, так и при КАФС следствием системного ответа на воспаление, которое сопровождается массивным выбросом цитокинов и повреждением тканей, является развитие ДВС-синдрома. Согласно данным последнего анализа 175 случаев КАФС под руководством R. Asherson (2005), одновременно с КАФС ДВС-синдром развивается более чем у 13% пациентов, о чем говорят повышение уровня продуктов деградации фибрина/фибриногена и гипофибриногенемия [15]. По другим данным, признаки ДВС-синдрома при КАФС выявляются у 19–28% пациентов. Причиной развития ДВС-синдрома является массивное повреждение сосудов микроциркуляторного русла, характерное для ССВО. У пациентов с КАФС и с КАФС в сочетании с синдромом ДВС не было выявлено различий по возрастному, половому признаку, а также по тяжести клинических проявлений и по уровню циркулирующих АФА. Достоверные различия касались лишь только содержания тромбоцитов. Так, при ДВС-синдроме тромбоцитопения выявлялась в 100% случаев, тогда как в отсутствие синдрома – почти в 2 раза реже (табл. 38).

Таблица 38. Критерии ДВС-синдрома, разработанные Triplett D. и соавт. (2000) [16]

Критерий	Оценка в баллах
Тромбоцитопения менее 100 000/мкл	1
Протромбиновое время, в 1,2 раза превышающее норму	1
D-димер:	
0–1 мкг/мл	0
1,0–4 мкг/мл	1
>4 мкг/мл	2
Активность РС < нижней границы нормы	2
Активность АТ III < нижней границы нормы	2

Примечание. Диагноз ДВС-синдрома считается достоверным при сумме баллов 5 и более и вероятным при сумме баллов < 5.

Интересно, что впервые ДВС-синдром был описан McKay (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 лабора-

торным данным). Полиорганная недостаточность стала причиной летального исхода через неделю после оперативного вмешательства. При патологоанатомическом исследовании обнаружались типичные для КАФС проявления тромбоза микрососудистого русла. Таким образом, МсКау наблюдал развитие КАФС и одновременно синдром ДВС, однако в то время о существовании КАФС не было известно.

Кроме того, по данным Karmochkine M. и соавт. (1996), у пациентов с ДВС-синдромом высокий уровень циркулирующих АФА выявляется в 33% случаев [17]. АФА при ДВС-синдроме могут появляться вторично вследствие массивного повреждения тканей, и их роль в патологическом процессе остается неизвестной. Таким образом, для своевременной диагностики КАФС необходимо исследовать уровень АФА у всех пациентов с ДВС-синдромом при отсутствии провоцирующего фактора.

Одной из самых больших загадок КАФС является развитие микротромбозов, тогда как для классического АФС характерны в основном макротромбозы. Согласно Kitchens C. (1998), массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза, которое авторы назвали «тромботическим штормом» [18]. В основе этого явления лежит прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: РС, PS, АТ III, развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома, системного ответа на воспаление и мультиорганной недостаточности (рис. 30). По данным Amital H. и соавт. (2001), проведение ампутации конечностей у 2 пациентов с КАФС, осложнившимися гангреной нижних конечностей, позволило достигнуть ремиссии КАФС, что возможно связано с ликвидацией очага тромбообразования и воспаления [19].

Мы считаем, что признаки ДВС-синдрома могут развиваться практически во всех случаях КАФС, что обусловлено общими патогенетическими механизма-

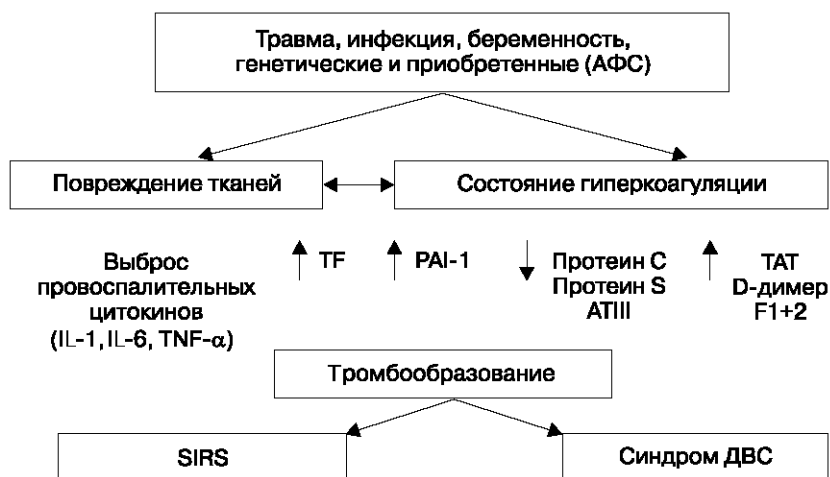


Рис. 30. Гипотеза «тромботического шторма» [18].

ми 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.

6.4.1. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител в патогенезе АФС и КАФС

Ключевым звеном патогенеза тромботических осложнений при АФС является дисрегуляция системы свертывания крови, активация процессов воспаления и развитие системной эндотелиальной дисфункции под действием АФА. Последние обладают прокоагулянтной и провоспалительной активностью, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровнях (табл. 39).

Таблица 39. Механизмы патогенетической активности АФА

Гуморальные	Клеточные
Резистентность к APC	Эндотелий сосудов:
Угнетение активности протеина С и S	– апоптоз эндотелиоцитов
Нарушение баланса простациклина/ТХА2	– экспрессия КМА
Угнетение активности АТ III	– продукция провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1b, IL-6)
Увеличение синтеза ингибитора активатора плазминогена PAI-1	– экспрессия TF
Угнетение фибринолиза	– деградация ТМ
Увеличение синтеза эндотелина-1	– высвобождение частиц эндотелиоцитов
Активация системы комплемента	тромбоциты: активация
Активация окисления оЛПНП	моноциты: индукция TF

6.4.2. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС

Ключевым моментом развития тромботических проявлений при АФС является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в нарушении антитромботической и противовоспалительной активности эндотелия и приводящая к нарушению гомеостаза свертывающей системы крови с развитием прокоагулянтного состояния. Несмотря на то, что различные исследовательские группы независимо друг от друга свидетельствуют о высокой способности сыворотки больных с первичным и вторичным АФС связываться с эндотелиальными клетками, убедительных данных в пользу непосредственного взаимодействия АФА с эндотелиальными клетками нет. Первоначально этот факт объяснялся отсутствием экспрессии отрицательно заряженных ФЛ на мембранной поверхности неактивированных эндотелиоцитов. Однако эту гипотезу опровергают данные Del Para N. и соавт. (1992), которые показали, что в отличие от

тромбоцитов, активация эндотелия под действием цитокинов и ЛПС не приводит к увеличению связывающей способности АФА-содержащей сыворотки [20]. Кроме того, по данным Meroni P. и соавт. (2004), не обнаруживается связывания моноклональных антител с ФЛ как неактивированных, так и активированных под действием цитокинов человеческих эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVES) [21]. В то же время данные радиоиммунного анализа свидетельствуют о способности сыворотки вольных с АФС реагировать со структурами мембран эндотелия. Преципитирующие протеины имеют молекулярную массу от 24 до 200 кДа, что свидетельствует о существовании АТ, реагирующих с протеинами мембраны эндотелиоцитов, не связанных с известными антифосфолипидными эпитопами. Все эти данные в совокупности позволяют предположить, что АФА и антиэндотелиальные антитела (АЭАТ) представляют собой различные популяции антител.

В большинстве случаев для взаимодействия АФА с эндотелием как крупных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла необходимо присутствие анти- $\beta 2$ -GPI, который взаимодействует с эндотелием при помощи так называемой ФЛ-связывающей последовательности аминокислот и 5-м домене молекулы, несущей высокий положительный заряд. В качестве возможного кандидата для связывания анти- $\beta 2$ -GPI может служить HS, который является главным протеогликаном сосудистой стенки и обуславливает формирование отрицательного заряда на поверхности эндотелия. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что обработка монослоя HUVES гепаритиназой 1, способной разрушать HS, приводит к дозозависимому ингибированию связывания анти- $\beta 2$ -GPI, а максимальная доза фермента предотвращает связывание анти- $\beta 2$ -GPI на 65%. Недавно идентифицирована еще одна структура эндотелиальных клеток, ответственная за связывание анти- $\beta 2$ -GPI. Последние способны связываться с помощью 5-го домена с аннексином V – рецептором эндотелиальных клеток для t-РА. Однако другие структуры на эндотелии, с которыми связываются анти- $\beta 2$ -GPI, до сих пор не идентифицированы.

Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется увеличением экспрессии молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1b, IL-6). Цитокины, в свою очередь, активируют адгезию лейкоцитов, что способствует дальнейшему прогрессированию процессов воспаления и коагуляции. По данным Simantov R. и соавт. (1995), при инкубации культуры HUVES с АКЛ наблюдается увеличение адгезии моноцитов в 2–3 раза [22].

Провоспалительная и прокоагулянтная активность АФА подтверждена в эксперименте Pierangeli S. и соавт. (1997), которые в опыте на животных обнаружили увеличение размеров тромбов, образовавшихся под действием механической травмы венозных сосудов, и замедление резорбции тромбов после введения АФА [23]. Кроме того, было выявлено локальное увеличение адгезии лейкоцитов и экспрессии молекул адгезии. Интересно, что формирование тромба и адгезия лейкоцитов наблюдалась в значительно меньшей степени у мышей с генетическим дефектом ICAM-1 и при применении антител к

VCAM-1, что свидетельствует о ключевой роли активации эндотелия в развитии тромбозов в присутствии АФА.

Однако до сих пор наличие активации эндотелия при АФС *in vivo* вызывает сомнения. Прежде всего, это связано с отсутствием воспалительных изменений при гистологическом исследовании или наличием минимальных признаков таковых. Так, морфологические изменения сосудов при АФС отличаются от обнаруживаемых при системных васкулитах и атеросклерозе и носят название васкулопатий. Это понятие включает в себя патологию сосудов, при которой отсутствуют четкие признаки воспалительной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Характерно образование внутрисосудистых фибриновых тромбов, возможно, в сочетании с инфильтрацией мононуклеарами, однако инфильтрация нейтрофилов не выявляется.

Однако ряд исследований объективно свидетельствует в пользу активации эндотелия при АФС. Так, у больных с вторичным АФС повышен уровень t-РА и фактора фон Виллебранда (vWF); у пациентов с рецидивирующими тромбозами на фоне первичного АФС в исследовании выявляется увеличение VCAM-1; имеются также данные о наличии циркулирующих частиц эндотелиальных клеток при АФС [24]. Наиболее признанным объяснением несоответствия данных *in vivo* и *in vitro*, свидетельствующих об активации эндотелия, и отсутствия воспалительных изменений при гистологическом исследовании является так называемая теория двойного удара. Эта теория предполагает наличие при АФС минимального уровня системной активации эндотелия, являющейся, однако, мощным предрасполагающим фактором к развитию тромбозов, которые могут реализоваться в присутствии дополнительных триггерных факторов, обуславливающих развитие тромбофилических состояний.

Интересен механизм активации эндотелия под действием АФА. Было показано, что анти-β2-GPI-антитела, связываясь со структурами мембраны эндотелиальных клеток, вызывают сходный эффект с провоспалительными цитокинами (TNF-α, IL-1) и ЛПС, активируя внутриклеточную передачу сигнала и экспрессию цитокинов и молекул адгезии за счет активации транслокации в ядро фактора транскрипции NF-κB. Установлено также, что антиген, с которым взаимодействует β2-GPI, индуцируя активацию эндотелия, гомологичен семейству Toll/IL-1-рецепторов, связывающих ЛПС [25]. Кроме того, провоспалительные цитокины, продуцируемые активированными эндотелиоцитами, сами способствуют дальнейшей активации эндотелия, потенцируя эффект анти-β2-GPI. Так, поданным Del Papa N. и соавт. (1997), IL-1b, выделяемый активированным эндотелием, по аутокринному механизму стимулирует HUVEC, тогда как введение антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra) блокирует, в зависимости от дозы, активацию эндотелия под действием анти-β2-GPI-антител [26].

С активацией фактора NF-κB связано также увеличение экспрессии TF на эндотелиальных клетках и лейкоцитах при АФС, обладающего прокоагулянтными и провоспалительными свойствами. Кроме того, повышение активности TF связано с подавлением функций TFPI под действием АФА.

Одной из важнейших причин протромботического состояния при АФС является нарушение баланса TXA2/PGI2. Впервые уменьшение продукции проста-

циклина эндотелиальными клетками было показано Carreras L. (1982) [27]. Это было первое сообщение о значении нарушения функции эндотелия и связанными с ней тромботическими осложнениями при наличии аКЛ в плазме. В дальнейших исследованиях было показано, что дисбаланс ТХА2/PGI2 преимущественно обусловлен увеличением продукции ТХА2. Данные Habib A. и соавт. (1991) свидетельствуют об увеличении экспрессии ЦОГ-2 при инкубации HUVEC с сывороткой крови пациентов с АФС [28]. У этих же пациентов было обнаружено повышение экскреции 11-дегидро-ТХВ2, что косвенно говорит в пользу увеличения активности тромбоцитов. Данные относительно продукции PGI2 оказались весьма противоречивыми, что связано, в первую очередь, с трудностью определения концентрации PGI2 и использованием разных технических методик в исследованиях. В исследовании Del Papa N. и соавт. (1997) показано дозозависимое увеличение продукции 6-кето-PGF1 α – основного продукта метаболизма арахидонового пути – при инкубации человеческих моноклональных антител к анти- β 2-GPI с монослоем HUVEC [26]. Уровень 6-кето-PGF1 α является маркером активации эндотелия и формирования провоспалительного и прокоагулянтного фенотипа и коррелирует с другими параметрами активации эндотелия, такими как экспрессия молекул адгезии и секреция цитокинов.

Еще одним проявлением эндотелиальной дисфункции под действием АФА является повышение сосудистого тонуса. Atsumi T. и соавт. (1998) в исследовании *in vitro* показали значительное увеличение экспрессии мРНК препроэндотелина-1 при инкубации монослоя эндотелиальных клеток с моноклональными антителами к анти- β 2-GPI [29]. Эта же группа исследователей указывает на корреляцию уровня ET-I с наличием артериальных тромбозов в анамнезе у пациентов с АФС.

В патогенезе воспаления, тромбоза и атеросклероза важную роль играет взаимодействие моноцитов и эндотелиоцитов. АФА активируют это взаимодействие, увеличивая продукцию MCP-1 эндотелиоцитами. Уровень MCP-1 при АФС выше у пациентов с тромбозами, чем у пациентов, их не имеющих.

Обработка культуры эндотелиальных клеток с помощью аКЛ ассоциируется с дозозависимым увеличением синтеза NO и гиперэкспрессией iNOS, индуцируемой NO-синтазой (iNOS), что является еще одним подтверждением развития эндотелиальной дисфункции при АФС. У больных с СКВ и АФС концентрация нитратов гораздо выше, чем у пациентов без АФС, и коррелирует с концентрацией аКЛ. Следует отметить, что увеличение продукции NO является характерным для ССВО.

О роли воспаления в патогенезе тромботических осложнений свидетельствует также наличие корреляции между уровнем СРБ у мужчин с СКВ, риском тромбозов и уровнем аКЛ [30].

В развитии артериальных тромбозов также играют роль АФА к оЛПНП, уровень которых коррелирует с риском ИМ и прогрессированием атеросклероза сонных артерий, а также существенно повышен у пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе. АФА принимают участие в формировании атеросклеротической бляшки, активируя захват оЛПНП макрофагами и способствуя формированию пенистых клеток.

6.4.3. Роль процессов апоптоза в патогенезе АФС

Важную роль в образовании аутоантител и развитии эндотелиальной дисфункции играют процессы апоптоза. АФА обладают способностью связываться с апоптозными клетками, в том числе и эндотелиальными, как непосредственно, так и опосредованно через анти- $\beta 2$ -GPI, что обусловлено экспрессией фосфатидилсерина на мембране клеток, подвергающихся апоптозу. В то же время АФА сами могут индуцировать апоптоз. Так, по данным Bordron A. и соавт. (1998), АЭАТ-антитела вызывают экспрессию фосфатидилсерина и фрагментацию ДНК эндотелиальных клеток [31].

Апоптозные клетки являются первичными антигенными и иммуногенными источниками. В норме их элиминация осуществляется макрофагами. Одним из механизмов «узнавания» апоптозных телец является взаимодействие специфических рецепторов макрофагов с анионными ФЛ, что приобретает особое значение при АФС. Нарушение этих процессов приводит к нарушению фагоцитоза апоптозных клеток макрофагами и к моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов против эпитопов мембранных ФЛ. Возможной причиной нарушения узнавания апоптозных телец макрофагами является активация процессов перекисного окисления, которые могут привести к модифицированию структуры ФЛ и появлению у них новых антигенных свойств.

Аннексии V, обладающий высоким сродством к ФЛ, проявляет свойства естественного антикоагулянта, является своеобразным маркером апоптоза и в настоящее время широко используется как проба на апоптоз. В физиологических условиях ФЛ мембран апоптозных клеток связаны с аннексином V, который предотвращает образование аутоантител, связывание факторов свертывания с фосфолипидной матрицей и возможный чрезмерный прокоагулянтный ответ. АФА конкурируют с аннексином V за ФЛ, нарушают «аннексиновый щит», способствуют обнажению ФЛ, провоцируя аутоиммунный и прокоагулянтный ответ. С другой стороны, в условиях активации апоптоза может создаться относительный дефицит аннекسينа V в связи с чрезмерной экстернализацией анионных ФЛ. Таким образом, активация апоптоза приводит к увеличению образования АФА, замыкая порочный круг.

В то же время не у всех пациентов выявляются одновременно АЭАТ и АФА. Этот факт рождает следующие гипотезы, объясняющие регуляцию процессов апоптоза при АФС и не являющиеся взаимоисключающими: 1) АЭАТ могут непостоянно присутствовать в крови; 2) существуют другие механизмы, влияющие на процессы апоптоза при АФС. В качестве подтверждения последней гипотезы Nakamura N. и соавт. (1994) показали, что ВА могут непосредственно активировать апоптоз в монослое HUVEC [32]. Апоптоз эндотелиальных клеток играет важную роль в патогенезе микроангиопатий. Так, по данным Mitra D. и соавт. (1998), при инкубации культуры эндотелиальных клеток с плазмой пациентов с ТТП и ГУС наблюдается увеличение экспрессии каспазы-1 и -3 [33].

6.4.4. Роль цитокинов в патогенезе АФС

Системные ревматические заболевания характеризуются нарушением регуляции баланса цитокинов, проявляющимся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и дефицитом супрессорных факторов. Основными источниками цитокинов служат CD4⁺-Т-лимфоциты, которые в зависимости от спектра продуцируемых цитокинов разделяют на Т-хелперы типа 1 (Th1), синтезирующие IL-2, IFN- γ и обуславливающие формирование клеточного иммунного ответа, и типа 2 (Th2), продуцирующие IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и обуславливающие развитие гуморального иммунного ответа. Активация Th1-клеточного ответа обнаруживается в основном при аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет типа 1), а Th2-клеточный ответ характерен для аллергических реакций. При СКВ и ревматоидном артрите выявляется нарушение как в звене Th1, так и в звене Th2. Так, были выявлены выявили 14 клонов Th2, способных активировать синтез АФА В-клетками под действием β 2-GPI [34].

В патогенезе КАФС ключевая роль принадлежит массивному выбросу провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF- α , IL-6, IL-1, которые обуславливают развитие проявлений системного ответа на воспаление: ОРДС, отека головного мозга и дисфункции миокарда. Повышенный уровень этих цитокинов выявляется в сыворотке крови и в жидкости, полученной при бронхиальном лаваже у пациентов с ОРДС. В патогенезе ОРДС существенную роль играют нейтрофилы, которые аккумулируются в области тканевого повреждения. Так, и в бронхоальвеолярном содержимом при ОРДС выявляется повышенное содержание IL-8 – важнейшего лейкоцитарного хемоаттрактанта. В формировании ОРДС участвует также IL-18, который активирует миграцию нейтрофилов и увеличивает проницаемость легочной ткани.

На сегодня накоплено множество данных, свидетельствующих о роли воспаления в формировании акушерской патологии (преждевременные роды, повторные выкидыши, ВУЗРП при АФС. Так, Girardi G. и соавт. (2003) выявили связь между развитием выкидышей и наличием нейтрофильной инфильтрацией и активации комплемента, преимущественно компонента C5a, у мышей, иммунизированных человеческими АФА [35]. Важное значение для развития нормальной беременности имеет баланс Th1- и Th2-цитокинов. Известно, что при физиологической переменности преобладает эффект Th2, тогда как повышение продукции провоспалительных Th1-цитокинов (TNF- α , IL-1b, IL-6) ассоциируется с развитием невынашивания беременности и гестозов. АФС является главной причиной перинатальной смертности, связанной с такими патологическими состояниями, как ВУЗРП, преждевременные роды, гестоз. Циркуляция АФА выявляется у 20% женщин с привычным невынашиванием беременности. В недавнем исследовании Bergman J. и соавт. (2005) была определена ведущая роль TNF- α как одного из главных медиаторов воспалительного ответа в развитии акушерских осложнений при АФА [36]. Так, введение мышам IgG женщин с АФА и с привычным невынашиванием беременности в анамнезе приводило к быстрому подъему уровня TNF- α , источником кото-

рого являются как лейкоциты, так и непосредственно трофобласт, и ассоциировалось с развитием патологии беременности. Значительно меньшее число неудачных беременностей у мышей с дефектным геном TNF- α (TNF- α -/-) свидетельствует о том, что провоспалительные цитокины являются ключевыми медиаторами АФА-опосредованного повреждения. Такой же эффект наблюдался и при введении антагонистов рецепторов TNF- α I типа, которые показали свою эффективность на многочисленных экспериментальных моделях ревматоидного артрита и которые, возможно, могут оказаться эффективными для профилактики акушерских осложнений при АФА. Однако эта гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях. Интересно, что у мышей с дефектом гена C5a (C5a -/-), а также при применении моноклональных антител к C5a и антагонистов рецепторов C5a введение АФА не приводило к увеличению продукции TNF- α и развитию патологии беременности. Таким образом, предполагаемый патогенетический механизм развития акушерской патологии связан с выработкой специфических антител к децидуальной ткани, которая в процессе дифференцировки экспрессирует фосфатидилсерин – мишень для АФА. АФА-зависимая активация комплемента приводит к увеличению продукции цитокинов, которые способствуют дальнейшей активации комплемента, прогрессированию воспалительного ответа и усугублению тканевых повреждений.

При АФС выявляется снижение уровня IL-3 и GM-CSF, что ассоциируется с развитием акушерских осложнений. IL-3 и GM-CSF регулируют процессы инвазии трофобласта, формирования плаценты и роста плода. Кроме того, IL-3 активирует пролиферацию мегакариоцитов и увеличивает количество тромбоцитов. При нормальной беременности содержание этих факторов значительно увеличивается под действием прогестерона. По данным Fishman P. и соавт. (1995), у мышей с экспериментальным АФС введение рекомбинантного IL-3 предотвращает развитие патологий беременности [37]. Важно, что аспирин предупреждает развитие выкидышей как в экспериментальных моделях АФС, так и у человека. Ингибируя ЦОГ-1, аспирин снижает продукцию ТХА₂, что приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов, и способствует увеличению продукции лейкотриенов, которые, в свою очередь, стимулируют синтез IL-3. Однако подобный эффект аспирина наблюдается лишь при его применении в низких дозах. Таким образом, применение низких доз аспирина (75–81 мг/сут) является важным компонентом комбинированной терапии АФС. Кроме того, показано, что ципрофлоксацин индуцирует экспрессию IL-3. Следовательно, антибиотикотерапия инфекционных заболеваний может играть важную роль в профилактике КАФС.

Возможно, активированный эндотелий препятствует процессам нормальной инвазии трофобласта и нарушает процессы замещения эндотелия клетками трофобласта в спиральных артериолах, что приводит к нарушению плацентации и развитию акушерских осложнений (невынашивание беременности, ВУЗРП). Так, по данным Bulla R. и соавт. (1999), сыворотка женщины с АФС и с повторными самопроизвольными выкидышами в анамнезе ингибирует адгезию трофобласта к эндотелию *in vitro* [38].

6.4.5. Значение инфекции как пускового механизма для развития КАФС.

Антигенная мимикрия

Яркой иллюстрацией развития КАФС на фоне инфекции является случай, описанный Naum G. и соавт. (1999) [39]. КАФС развился у пациента с СКВ через 3 нед. после инфекции, вызванной *Salmonella typhi*, которая была успешно вылечена с помощью офлоксацина. Исследователи считают, что ЛПС *S. typhi* обладает иммуногенными и протромботическими свойствами. В дальнейшем было показано, что липид А грамотрицательных бактерий вызывает образование антикардиолипидных антител и люпус-антикоагулянта, способных связываться с $\beta 2$ -GPI.

В большинстве случаев аКЛ, синтезируемые под действием инфекционного агента, не являются патогенными и не способны взаимодействовать с $\beta 2$ -GPI. Однако появляется все больше данных о возможности выработки патогенных анти- $\beta 2$ -GPI-зависимых антител при инфекции. Не исключено, что при наличии определенной генетической предрасположенности (определенного профиля HLA) инфекционные антитела могут приобретать способность к взаимодействию с $\beta 2$ -GPI. Например, появление патогенных свойств у инфекционных аКЛ может быть обусловлено мутацией их CDR3-домена, ответственного за связывание с $\beta 2$ -GPI.

Существуют и другие механизмы развития КАФС под действием инфекции. Так, некоторые микроорганизмы обладают суперантигеном, способным активировать Т-клетки, которые, в свою очередь, стимулируют выработку аКЛ в В-лимфоцитах. Наконец, микроорганизмы могут содержать химические структуры, сходные с определенными аминокислотными последовательностями или конформационными структурами белков человеческого организма. При этом феномене, названном антигенной мимикрией, наблюдается нарушение толерантности к аутоантигенам, развитие специфического иммунного ответа под воздействием патогенного агента и перекрестной реактивности по отношению к собственным структурам организма с формированием органических повреждений. Zhang L. и соавт. (1999) идентифицировали протеин Sbi в составе *Staphylococcus aureus*, обладающий способностью связываться с $\beta 2$ -GPI [40]. Новые данные о возможной роли антигенной мимикрии в развитии АФС были получены Gharavi A. и соавт. (1999) [41]. Было исследовано 7 протеинов, часто выявляемых в составе вирусов, с последовательностью, гомологичной GDKU- и GDKU2-протеинам. Последние представляют собой аминокислотную последовательность основного участка связывания ФЛ в молекуле $\beta 2$ -GPI. По данным Gharavi A. и соавт. (1999), введение синтетического пептида, гомологичного ФЛ-связывающему участку $\beta 2$ -GPI и протеину цитомегаловируса, приводит к индукции синтеза аКЛ и анти- $\beta 2$ -GPI у мышей [41]. Однако эти антитела не обладали патогенными свойствами, и их продукция не сопровождалась развитием клинических проявлений АФС.

Группа исследователей под руководством Blank M. (2002) идентифицировала гексапептид (TLRVYK), который узнает моноклональные антитела

к $\beta 2$ -GPI, способные активировать эндотелиальные клетки и названные Н-3 [42]. Была обнаружена высокая степень гомологии между гексапептидом TLRVYK и пептидными последовательностями многих бактерий и вирусов. Эта же группа исследователей выявила патогенные свойства гексапептида и его способность вызывать клинические проявления АФС. Так, у мышей, иммунизированных TLRVYK-содержащими компонентами микробов, наблюдался синтез анти- $\beta 2$ -GPI-антител. Причем такая реакция наблюдалась в основном у мышей, иммунизированных *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*. Введение полученных анти- $\beta 2$ -GPI-антител здоровым беременным мышам сопровождалось развитием клинических симптомов АФС: тромбоцитопенией, увеличением АЧТВ, прерыванием беременности. В отличие от непатогенных антител к $\beta 2$ -GPI, взаимодействующих с 5-м доменом $\beta 2$ -GPI, содержащим участок связывания ФЛ, патогенные анти- $\beta 2$ -GPI связываются с TLRVYK-эпитопом, расположенным в 3-м домене молекулы $\beta 2$ -GPI.

При воспалении, развивающемся во время инфекции, на наружной поверхности клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток наблюдается экспрессия отрицательно заряженных ФЛ, которые способны связывать АФА. Одновременно воспалительный ответ сопровождается усилением экспрессии Th1-провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1b, IFN- γ), которые обуславливают активацию эндотелия и лейкоцитов. Эндотелиальные клетки, активированные под действием воспалительных стимулов и АФА, продуцируют IL-1, который также принимает участие в активации моноцитов. Экспрессия ТФ активированными моноцитами играет ключевую роль в патогенезе КАФС, обуславливая развитие коагулопатии. Адгезия моноцитов к Е-селектину, экспрессирующемуся на активированных эндотелиоцитах, также способствует синтезу ТФ и увеличению прокоагулянтного потенциала моноцитов. Кроме того, аКЛ могут активировать моноциты, взаимодействуя с Fc-рецепторами. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что не все аКЛ, продуцируемые под действием инфекционных агентов, являются патогенными. Кроме того, способностью индуцировать развитие КАФС обладают лишь определенные бактерии и вирусы при наличии индивидуальной предрасположенности. Дальнейшее изучение проблемы и идентификация инфекционных агентов, вызывающих синтез патогенных аКЛ, помогут разработать способы профилактики развития КАФС под действием инфекции.

6.4.6. Роль системы гемостаза в патогенезе АФС и КАФС

При АФС существенно нарушается баланс компонентов системы гемостаза между факторами свертывания, фибринолитической системой, тромбоцитами и эндотелием, нарушается активность естественных антикоагулянтов, что создает условия для развития тромбофилического состояния и тромботических осложнений.

Главную роль в возникновении тромбофилии при АФС играют повреждения в системе РС. АФА ингибируют систему РС несколькими путями:

а) ингибируют формирование тромбина, который является активатором РС (тромбиновый парадокс);

б) ингибируют активацию РС через образование антител к ТМ;

в) вызывают развитие приобретенной резистентности к АРС через:

– ингибицию сборки протеинов комплекса РС на анионных поверхностях фосфолипидных матриц,

– прямую ингибицию АРС-активности,

– ингибицию кофакторов Va и VIIIa;

г) приводят к развитию приобретенного дефицита РС и/или PS. Так, афинность PS к C4bBr АФА повышают что может обуславливать приобретенный дефицит PS. Хотя в целом снижение уровня РС и PS у пациентов с АФС выявляется довольно редко, но, вероятно, это очень опасно в плане тромботических осложнений. Аутоантитела, направленные против фактора Va, защищают его от инактивации с помощью АРС. Замедленная деградация фактора Va обуславливает так называемый фенотип АРС-резистентности. В этом случае отсутствует истинная мутация FV Leiden, но фактор Va, связанный с АФА, не ингибируется под действием АРС, сохраняя свою прокоагулянтную активность. При этом не столько нарушается активация РС, сколько возникает резистентность к АРС.

Исследования последних лет показали, что низкие дозы тромбина преимущественно активируют РС. Эти и другие наблюдения привели к открытию так называемого «тромбинового парадокса»: тромбин обладает и анти- и протромботическими свойствами в системе гемостаза (табл. 40). При низких концентрациях тромбина преобладают его антитромботические свойства за счет активации РС, тогда как при более высоких концентрациях тромбина проявляется его протромботическая активность.

Таблица 40. Влияние тромбина на параметры гемостаза

Протромботические эффекты	Антитромботические эффекты
Активация протеинов коагуляционного каскада (FV, VIII, VII, XI)	Стимуляция синтеза простациклина эндотелиальными клетками и активированными тромбоцитами
Активация и превращение растворимого фибриногена в фибрин	Стимуляция синтеза эндотелиальными клетками t-РА
Активация фибрин-стабилизирующего фактора в FXIIIa	Стимуляция синтеза NO эндотелиальными клетками — мощного вазодилатора и ингибитора тромбоцитов
Активация ингибитора фибринолиза (ТАPI)	Связывание с тромбомодулином и активация протеина С с образованием АРС
Активация тромбоцитов	
Стимуляция секреции vWF поврежденными эндотелиоцитами	

Гипотеза, объясняющая протромботическое действие АФА, вытекает из хорошо известных их прямых эффектов на формирование тромбина. Низкие концентрации АРС, циркулирующего в крови здоровых людей, поддерживают исходную активацию РС и, таким образом, низкие уровни формирования тромбина. Наличие АФА ингибирует эти низкие уровни формирования тромбина и снижает уровни циркулирующего АРС. После повреждения сосудистой стенки уровень циркулирующего АРС недостаточен для предупреждения неконтролируемого образования тромба.

Важный вклад в развитие тромбофилии в результате повреждения системы РС вносит и снижение фибринолитической активности в результате отсутствия ингибирующего влияния АРС на ингибитор активатора плазминогена. Кроме того, развитие тромбофилии при АФС обусловлено подавлением синтеза эндотелиальными клетками наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора – простациклина и снижением активности важнейшего естественного антикоагулянта АТ III, вероятно, вследствие нарушения его взаимодействия с гепарин- и гепарансульфатом в условиях его конкуренции с АФА за связывание с этими компонентами мембран эндотелиальных клеток. Под действием АФА активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах TF, vWF и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.

Итак, в настоящее время считается, что венозные тромбозы при КАФС обусловлены нарушением системы РС, а артериальные тромбозы – активацией тромбоцитов под действием АФА. Кроме того, АФА способствуют прогрессированию атеросклероза [34].

6.4.7. Роль тромбоцитов в патогенезе АФС и КАФС

Помимо эндотелиальных нарушений, одним из основополагающих механизмов тромбофилии является тромботическая тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов. Наличием тромбоцитарных тромбов у больных с АФС объясняется «белый сгусток», нередко обнаруживаемый хирургами у таких больных.

Участие тромбоцитов в качестве мишеней АФА не вызывает сомнений. Идентификация маркеров активации тромбоцитов у большинства больных с АФС выявляет нарушение регуляции эйкозаноидов (ингибция синтеза простациклина и/или повышение продукции тромбоксана тромбоцитами). Ряд исследований демонстрирует повышение CD62p (P-селектина) и количества микрочастиц тромбоцитов, подтверждая усиление активации тромбоцитов у больных с АФС.

Согласно теории J. Arnout и J. Vermilen, небольшая предварительная активация тромбоцитов, обусловленная физиологическими или патологическими состояниями, приводит к экспрессии ФЛ на поверхности тромбоцитов, что является инициальным необходимым условием для дальнейшей активации тромбоцитов.

Нормальные мембраны тромбоцитов имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой мембраны богат холинфосфолипидами, тогда как

аминофосфолипиды локализуются на внутреннем слое. В процессе активации тромбоцитов происходит быстрое перемещение ФЛ с листка на листок мембраны (эффект флип-флоп). В тромбоцитах, подвергшихся активации, теряется физиологическая ФЛ-асимметрия и повышается экспозиция анионных ФЛ, в основном фосфатидилсерина, снаружи клеточной мембраны. Мембраны активированных тромбоцитов – важный источник отрицательно заряженных ФЛ, обеспечивающих каталитическую поверхность для взаимодействия факторов коагуляции. Кроме того, при активации тромбоцитов обнажение анионных ФЛ сочетается с выделением прокоагулянтных микровезикул.

Взаимодействие тромбоцитов с АФД, возможно, по меньшей мере, тремя путями:

- 1) путем классической реакции антиген-антитело при взаимодействии иммуноглобулинов с Fab-фрагментами тромбоцитарных антигенов;
- 2) связыванием иммунных комплексов с тромбоцитами через FcγRII;
- 3) АФА, подобно другим иммуноглобулинам, могут связывать тромбоциты неспецифическим способом через механизм, не охарактеризованный в достаточной мере, но, вероятно, связанный с повреждением тромбоцитарной мембраны. Такое неспецифическое связывание, видимо, не играет патофизиологической роли в АФС-тромбозах.

В настоящее время идентифицировано три семейства рецепторов Fcγ (RI, RII, RIII), которые содержат несколько аллельных вариантов. Fcγ-рецепторные молекулы, присутствующие на тромбоцитах, представлены только FcγRII. Последние обнаружены также на моноцитах, нейтрофилах и обладают низкой аффинностью к Fc-фрагменту мономерных IgG, но высокоаффинны к Fc-фрагменту IgG в иммунных комплексах или IgG, связанных с антигеном на поверхности тромбоцита. Активация FcγRII приводит к активации тромбоцита и выделению гранул.

Тромбоцитопения при АФС по механизму развития является тромбоцитарной и иммунной. Механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом схожи и, возможно, универсальны: это относится, в первую очередь, к ГИТ. Основной момент патогенеза – возможность взаимодействия FcγRII тромбоцита с Fc-фрагментом антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие FcγRII с Fc-фрагментом 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 FcγRII тромбоцита и Fc-фрагментом антитела. При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией, антигенные мишени, равно как и антитела, различны. Так, при ГИТ в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин – PF4, при АФС – комплекс между сывороточным белком-кофактором (β2-GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными ФЛ.

Таким образом, после слабой активации тромбоцитов (в результате имевшего место в анамнезе тромбоза при вирусной, бактериальной инфекции) отрицательно заряженные ФЛ экспонируются на поверхности тромбоцитов. ФЛ-связывающие протеины, такие как, например, $\beta 2$ -GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными ФЛ, образуя антигенную мишень. АФА стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между Fc γ RII и своей Fc-частью.

Большая занятость Fc γ RII приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов. В результате происходит запуск арахидонового каскада с образованием значительных количеств ТХА₂, ведущих к интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям в микроциркуляции. Агрегация тромбоцитов, в свою очередь, сопровождается реакцией высвобождения из них биологически активных веществ (АДФ, серотонина), также оказывающих влияние на агрегацию тромбоцитов и микрочастиц-derivатов с прокоагулянтной активностью.

АФА, связанные с тромбоцитарными мембранами, также могут проявлять свои эффекты через активацию комплемента. Так, у пациентов с АФС и церебральной ишемией выявлено повышение уровней инактивированного терминального мембран-атакующего комплекса комплемента (C5b-9). Эти данные подтверждают возможную роль активации комплемента в патофизиологии АФС. Согласно вышеизложенному, предложенная Арно гипотеза о Fc γ RII-опосредованной активации также может быть применена к комплемент-опосредованной активации тромбоцитов при АФС. Дополнительное действие C5b-9 может повышать миграцию ФЛ через слои мембраны тромбоцита, приводя к усилению их связывания с АФА и формированию порочного круга.

Важную роль в патогенезе тромбофилии при АФС играют взаимоотношения АФА с другими клетками. К клеткам, с которыми АФА связываются через $\beta 2$ -GPI (а возможно, и через другие кофакторы), относятся нейтрофилы, моноциты и клетки трофобласта. В 1994 г. Arvieux J. и соавт. впервые описали $\beta 2$ GPI-опосредованное связывание анти- $\beta 2$ -GPI с ВА-активностью с нейтрофилами человека, что сопровождалось активацией и адгезией к эндотелиальному монослою [59]. Наблюдаемые эффекты также зависели от связывания антител Fc γ RII нейтрофилов. Авторы сделали вывод, что взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными клетками в присутствии АФА ведет к протромботическим эффектам.

Аутоантитела при АФС способствуют и индукции TF-экспрессии на моноцитах. Поскольку последние также располагают Fc γ RII, возможно, что взаимодействие АФА с этими клетками также происходит за счет «оккупации» этих рецепторов. В качестве альтернативы, возможно, в этот процесс может вовлекаться система комплемента, т. к. известно, что C5a индуцирует экспрессию на моноцитах.

Процессы тромбообразования и воспаления тесно взаимосвязаны и потенцируют друг друга. Так, при КАФС массивный выброс провоспалительных цитокинов приводит к формированию протромбогенного фенотипа сосудистого эндотелия. Активированные тромбоциты являются источниками медиа-

торов воспаления (тромбоцитарный фактор роста, фактор 4 тромбоцитов (PF4), тромбоспондин). При связывании тромбоцитарного Р-селектина с лейкоцитарным рецептором (гликопротеиновым лигандом Р-селектина – PSLG-1) активируется транслокация фактора NF- κ B в ядро и индуцируется синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов и TF. Циркулирующие факторы свертывания также обладают провоспалительным потенциалом. Так, взаимодействие комплекса TF–VIIa и фактора Xa со специфическими рецепторами PARs (рецепторы, активируемые тромбином) приводит к увеличению экспрессии КМА и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1b, IL-6). Тромбин стимулирует экспрессию КМА на эндотелии и активирует хемотаксис лейкоцитов. Напротив, АТ III, связываясь с рецепторами моноцитов, предотвращает продукцию цитокинов и хемокинов. APC при взаимодействии со специфическими рецепторами на эндотелии EPCR подавляет продукцию TNF- α и КМА.

Нарушение антикоагулянтных механизмов при АФС приводит к формированию провоспалительного и протромботического потенциала. При КАФС, в условиях развития системного ответа на воспаление, наблюдается прогрессирующая активация процессов коагуляции и воспаления, которые приводят к массивному повреждению тканей и развитию множественных тромбозов.

Таким образом, проявления КАФС зависят от двух факторов:

- 1) органов, вовлеченных в процесс формирования тромбозов и распространенности тромбозов;
- 2) проявлений ССВО.

Именно на ликвидацию этих факторов должна быть направлена терапия КАФС.

6.5. Дифференциальная диагностика

Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика КАФС с другими синдромами, проявляющимися развитием ТМА – ТТП, ГУС, HELLP-синдромом и ГИТ (табл. 41). Патогенетической основой всех этих заболеваний является развитие тромбозов, обусловленных наличием антител к протеинам плазмы. Указанные патологии имеют общие проявления, включающие ТМА, гемолитическую анемию, тромбоцитопению, поражение ЦНС.

При ТТП выявляется циркуляция антител к протеолитическому ферменту (металлопротеазе), обеспечивающему расщепление vWF. Нерасщепленные мультимеры vWF способствуют развитию диссеминированной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Клинические признаки, характерные для ТТП (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лихорадка, поражение почек и нервной системы), могут выявляться и при КАФС. Отличительными признаками ТТП являются значительно более выраженная, чем при КАФС, тромбоцитопения и повышение уровня шистоцитов (фрагментов эритроцитов). Обычно АФА при ТТП не обнаруживаются, однако в ряде случаев могут выявляться (в небольших титрах). Важное значение для дифференциальной диагностики КАФС имеет определение ПДФ. Так, их концентрация не увели-

Таблица 41. Дифференциальная диагностика состояний, характеризующихся множественными тромбозами

Диагностический критерий	КАФС	ТПП/ГУС	ГИТ	ДВС-синдром	Наследственная тромбофилия
Механизм тромбоза	Тромбоз, индуцированный антителами	Тромбоз, индуцированный антителами/ дефицит vWF протеазы	Тромбоз, индуцированный антителами к PF4, IL-8, NAP-2	Инфекция, онкологические заболевания, акушерские осложнения, травмы, цирроз печени и т. д.	Дефицит протейна C, S, AT III, мутация FV Leiden
Аутоантиген	$\beta 2$ -GPI Протромбин Аннексин V Металло-протеаза	Металло-протеаза, расщепляющая vWF	Фактор 4 тромбоцитов	—	—
Мишень для тромбозов	Микроциркуляторное русло	Микроциркуляторное русло	Артерии, вены, сосуды микроциркуляторного русла	Сосуды микроциркуляторного русла, артерии, вены	Вены, артерии
Антифосфолипидные антитела	++	±	(+)-	±	—
Анемия	±	+	—	±	—
Шистоциты	±	++	—	±	—
Продукты деградации фибрина	±	—	+	+++	—
Тромбоцитопения	+	++	++	+	—
Увеличение протромбинового времени	—	—	—	+	—
Увеличение АЧТВ	±	—	—	+	—
Геморрагические проявления	—	±	—	+	—

Примечания:

«+» — характерный для данной патологии диагностический критерий;

«-» — при данной патологии не выявляется;

«±» — при данной патологии может выявляться или не выявляться.

чивается при ТТП, однако значительно возрастает при ДВС-синдроме. В отличие от КАФС, рецидив ТТП обнаруживается довольно часто (67% случаев). Пристальное внимание к дифференциальной диагностике этих двух состояний обусловлено различием в лечебной тактике: применение антикоагулянтов жизненно необходимо при КАФС, тогда как при подозрении на ТТП тре-

буется срочное проведение плазмафереза. Следует отметить, что ТТП может развиваться на фоне КАФС.

ГИТ, или так называемый «синдром белых сгустков», может развиваться при КАФС как осложнение терапии гепарином (0,5% случаев) и характеризуется формированием новых тромбов. Характерно развитие парадоксальной гиперагрегации на фоне тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов на 50% и более от исходного уровня) вследствие выработки антител к PF4. Следует отметить, что развитие ГИТ наиболее опасно для пациентов с АФС и/или наследственными тромбофилиями, т. к. в этом случае имеет место потенцирование тромбофилии и повышается риск фатальных тромботических осложнений.

6.6. Принципы терапии

КАФС – редко встречающееся состояние, изучение этиопатогенеза которого представляет значительные трудности. Проспективных контролируемых исследований с целью изучения данной патологии на настоящий момент не существует, и наши знания о КАФС основываются на описаниях имеющихся клинических случаев и обзорных работах. В связи с недостаточным знанием этиопатогенеза КАФС оптимальная терапия его не разработана.

При подозрении на КАФС незамедлительно должна быть начата агрессивная терапия. Ранняя диагностика и начало адекватной терапии являются критическими для исхода КАФС. Следует отметить, что серологическое выявление маркеров АФС или обнаружение ВА требует определенного времени или зачастую просто невозможно, а кроме того, порой на фоне прогрессирующих тромбозов результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными.

Учитывая, что КАФС является тромбофилическим расстройством с характерной распространенной микроваскулопатией, патогенетически обоснованной представляется терапия с использованием антикоагулянтов, а также предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (АФА, цитокинов, продуктов активации комплемента, АЭАТ). Наиболее часто с этой целью используются антикоагулянты, иммунодепрессанты – глюкокортикоиды или циклофосфамид, а также плазмаферез или внутривенное введение гамма-глобулина.

Анализ 130 случаев КАФС свидетельствует, что антикоагулянты имеют решающее значение в предотвращении летального исхода у больных с КАФС [43]. Практически во всех случаях проводилась комбинированная терапия, так что оценить отдельно эффективность монотерапии антикоагулянтами не представляется возможным. Кроме того, пациенты с КАФС могут быть рефрактерны к такой терапии, что требует применения комплексной терапии. Тем не менее анализ комбинированной терапии показал, что наилучшие результаты достигались (68% выживаемости) при комбинированной терапии с применением антикоагулянтов, кортикостероидов, свежезамороженной плазмы и



Рис. 31. Алгоритм лечения КАФС, предложенный на 10-м Международном конгрессе по АФС.

* – исключить другие микроангиопатические синдромы (прежде всего тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и гепарин-индуцированную тромбоцитопению/тромбозы);

** – в сочетании со свежзамороженной плазмой при наличии шистозитов.

внутривенного введения иммуноглобулина. В связи с этим на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь 2002 г.) был выработан следующий алгоритм ведения больных с КАФС (рис. 31).

Терапию КАФС следует начинать с применения препаратов первого ряда – антикоагулянтов и кортикостероидов. Если клинический эффект отсутствует или прогрессируют тромбозы несмотря на антикоагулянтную терапию, то применяют препараты второго ряда. При отсутствии клинического эффекта и прогрессирующем ухудшении состояния пациента встает вопрос о применении препаратов третьего ряда, опыт использования которых ограничен и/или эффективность которых неизвестна (табл. 42). Схема применения различных препаратов при КАФС представлена в табл. 43.

Таблица 42. Возможности терапии КАФС

Препараты первой линии	Препараты второй линии	Препараты третьего ряда	Экспериментальные
Антикоагулянты Глюкокортикоиды	Внутривенный иммуноглобулин Плазмаферез +/- Переливание свежесзамороженной плазмы	Фибринолитики Циклофосфамид Простаглицлин Дефибротид Анкрод	Антицитокинные препараты Новые антикоагулянтные препараты

Таблица 43. Схема терапии КАФС

Препарат	Схема применения
Гепарин	В/в в течение 7–10 дней
Варфарин	МНО>3
Метилпреднизолон	Пульс-терапия: 1 г/день в/в в течение 3–5 дней, далее по 1–2 мг/кг/день
Внутривенный иммуноглобулин	0,4 мг/день/кг в течение 4–5 дней
Плазмаферез+свежесзамороженная плазма	2–3 л плазмы в течение 3–5 дней
Циклофосфамид	0,4–1 мг/м ² в/в
Простаглицлин	5 нг/кг/день в течение 7 дней
Дефибротид	100–275 мг/кг/день не < 3 недель или удвоенная доза перорально

Важнейшее значение имеет устранение возможных триггерных факторов КАФС. При подозрении на инфекцию необходимо как можно более раннее начало антибиотикотерапии. По данным Amital H. и соавт. (2001), удаление некротизированных тканей и ампутация конечности (последнее – в случае гангрены) могут значительно улучшить прогноз КАФС [19].

Гепарин в 1000 раз увеличивает активность АТ III, что приводит к эффективному ингибированию тромбина, факторов X и IX. В достаточно высоких концентрациях гепарин способен оказывать дополнительное ингибирующее влияние на тромбин через кофактор гепарина II. Некоторые ограничения циткоагулянтного эффекта гепарина связаны с его неспособностью в комплексе с АТ III ингибировать тромбин и фактор X при фиксации последних на поверхности фибрина и ФЛ. Эффективность применения гепарина у пациентов с КАФС обусловлена не только его воздействием на систему гемостаза, но и, возможно, способностью адсорбировать АФА, предотвращать их связывание с клетками-мишенями и ингибировать активность комплемента.

Более предпочтительным представляется использование **низкомолекулярного гепарина**, т. к. он: а) обеспечивает хороший антикоагулянтный эффект; б) в меньшей степени нуждается в кофакторе (АТ III), когда в условиях КАФС угнетаются естественные антикоагулянтные пути; в) менее опасен с точки зрения развития ГИТ, т. к. НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и PF4.

Противотромботическую активность НМГ длительное время связывали исключительно с преобладанием анти-Ха-активности над антитромбиновой активностью. Однако выяснилось, что только 30% противотромботической активности НМГ осуществляется через АТ III, а 70% – через эффекты, связанные с эндотелием, в частности с высвобождением естественного антикоагулянта TFPI. Активация TF является ключевым этапом развития коагуляции и воспаления и представляет важную часть патогенеза гнойно-септических заболеваний, КАФС, ДВС-синдрома, что объясняет эффективность применения НМГ при этих состояниях. В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и возможности его применения для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, бронхиальную астму, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Так, по данным Bagam D. и соавт. (1997), НМГ может с хорошим эффектом применяться для лечения бронхиальной астмы, учитывая его способности тормозить развитие аллергического воспаления под влиянием тучных клеток за счет ингибирования инфильтрации лейкоцитов и экспрессии TNF- α [44]. При стабилизации состояния возможен переход на длительный прием варфарина.

Эффективность **глюкокортикоидов** обусловлена их способностью ингибировать развитие системного ответа на воспаление. С точки зрения изучения механизмов такого эффекта, весьма интересно исследование Weyand C. и соавт. (1997), которые на модели гигантоклеточного артериита у мышей показали способность глюкокортикоидов ингибировать экспрессию фактора транскрипции NF- κ B, ответственного за индукцию синтеза большинства медиаторов воспаления [45]. Следует отметить, что сами по себе глюкокортикоиды не влияют на риск развития повторных тромбозов.

Применение **внутривенного иммуноглобулина** может быть эффективным в связи с его способностью блокировать связывание антител с рецепторами макрофагов, увеличивать Т-клеточный супрессорный ответ и, возможно, уменьшать синтез и активировать разрушения циркулирующих IgG за счет связывания с ними путем антиидиотипического взаимодействия, регулировать продукцию цитокинов и активацию системы комплемента. Иммуноглобулин применяется также для лечения ТТП и особенно эффективен у пациентов с тромбоцитопенией. Применение иммуноглобулина противопоказано при дефиците IgA, поскольку в этом случае оно может спровоцировать анафилактическую реакцию. С осторожностью и по возможности в минимальных дозах следует применять иммуноглобулин у пациентов с поражением почек, т. к. у таких больных препарат может спровоцировать развитие почечной недостаточности. Особенно это касается лиц старше 65 лет, принимающих препараты с возможным нефротоксическим действием, и случаев сепсиса. Кроме того, при применении иммуноглобулина могут наблюдаться сильная головная боль, обусловленная развитием асептического менингита, и повышение вязкости крови, хотя развития тромбозов после инфузии иммуноглобулина не выявлено.

В последнее время появляется все больше данных в пользу применения **плазмафереза** при КАФС, что, возможно, связано с удалением АФА, провос-

палительных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6, компонентов комплемента и других медиаторов воспаления, что препятствует прогрессированию воспалительного ответа, процессов коагуляции и повреждения тканей. Повторные плазмаферезы оправданы при наиболее рефрактерных случаях КАФС, когда все другие методы общепринятой терапии не приносят положительного результата. Плазмаферез является терапией выбора при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, патогенез и клинические проявления которой во многом сходны с КАФС. В недавнем исследовании Espinosa G. и соавт. (2004) было проанализировано 46 пациентов с микроангиопатической гемолитической анемией и циркуляцией АФА [46]. У пациентов в 26% случаев был выявлен гемолитико-уремический синдром, в 23% диагностирован КАФС, в 15% – острая почечная недостаточность, злокачественная гипертензия выявлена у 13%, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – у 13% и HELLP-синдром – у 4%. Выздоровление наблюдалось у 34% пациентов при назначении кортикостероидов и в 70% случаев при применении плазмафереза.

Заместительная терапия *свежезамороженной плазмой* особенно необходима при явных признаках ДВС-синдрома и микроангиопатической гемолитической анемии (появление большого числа шистоцитов в периферической крови). Показано, что плазмаферез является наиболее эффективным методом терапии микроангиопатической гемолитической анемии, ассоциированной с АФС. При этом одна из основных целей заместительной терапии – восполнение уровня естественных антикоагулянтов, в первую очередь, АТ III и РС. По данным Flamholz R. и соавт. (1999), уровень анти- $\beta 2$ -GPI-антител является маркером активности КАФС и эффективности плазмафереза [47]. Эти же авторы свидетельствуют о неэффективности плазмафереза у пациентов с IgA-изотипом аКЛ.

С нашей точки зрения, весьма эффективными могут быть концентраты АТ III и РС. Так, *рекомбинантный APC (Дротрекогин)* обладает мощным анти-тромботическим (снижает уровень D-димера), противовоспалительным (препятствует транслокации в ядро фактора транскрипции NF-kB, что приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и молекул адгезии на эндотелии) и профибринолитическим эффектами [48]. Его эффективность доказана у пациентов с тяжелым сепсисом в исследовании PROWESS [49]. Дефицит протеина С при сепсисе (<80%) от нормы ассоциируется с развитием ОРДС и худшим прогнозом. В связи с ключевой ролью системного воспалительного ответа в патогенезе КАФС, применение этого препарата обосновано и у пациентов с данным патологическим состоянием.

Сообщается об успешном применении фибринолитиков, простациклина, дефибротида, даназола, циклоспорина, азатиоприна и, наконец, спленэктомии в терапии КАФС.

Патогенетической основой применения *простациклина* является его способность к вазодилатации и ингибированию функции тромбоцитов, однако простациклин следует применять с осторожностью, учитывая наличие данных о возможном развитии «рикошетных» тромбозов при его применении. В литературе описан один успешней случай применения простациклина при КАФС (5 нг/кг/сут в течение 7 дней) [50]. Применение простациклина инга-

ляционно возможно у пациентов с ОРДС при жизнеугрожающей гипоксемии несмотря на рекомендуемую терапию, однако улучшения выживаемости при этом не было [51].

Применение **фибринолитиков** не получило широкого распространения в связи с риском кровотечений. Возможными показаниями к фибринолитической терапии у пациентов с КАФС являются массивная тромбоэмболия легочной артерии с развитием шока и дисфункции правого желудочка, острый тромбоз средней мозговой артерии, артериальные тромбоэмболии, массивный тромбоз вен конечностей с угрозой развития гангрены, острый инфаркт миокарда.

Роль **циклофосфамида** заключается в предотвращении «ребаунд»-продукции патогенных аутоантител аутоагрессивными лимфоцитами после проведения сеансов плазмафереза и/или на фоне обострения СКВ, хотя его эффективность не была доказана в исследовании у 80 пациентов с КАФС [34].

Анкрод представляет собой очищенную фракцию яда змеи (Malayan pit). Его введение способствует нормализации фибринолиза, продукции простациклина и уровня активатора плазминогена. В связи с тем, что в условиях синдрома системного воспалительного ответа и ДВС-синдрома, которые являются неотъемлемой частью КАФС, происходит угнетение системы фибринолиза, применение анкрода является патогенетически обоснованным и может быть эффективным для терапии КАФС. Однако препарат был с успехом применен лишь у одного пациента [52]. В России анкрод не зарегистрирован.

Дефибротид представляет собой щелочную соль односпиральной молекулы ДНК, является агонистом аденозиновых рецепторов A1 и A2 и обладает антитромботическими свойствами. Кроме того, дефибротид оказывает модулирующее влияние на эндотелий путем различных механизмов:

- 1) увеличение продукции PGI₂ и PGE₂;
- 2) ингибирование синтеза лейкотриена B₄ (LTB₄), обладающего протромботическими свойствами;
- 3) стимуляция фибринолиза вследствие ингибирования экспрессии PAI-1 и увеличения продукции t-PA;
- 4) уменьшение экспрессии ET-1;
- 5) подавление системного воспалительного ответа путем ингибирования продукции цитокинов.

Важно, что при применении дефибротида содержание цитокинов возвращается к норме, тогда как при применении антагонистов TNF- α оно может снизиться до субминимальных значений, что может быть опасным у пациентов с мультиорганной недостаточностью. Кроме того, при применении антагонистов TNF- α выявляется статистически значимое повышение уровня антикардиолипидных IgG и IgM. Несмотря на то, что повышение уровня аКЛ не ассоциируется с увеличением числа тромботических осложнений, полностью исключить возможность их развития нельзя. Хотя в литературе приводится только одно описание применения дефибротида при КАФС, использование данного препарата представляется патогенетически обоснованным в связи с ведущей ролью эндотелиальной дисфункции при КАФС, и может быть весьма перспективным для терапии этого угрожающего состояния. Так, по данным

Burcoglu-O'Ral A. и соавт. (2002), после 25 дней применения дефибротида у пациентов с КАФС, резистентным к препаратам первого и второго ряда, была достигнута ремиссия и выявлена нормализация показателей активации эндотелия, включая PAI-1, TNF- α , ET-1, что подтверждает ключевую роль процессов воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС [53].

Случаев применения антицитокиновой терапии (инфликсимаб, этанерсепт) не описано, однако, возможно, применение анти-TNF- α -терапии может быть эффективно в связи с наличием ССВО и у пациентов с КАФС. По мнению Егкан Д. и соавт. (2003), применение антагонистов TNF- α показано при наличии развернутой картины ССВО, например при ОРДС [54].

Описано успешное применение у пациента с КАФС антител к CD-20 – ритуксимаба [55]. Применение ритуксимаба при КАФС, рефрактерном к стандартной терапии, привело к быстрому улучшению состояния и восстановлению количества тромбоцитов.

Теоретически возможно применение и других антикоагулянтных препаратов (дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, гирудин, лепирудин, аргатробан), однако на практике они не были испытаны у пациентов с КАФС. Так, гирудин является наиболее мощным естественным ингибитором тромбина и особенно эффективен для лечения ГИТ.

Важная роль отводится и неспецифической терапии, направленной на борьбу с проявлениями системного воспалительного ответа и мультиорганной недостаточности. При почечной недостаточности требуется проведение гемодиализа, ИВЛ – в случае дыхательной недостаточности, наиболее часто обусловленной развитием ОРДС, инотропная поддержка при нестабильной гемодинамике, антигипертензивная терапия в случае гипертензии, которая нередко выявляется при тромбозе почечных артерий и вен или при ТМА и требует агрессивной гипотензивной терапии. В случае гипотензии, связанной с развитием на фоне ССВО при дисфункции миокарда, микроангиопатии мелких сосудов миокарда, инфаркта надпочечников, для инотропной поддержки показано применение глюкокортикоидов. У пациентов, находящихся на ИВЛ и получающих антикоагулянты, для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется назначения блокаторов H2-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы.

6.7. Роль КАФС в патогенезе акушерских осложнений

Клинический пример

Пациентка 3., 24 года, поступила в родильный дом с диагнозом: беременность 27–28 нед.; головное предлежание; гестоз (нефропатия); отягощенный акушерский анамнез.

Из анамнеза – данная беременность вторая. Первая беременность была 4 года назад и завершилась поздним самопроизвольным выкидышем на сроке

25 нед. Первая половина данной беременности протекала без осложнений. Во второй половине появилась пастозность голеней, одутловатость лица. На УЗИ – преждевременное созревание плаценты. В связи с нарастанием отеочно-го синдрома и появлением белка в моче, 20.03 больная была направлена в родильный дом для проведения терапии в условиях стационара.

25.03 в 16.00 в родильный дом больная пришла самостоятельно. При поступлении – состояние средней степени тяжести. АД – 120/80 мм рт. ст. Пульс – 88 уд./мин. Голова не болит. Зрение ясное. Носовое дыхание не затруднено, шевеление плода ощущает.

Был выставлен диагноз: беременность 27 нед.; головное предлежание; нефропатия средней степени тяжести; анасарка; фетоплацентарная недостаточность, компенсированная форма; отягощенный акушерский анамнез. В анализах при поступлении: Hb – 136 г/л, Ht – 40%, общий белок – 78,7 г/л, белок в моче – 1,97 г/л.

Была переведена в отделение патологии беременных для обследования и проведения терапии, направленной на улучшение реологических свойств крови и маточно-плацентарного кровотока в течение 24 ч и решения вопроса об экстренном родоразрешении.

26.03 в 18.00 произошел приступ эклампсии. Артериальное давление – 190/110 мм рт. ст., пульс – 110 уд./мин, ЧДД – 24 в минуту. После предоперационной подготовки: инфузионная терапия в объеме 900,0 мл, из которых 500,0 мл составляла свежемороженая плазма (СЗП), было проведено малое кесарево сечение в экстренном порядке. Извлечена глубоко недоношенная девочка (масса тела 980,0 г, рост 34 см).

Учитывая тяжесть состояния, продолжена ИВЛ в режиме гипервентиляции. Была проведена инфузионная терапия, включая СЗП, антиагрегантная, противотромботическая терапия НМГ, гипотензивная, седативная, диуретическая, утеротоническая, антибактериальная терапия, назначен дексаметазон.

27.03 с 20.00 отмечено нарастание дыхательной недостаточности – одышка, ЧДД – 26–28 в минуту, в легких – влажные хрипы. Глазное дно – отека сетчатки нет, артерии сужены. В связи с начинающимся альвеолярным отеком легких больная вновь переведена на ИВЛ. Продолжена комплексная интенсивная терапия гестоза, направленная на устранение метаболических нарушений, водно-электролитных изменений, коррекцию кислотно-щелочного баланса.

28.03 АД – 130/80 мм рт. ст., пульс – 80–100 уд./мин, ЦВД – 200–250 мм вод. ст., отеки уменьшились, в легких хрипов нет. Проводилась стимуляция кишечника – без эффекта. Подключено лечение ингибиторами протеиназ – гордокс по 100 тыс. ЕД 4 раза в сутки в течение 4 дней. Заключение ЭКГ: неполная блокада левой ножки пучка Гиса, изменения миокарда.

29.03 в связи с крайне тяжелым состоянием, обусловленным тяжелой формой гестоза, в связи с развитием дыхательной недостаточности, периферических отеков решено провести плазмафильтрацию с дефицитом жидкости 1,5–2 л.

30.03 сохранялось крайне тяжелое состояние. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., 130/80 мм рт. ст., пульс – 90–100 уд./мин, ритм синусовый, ЦВД – 400 мм вод. ст.

31.03 (на 5-е сутки), учитывая адекватное самостоятельное дыхание, наличие сознания, стабильных показателей гемодинамики, удовлетворительный диурез, произведена экстубация трахеи. Состояние тяжелое, стабильное, с положительной динамикой. Больная в сознании, контактна, адекватна. Очаговой неврологической симптоматики нет. АД – 120/80 мм рт. ст. ЧСС – 100 уд./мин, ЧДД – 18 в минуту.

1.04 – состояние стабильное, средней степени тяжести. АД – 130/80 мм рт. ст., пульс – 84–90 уд./мин, перистальтика отчетливая, диурез адекватный. *В моче:* белок – 1,65 г/л, лейкоциты – 5–6 в п./зр., глюкозы нет. *Общий анализ крови:* Hb – 68 г/л, Ht – 20%, лейкоциты – $13,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 156×10^9 /л, СОЭ – 60 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* общий белок – 73 г/л, мочевины – 7,4 ммоль/л, глюкоза – 4,4 ммоль/л, альбумины – 37 г/л. *Гемостазиограмма:* АЧТВ – 27 с, ПИ – 75%, фибриноген – 2,44 г/л.

Был проведен *скрининг на АФА:* 1) аКЛ – IgM-положительный, IgG-отрицательный; 2) антитела к фосфатидилсерину – IgM-слабоположительный, IgG-отрицательный; 3) антитела к фосфатидилэтаноламину – IgM-положительный, IgG-отрицательный; 4) антитела к фосфатидилхолину – IgM-резкоположительный, IgG-отрицательный. Проведено исследование на генетические формы тромбофилии: мутации в гене протромбина G20210A, мутации MTHFR C677T, мутации FV Leiden обнаружены не были.

2.04 переведена во 2-е акушерское отделение, где была продолжена терапия НМГ (фраксипарин), антибактериальная терапия, терапия препаратами, улучшающими мозговое кровообращение. Диурез положительный. АД – 120/80 мм рт. ст. Швы сняты на 9-е сутки, заживление первичным натяжением. Антибиотики отменены на 10-е сутки.

12.04 больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Очень актуальной и важной остается проблема диагностики КАФС, которая немыслима без определения АФА. Поэтому оно должно быть обязательным у всех беременных с гестозами, привычным невынашиванием, начальными проявлениями гнойно-септических заболеваний. У беременных с АФС наиболее целесообразной является ранняя патогенетическая противотромботическая терапия с применением НМГ, что позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты и плода, а также предотвратить развитие КАФС.

Мы приводим клинический пример ведения предродового периода и родов у пациентки с перенесенным ранее КАФС. Этот случай представляет большой интерес, поскольку в мировой литературе мы не встретили описания аналогичного случая, а к тому же еще не были разработаны рекомендации по ведению беременности у пациенток с перенесенным КАФС.

Клинический пример

Пациентка С., 23 года, обратилась за консультацией в нашу клинику 19.05.05 г. при сроке беременности 12 нед.

Из анамнеза пациентки известно, что ее с юности беспокоит головная боль, резистентная к спазмолитикам и анальгетикам. Осенью 2003 г. возникли эпизоды резкого снижения памяти, переходящие нарушения зрения, судороги; в декабре 2003 г. на коже рук, ног, груди, живота появилось сетчатое ливедо. В это же время развилась клиническая картина ТГВ правой голени: болезненность и отек в области правой голени. Были получены отрицательные результаты тестов на наличие ВА с ядом гадюки Рассела и антикардиолипиновые антитела, однако в высоком титре были выявлены антитела IgG к $\beta 2$ -GPI (90 МЕ/мл при норме менее 10 МЕ/мл). На основании клинической картины поражения ЦНС, ТГВ правой голени, наличия ливедо и исходя из лабораторных критериев (высокие титры анти- $\beta 2$ -GPI) был поставлен диагноз АФС. Проводилась терапия с применением антикоагулянтов и антиагрегантов.

В январе 2004 г. у пациентки внезапно возникло резкое уменьшение количества мочи, развилась гематурия. Появилась болезненность в области носовой перегородки, носовые кровотечения. Был диагностирован асептический некроз головки бедренной кости. Отмечалось усиление головной боли, эпизоды дезориентации, резкое снижение памяти. Кроме того, у данной пациентки наблюдалось одновременно развитие синдрома Рейно, тромбоза сосудов глазного дна и слизистой оболочки носа, поражения кожи в виде ливедо. Таким образом, у пациентки на фоне первичного АФС в течение нескольких дней развилась клиническая картина множественных тромбозов с формированием мультиорганной недостаточности, включающей поражение ЦНС, появление острой почечной недостаточности и гематурии вследствие ТМА, развитие асептического некроза головки бедренной кости. В данном случае можно говорить о развитии КАФС у пациентки с первичным АФС. Критерием диагноза КАФС явилось развитие полиорганной недостаточности за короткий промежуток времени (менее 1 нед.) у пациентки с ранее установленным диагнозом АФС.

Проводилось лечение кортикостероидами внутрь в максимальной дозе 30 мг/сут в течение месяца, было проведено 2 сеанса пульс-терапии метипредом по 500 мг в течение трех дней подряд в сочетании с циклофосфаном по 800 мг однократно. Назначена терапия: тромбоАСС, клексан в дозе 60 мг/сут в течение 6 нед. с последующим переходом на варфарин при поддержании МНО в пределах 2–3.

Настоящая беременность была для пациентки крайне желательна, т. к. от нее зависело сохранение семьи. В женской консультации пациентке было предложено прервать беременность, учитывая наличие в анамнезе КАФС с развитием полиорганной недостаточности. Однако в связи с настойчивым желанием пациентки и ее близких сохранить беременность больная была консультирована в нашей клинике, специализирующейся на изучении проблем генетических тромбофилий и АФС.

При обследовании обращало на себя внимание повышение уровня D-димера до 3 мкг/мл, что в 6 раз превышает нормальные значения (0,5 мкг/мл) и свидетельствует о чрезвычайно выраженном состоянии гиперкоагуляции. Отмечалось отсутствие положительной пробы на ВА и нормальный уровень ан-

тикардиолипидных антител. Не было выявлено антител к аннексину V и протромбину. Обнаружено повышение титра антител к $\beta 2$ -GPI до 16 МЕ/мл. Кроме того, выявлено повышение уровня гомоцистеина до 30 ммоль/л при норме менее 15 ммоль/л.

При исследовании на наличие генетических форм тромбофилий мутации FV Leiden и полиморфизма гена протромбина G20210A выявлено не было. Были обнаружены гетерозиготная форма мутации MTHFR C677T, гетерозиготная форма полиморфизма I/D в гене тканевого активатора плазминогена, гетерозиготная форма полиморфизма в гене PAI-1 (675 4G/5G), в гене фибриногена (455G/A) и в гене фактора XII, а также в гене гликопротеина Gp-IIIa тромбоцитов (1565 T/C).

Был поставлен диагноз: беременность 12 нед. на фоне отягощенного анамнеза (катастрофическая форма АФС с полиорганной недостаточностью и некрозом головки бедренной кости), сочетанная форма тромбофилии (сочетание приобретенной и наследственной форм тромбофилии), гипергомоцистеинемия.

Назначена терапия: фолиевая кислота (4 мг/сут), магне В6, клексан под контролем уровня D-димера. Начальная доза клексана составила 60 мг/сут, а максимальная суточная доза клексана – 90 мг/сут. Эффективность терапии оценивалась по уровню D-димера и состояния маточно-плацентарного кровотока путем доплерографии. Уже через неделю уровень D-димера снизился до 1,5 мкг/мл. Нарушения кровотока у матери и у плода выявлено не было. Принимая во внимание возможное развитие ГИТ, проводилась постоянная оценка количества тромбоцитов. За весь период применения клексана признаков ГИТ отмечено не было. На фоне проводимой терапии беременность протекала благоприятно, без осложнений. На 40-й неделе беременности произведено родоразрешение путем кесарева сечения по Joel-Cohen. Операция прошла без осложнений, кровопотеря составила 600 мл. Извлечен ребенок с массой тела 3050 г, ростом 50 см, 9 баллов по шкале Апгар. За 2 дня до операции доза клексана была уменьшена до 60 мг/сут. Последняя инъекция препарата произведена за 24 ч до операции. Терапия клексаном была возобновлена через 3 ч после операции в дозе 30 мг/сут. После операции в течение 2 дней была продолжена терапия клексаном в дозе 30 мг/сут с последующим переходом на дозу 60 мг/сут в течение 2 мес.

Обсуждение

1. Проведенные исследования позволили выявить у пациентки мультигенную тромбофилию, затрагивающую преимущественно фибринолитическое звено гемостаза. При этом повреждения фибринолитической системы у пациентки обуславливают сразу несколько механизмов: дисфибриногенемия, Хагеман-зависимый гипофибринолиз (мутация гена FXII), уменьшение активности эндогенного фибринолиза вследствие наличия наследственного дефицита t-РА и активации экспрессии PAI-1 вследствие наличия полиморфизма 675 4G/5G PAI-1. Такое выраженное нарушение функций фибринолитической системы приводит к невозможности адекватного ответа на протромботические стимулы и развитие повышенной предрасположенности к тромбозам.

Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза существенно утяжеляет течение патологического процесса. При этом увеличивается риск декомпенсации системы гемостаза и развития КАФС.

В этой связи патогенетические механизмы формирования катастрофической формы АФС и полиорганной недостаточности требуют некоторого пересмотра. Ретроспективно можно сделать вывод о возникновении КАФС у данной пациентки на фоне генетической тромбофилии. То есть, как мы считаем, можно говорить о ключевой роли генетических форм тромбофилии в декомпенсации системы гемостаза, что клинически проявилось развитием КАФС и полиорганной недостаточности [56]. Наши выводы согласуются также с данными R. Asherson, который в апреле 2005 г. в Тутцинге (Германия) впервые внес коррективы в связи с открытием роли дефицита РС в дополнение к АФА в генезе КАФС [57]. Наши исследования показали, что и другие формы тромбофилии являются ключевым звеном в патогенезе формирования катастрофической формы АФС.

Таким образом, КАФС может развиваться на фоне генетической тромбофилии, частота которой в популяции, по обобщенным данным мировой литературы, составляет 15–20%. Иными словами, АФС обладает синергичным эффектом с генетически обусловленными тромбофилиями в отношении развития тромботических осложнений и связанной с ними полиорганной недостаточности при КАФС.

Суммируя современные знания о патогенезе КАФС, можно свести вывод, что при наличии АФС и генетически обусловленной тромбофилии нередко под влиянием различных провоцирующих факторов (беременность, инфекция, отмена оральных антикоагулянтов, прием ОК) создаются условия для декомпенсации системы гемостаза. При этом происходит формирование системного воспалительного ответа и протромботического фенотипа с развитием системной эндотелиальной дисфункции и ДВС-синдрома. Эти процессы являются патогенетической основой для развития полиорганной недостаточности (рис. 32).

2. Безусловно, сохранение беременности при наличии в анамнезе КАФС с развитием полиорганной недостаточности представляло большой риск, но, исходя из ведущей роли микротромбозов в системе микроциркуляции в патогенезе КАФС, была назначена пробная терапия с применением клексана, фолиевой кислоты, магне В6, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Снижение уровня D-димера и хорошее самочувствие пациентки свидетельствовали об эффективности данной терапии. Контроль количества тромбоцитов не выявил признаков возникновения ГИТ. Это позволило продолжить проводимую терапию.

3. Отсутствие нарушения плодового кровотока явилось благоприятным фактором для нормального течения гестационного процесса и развития плода и позволяет предполагать отсутствие плодовой формы тромбофилии. При рождении циркуляция АФА в крови плода выявлено не было.

4. Ранняя диагностика и начало адекватной терапии являются критическими для исхода КАФС. Следует отметить, что серологическое выявление



Рис. 32. Патогенетические механизмы развития полиорганной недостаточности при катастрофической форме АФС.

маркеров АФС или обнаружение ВА требует времени или часто невозможно, а порой на фоне прогрессирующих тромбозов результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными. Кроме того, серологические исследования могут быть мало информативными вследствие предшествующего лечения глюкокортикоидами и цитостатиками. Таким образом, установление диагноза КАФС в соответствии с имеющимися на сегодня международными критериями в клинике часто является очень сложной задачей. Однако уже при подозрении на КАФС незамедлительно должна быть начата адекватная терапия.

Учитывая, что КАФС является тромбофилическим расстройством с характерной распространенной микроваскулопатией, патогенетически обоснованной представляется терапия с использованием антикоагулянтов. Кроме того, терапия должна быть направлена на предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (АФА, цитокинов, продуктов активации комплемента, АЭАТ). Таким образом, знания о патогенезе КАФС позволяют утверждать, что эффективная терапия и профилактика КАФС возможны лишь при одновременном влиянии на процессы воспаления и коагуляции.

Препаратом выбора сегодня является НМГ, обладающий антикоагулянтными свойствами и противовоспалительной активностью. Более предпочтительным представляется использование низкомолекулярного гепарина, т. к.: а) он обеспечивает хороший антикоагулянтный эффект; б) в меньшей степени нуждается в кофакторе (АТ III), когда в условиях КАФС угнетаются естественные антикоагулянтные пути; в) в меньшей степени сопряжен с опасностью развития ГИТ, т. к. НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и PF4. В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления. Так, показана способность НМГ ингибировать адгезию лейкоцитов и экспрессию TNF- α . Итак, эффективность НМГ в терапии КАФС обусловлена не только его антикоагулянтными свойствами, но и противовоспалительной активностью.

В описанном случае адекватная терапия с применением НМГ, позволила избежать осложнений беременности у пациентки с крайне тяжело протекающим АФС.

5. У всех беременных с АФС и наследственной тромбофилией наиболее целесообразной является ранняя патогенетическая противотромботическая и противовоспалительная терапия с применением НМГ. Указанный подход позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты, провести профилактику развития внутриутробной задержки развития плода, а также предотвратить развитие самого грозного осложнения – катастрофической формы АФС.

У пациентки в приведенном выше клиническом примере благоприятный исход стал возможным только благодаря терапии НМГ и детоксикационной терапии. Только антикоагулянты имеют решающее значение в предотвращении смерти больных с КАФС. Анализ всех случаев КАФС показывает, что лучшие результаты терапии были получены при комбинации антикоагулянтов, кортикостероидов, заместительной терапии свежезамороженной плазмой и внутривенного введения иммуноглобулина. Если имеется подозрение на КАФС, терапия должна быть начата незамедлительно.

6. КАФС может быть значительно более распространенным явлением, чем на сегодня принято считать. Мы считаем, что такие типично акушерские осложнения, как тяжелые формы гестоза, HELLP-синдром, ПОНРП, кровотечения, ДВС-синдром могут быть проявлением КАФС. Как уже детально было описано выше, 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 микро-тромбозы и инфаркты плаценты выявляются при многих акушерских осложнениях, включая гестозы, HELLP-синдром, ДВС-синдром, обусловленный различными причинами, в том числе 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 прогрессирование этого потенциально летального осложнения.

6.8. Пути профилактики КАФС

Пациенты с АФС составляют группу очень высокого риска тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде. Даже минимальные инвазивные вмешательства (биопсия, кюретаж, экстракция зуба) могут спровоцировать развитие КАФС. Согласно данным Erkan D. и соавт. (2002), у 40% пациентов развитие КАФС было спровоцировано хирургическим вмешательством [54]. Основными причинами развития тромботических осложнений в связи с хирургическими вмешательствами являются повреждение сосудистой стенки, стаз крови и отмена непрямых антикоагулянтов.

Рекомендации по профилактике КАФС в периоперационном периоде были разработаны Erkan D. и соавт. (2002) [58]. Они включают следующие положения:

1. Дооперационное обследование:
 - оперативное вмешательство крайне нежелательно при наличии АФС;
 - при уровне тромбоцитов более 100 000/мкл специфическая терапия не требуется;
 - тромбоцитопения не предотвращает развитие тромбозов.
2. Ведение пациентов во время операции:
 - свести к минимуму внутрисосудистые вмешательства;
 - обеспечить эластическую компрессию для предупреждения явлений стаза в дистальных участках сосудистого русла.
3. Назначение антикоагулянтов:
 - свести к минимуму период, в течение которого приостанавливается антикоагулянтная терапия;
 - при отсутствии хирургических противопоказаний как можно раньше возобновить антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, учитывая, что у пациентов с АФС возможно развитие тромбозов, несмотря на применение стандартных адекватных схем антикоагулянтной терапии;
 - применять антикоагулянты в дозах выше стандартных, т. к. у пациентов с АФС последние могут быть недостаточно эффективными.

В период отмены не прямых антикоагулянтов необходимо парентеральное введение антикоагулянтов, предпочтительно НМГ, в адекватных дозах. Применение НМГ также необходимо и у женщин с приобретенной (АФС) и наследственной тромбофилией, как во время беременности, так и минимум в течение 6 недель после родов. Несмотря на то, что КАФС довольно редко ассоциируется с обострением СКВ, в этом случае также показано применение НМГ.

Кроме того, необходимо внимательно относиться к лечению любого инфекционного заболевания, применяя адекватную антибиотикотерапию. Следует также помнить, что при АФС категорически противопоказано применение ОК и заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

6.9. Прогноз

Прогноз при КАФС во многом зависит от того, насколько рано поставлен диагноз и начата агрессивная терапия. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, смертность при КАФС достигает 50%. Случаев рецидива КАФС не выявлено. По данным Erkan D. и соавт. (2003), у 66% пациентов, перенесших КАФС и постоянно принимающих антикоагулянтную терапию, не отмечается рецидива тромбозов [54]. У 26% пациентов выявляется развитие симптомов, ассоциированных с АФС, однако КАФС повторно не развивается. Смертность среди этих пациентов составила 25%. При этом рецидив тромбозов наблюдался, несмотря на антикоагулянтную терапию, у 23% пациентов. Повторное развитие КАФС выявлено только у 5 пациентов. Провоцирующими факторами в этих случаях явились инфекция и травма.

На сегодня применение варфарина с целью профилактики тромбозов у пациентов с АФС является общепризнанным. Применение не прямых антикоагулянтов требует тщательного клинического и лабораторного контроля, т. е. отслеживания геморрагических осложнений и определения протромбинового времени. Для стандартизации результатов следует использовать МНО, характеризующее отношение ПВ пациента к стандартному с учетом влияния используемого в тесте препарата тромбопластина. Так, при наличии одного эпизода венозного тромбоза в анамнезе следует, в соответствии с международными рекомендациями, принимать варфарин в дозах, обеспечивающих поддержание МНО на уровне 2–3, в случае рецидива тромбозов – 3–4. Пациентам, перенесшим КАФС, рекомендуется принимать максимально возможные дозы антикоагулянтов, хотя преимущества такового не были подтверждены в проспективных исследованиях. В то же время при МНО > 4 не отмечается улучшения терапевтического эффекта в плане профилактики тромбоэмболических осложнений, однако возрастает риск кровотечений.

В комбинированную терапию у пациентов с КАФС возможно включить также аспирин и статины. По сравнению с другими препаратами, ингибирующими агрегацию тромбоцитов (клопидогрел, тиклопидин), аспирин обладает более слабой антиагрегантной активностью. Это свидетельствует о наличии дополнительных механизмов действия аспирина, препятствующих развитию

тромбозов. Предполагается, что аспирин, ингибируя активность тромбоцитов, препятствует экспрессии отрицательно заряженных ФЛ на их поверхности и, следовательно, продукции АФА. Кроме того, согласно данным экспериментальных исследований, аспирин обладает рядом ЦОГ-независимых эффектов:

- снижает уровень ряда медиаторов воспаления: ICAM-1, MCP-1, TNF- α и других цитокинов;
- предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции;
- стабилизирует атеросклеротическую бляшку, угнетает пролиферацию ГМК и фибробластов сосудистой стенки за счет подавления синтеза TGF- β ;
- предотвращает окисление ЛПОНП;
- снижает уровень СРБ.

Таким образом, применение аспирина является патогенетически оправданным в связи с наличием у него противотромботических и противовоспалительных свойств.

Уникальные противовоспалительные свойства выявлены также и у статинов. Так, флувастатин дозозависимо угнетает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, блокирует экспрессию КМА (ICAM-1, E-селектина) и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), вызванную АФА, цитокинами и ЛПС. Другими возможными мишенями действия статинов являются: подавление хемотаксиса моноцитов вследствие подавления продукции MCP-1; снижение прокоагулянтной активности за счет уменьшения экспрессии TF на моноцитах и эндотелии, а также за счет уменьшения продукции ТХА₂, PAI-1 и увеличения синтеза t-РА; регуляция сосудистого тонуса путем увеличения синтеза NO и снижения – ET-1. Положительный эффект статинов может быть связан с их способностью предупреждать активацию эндотелия под действием анти- β 2-GPI-антител. Учитывая важную роль оЛПНП в патогенезе АФС, большое значение имеют антиоксидантные свойства статинов (снижают чувствительность ЛПНП к перекисному окислению, подавляют захват оЛПНП макрофагами за счет ингибирования экспрессии рецепторов ЛПНП на эндотелии). Способность статинов предотвращать эндотелиальную дисфункцию, связанную с воздействием АФА и других провоспалительных стимулов, во многом обусловлена способностью этих препаратов блокировать связывание фактора транскрипции NF- κ B с ДНК. Известно, что статины снижают риск ИМ, инсульта, ТГВ – характерных клинических проявлений АФС. Таким образом, необходимо проведение серьезных исследований для определения эффективности статинов для лечения АФС.

Сегодня предсказать развитие КАФС у пациентов с АФС не представляется возможным. Возможно, будущие генетические исследования у пациентов с КАФС позволят установить факторы, предрасполагающие к развитию этого тяжелейшего осложнения. Так, необходимо исследовать возможную предрасположенность к КАФС у пациентов с определенным профилем HLA и при наличии наследственных тромбофилий. Необходима также разработка новых подходов к терапии КАФС, что возможно только при дальнейшем изучении патогенетических механизмов этого состояния. На сегодня ясно, что клиническая картина КАФС обусловлена не только развитием множественных

тромбозов, но и массивным повреждением тканей и неконтролируемым выбросом цитокинов с формированием системного ответа на воспаление. Таким образом, эффективными для лечения КАФС будут такие лекарственные средства, которые способны блокировать одновременно оба патогенетических механизма этого заболевания – прокоагулянтный и провоспалительный.

Крайне важным, с нашей точки зрения, является определение АФА у пациентов с такими жизнеугрожающими состояниями, как ДВС-синдром, сепсис, тяжелые акушерские осложнения ПОНРП, гестозы, HELLP-синдром, т. к. они могут быть проявлением КАФС. Это поможет своевременно установить диагноз КАФС и незамедлительно начать оптимально разработанную на сегодняшний день терапию. Весьма интересным представляется вопрос о возможной ассоциации АФА с повышенным риском развития полиорганной недостаточности и худшими исходами у пациентов с различными критическими состояниями.

На протяжении многовекового развития медицинской науки каждое поколение врачей и ученых сталкивалось с загадочными, часто неизлечимыми заболеваниями, уносившими множество человеческих жизней.

КАФС является заболеванием, объединившим в себе иммунологические и гемостазиологические аспекты, и служит одним из проявлений синдрома системного ответа на воспаление – универсальной реакции организма. Так, в XVI в. Европу поразила эпидемия сифилиса. Тогда же родилось всемирно известное изречение «кто поймет сифилис, познает всю медицину». Деятнадцатый век ознаменовался небывалым распространением туберкулеза, в XX в. перед учеными встала задача разгадки патогенеза аутоиммунных заболеваний (СКВ). СПИД, впервые открытый в начале 80-х гг. XX в., по праву можно назвать бичом нашего времени. КАФС является достаточно редкой патологией, но представляет собой тяжелейшее проявление АФС, часто приводящее к летальному исходу. Разгадка патогенеза и разработка эффективного лечения КАФС – задачи будущего.

Список литературы

1. Asherson R.A. The Catastrophic Antiphospholipid (Asherson's) Syndrome in 2004 – a review // *Autoimmun. Rev.* 2005; 4: 48–54.
2. Greisman S.G., Thayaparan R.S., Godwin T.A., Lockshin M.D. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody // *Arch. Intern. Med.* 1991; 151(2): 389–92.
3. Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19:508–512.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, Lim E, Lau TC, Gurjal A, Jedryka-Goral A, Chwalinska-Sadowska H, Dibner RJ, Rojas-Rodriguez J, Garcia-Carrasco M, Grandone JT, Parke AL, Barbosa P, Vasconcelos C, Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001 Nov;80(6):355–77.
5. Piette J. C, Cervera R., Levy R.A., Nasonov E.L. et al. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome – Asherson “s Syndrome // *Ann. Med. Intern.* 2003; 154(4): 195–6.
6. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Piette JC, Shoenfeld Y, Asherson RA; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1205–1209.

7. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med.* 2006;21:144–159.
8. Harris E.N., Pierangelib S.S. Primary, Secondary, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: is there a difference? // *Thromb. Res.* 2004; 114:357–61.
9. Asherson R.A. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Asherson's Syndrome). Monograph. Johannesburg, 2005.
10. Wiedermann FJ, Mayr A, Schobersberger W, Knotzer H, Sepp N, Rieger M, Hasibeder W, Mutz N. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med.* 2000;247:723–730.
11. Yasuda S, Bohgaki M, Atsumi T, Koike T. Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Immunobiology.* 2005;210:775–780.
12. Sebastiani GD, Galeazzi M, Tincani A, Scorza R, Mathieu A, Passiu G, Morozzi G, Piette JC, Cervera R, Houssiau F, Smolen J, Fernandez Nebro A, De Ramon E, Goral AJ, Papasteriades C, Ferrara GB, Carcassi C, Bellisai F, Marcolongo R; European Concerted Action on Immunogenetics of SLE. HLA-DPB1 alleles association of anticardiolipin and anti-beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(7):560–3.
13. von Tempelhoff G, E, Heilmann L., Spanuth E., Kunzmann E., Hommel G. Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets // *Thromb. Res.* 2000; 100(4): 363–5.
14. Le Thi Thuong D, Tieulie N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Aumaitre O, Piette JC. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:273–278.
15. Asherson R.A., Espinosa G., Cervera R. et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients // *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 943–6.
16. Triplett D.A., Asherson R.A. Pathophysiology of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) // *Amer. J. Hematol.* 2000; 65(2): 154–9.
17. Karmochkine M., Mazoyer E., Marcelli A., Boffa M. C, Piette J. C High prevalence of antiphospholipid antibodies in disseminated intravascular coagulation//*Thromb. Haemost.* 1996; 75(6): 971.
18. Kitchens C S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis//*Amer. J. Med.* 1998; 104(4): 381–5.
19. Amital H., Levy Y., Davidson C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: remission following leg amputation in 2 cases // *Semin. Arthrit. Rheum.* 2001; 31: 127–32.
20. Del Papa N., Mironi P. L, Tincani A., Harris E.N. et al. Relationship between antiphospholipid and antiendothelial antibodies: further characterization of reactivity on resting and cytokine-activated cells//*Clin. Exp. Rheumatol.* 1992; 10: 37–42.
21. Meroni P.L., Raschi E., Testoni C, Borghi M.O. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies // *Clin. Immunol.* 2004; 112(2): 169–74.
22. Simantov R., LaSala J.M., Lo S.K. et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies // *J. Clin. Invest.* 1995; 96(5): 2211–9.
23. Pierangeli S., Colden-Stanfield M., Liu X., Harris E.N. Antiphospholipid antibodies activate endothelial cells in vivo and in vitro// *Lupus.* 1997; 7 (Suppl.): S197.
24. Combes V., Simon A. C, Grau G.E. et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant // *J. Clin. Invest.* 1999; 104(1): 93–102.
25. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, Borghi MO, Koike T, Mantovani A, Meroni PL. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood.* 2003;101:3495–3500.

26. Del Papa N., Guidali L., Salq Q. et al. Endothelial cell as target for antiphospholipid antibodies // *Arthrit. Rheum.* 1997; 40: 551–61.
27. Carreras L.O., Vermeylen J.G. «Lupus» anticoagulant and thrombosis – possible role of inhibition of prostacyclin formation // *Thromb. Haemost.* 1982 24; 48(1): 38–40.
28. Habib A., Martinuzzo M.E., Said P., Maclof J., Carreras L.O. Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant // *Blood.* 1991; 78: 2894–9.
29. Atsumi T., Khamashta M.A., Haworth R.S. et al. Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role for endothelin 1 // *Arthrit. Rheum.* 1998; 41(5): 800–7.
30. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера, 2004–440 с.
31. Bordron A., Dueymes M., Levy Y., Kamin C, Ziporen L. et al. Anti-endothelial cell antibody binding makes negatively charged phospholipids accessible for antiphospholipid antibodies // *Arthrit. Rheum.* 1998; 41: 1738–47.
32. Nakamura N., Shidara Y., Kawaguchi N., Azuma C et al. Lupus anticoagulant antibody induces apoptosis in HUVEC: involvement of annexin V // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 205: 1488–93.
33. Mitra D., Kim J., Mallow C, Karsan A., Laurence J. Role of caspases 1 and 3 and Bcl-2-related molecules in endothelial cell apoptosis associated microangiopathies // *Anier. J. Hematol.* 1998; 59: 279–87.
34. Asherson R.A., Cervera R., Piette J. C, Shoenfield Y. The antiphospholipid. syndrome II. Autoimmune thrombosis. Elsevier, 2002.
35. Girardi G., Berman J., Redecha P. et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome//*J. Clin. Invest.* 2003; 112(11): 1644–54.
36. Berman J., Girardi G., Salmon J.E. TNF – Is a Critical Effector and a Target for Therapy in Antiphospholipid Antibody-Induced Pregnancy Loss // *J. Immunol.* 2005; 174: 485–90.
37. Fishman P., Falach-Vaknin E., Sredni B. et al. Aspirin modulates interleukin-3 production: additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 1995 Jun;22(6):1086–90.
38. Bulla R., de Giarrini F., Pausa M., Fishetti F. et al. Inhibition of throboblast adhesion cells by sera of women with recurrent spontaneous abortion//*Amer.J. Reprod. Immunol.* 1999; 142: 116–23.
39. Hayem G., Kassis N., Nicaise P. et al. Systemic lupus erythematosus-associated catastrophic antiphospholipid syndrome occurring after typhoid fever. A possible role of Salmonella lipopolysaccharide in the occurrence of diffuse vasculopathy-coagulopathy//*Arthrit. Rheum.* 1999; 42: 1056–61.
40. Zhang L., Jacobsson K., Strom K. et al. Staphylococcus aureus expresses a cell surface protein that binds both IgG and beta2-glycoprotein I // *Microbiology.* 1999; 145 (Pt 1): 177–83.
41. Gharavi A. E, Pierangeli S. S, Colden-Stanfield M. et al. GDKV-induced antiphospholipid antibodies enhance thrombosis and activate endothelial cells in vivo and in vitro // *J. Immunol.* 1999; 163(5): 2922–7.
42. Blank M., Krause I., Fridkin M. et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* 2002; 109(6): 797–804.
43. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines // *Lupus.* 2003; 12: 530–4.
44. Baram D., Rashkovsky M., Hershkoviz R. et al. Inhibitory effects of low molecular weight heparin on mediator release by mast cells: preferential inhibition of cytokine production and mast cell-dependent cutaneous inflammation // *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 110(3): 485–91.
45. Weyand CM, Tetzlaff N, Bjornsson J, Brack A, Younge B, Goronzy JJ. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1997 Jan;40(1):19–26.

46. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, de la Red G, Gil V, Ingelmo M, Font J, Asherson RA. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jun;63(6):730–6.
47. Flamholz R., Tran T., Grad G.I. et al. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: beta(2)-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy // *J. Clin. Apher.* 1999; 14(4): 171–6.m
48. Opal SM, Esmon CT. Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care.* 2003 Feb;7(1):23–38.
49. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):699–709.
50. Kane D, McSweeney F, Swan N, Bresnihan B. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):810–2.
51. Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K. Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Dec;154(6 Pt 1):1671–7.
52. Dosekun A.K., Pollak V.E., Glas-Greenwalt P. et al. Ancrod in systemic lupus erythematosus with thrombosis. Clinical and fibrinolysis effects // *Arch. Intern. Med.* 1984; 144(1): 37–42.
53. Burcoglu-O’Ral A., Erkan D., Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell’ modulator // *J. Rheumatol.* 2002; 29(9): 2006–211.
54. Erkan D., Cervera R., Asherson R.A. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Where Do We Stand? // *Arthrit. Rheum.* 2003; 48 (12): 3320–7.
55. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, Shinada S, Ehresmann S, Liebman HA. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2006 Feb;33(2):355–7.
56. Makatsariya A., Asherson R.A., Bitsadze V., Akinshina S. Catastrophic antiphospholipid (Asherson’s) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics // *Autoimmun Rev.* 2006 Dec;6(2):89–93.
57. Katzav A, Evert T, Pick CG, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J. Induction of antiphospholipid syndrome in Factor V Leiden mice. *Immunobiology.* 2005;209:10–11.
58. Erkan D., Leibowitz E., Berman J. et al. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: Hospital for Special Surgery experience, review of the literature and recommendations // *J. Rheumatol.* 2002; 29: 843–9.
59. Arvieux J., Roussel B., Ponard D., Colomb M.G. IgG2 subclass restriction of anti-beta 2 glycoprotein 1 antibodies in autoimmune patients//*Clin. Exp. Immunol.* 1994; 95(2): 310–5.

Глава 7

Антифосфолипидный синдром и тромботические осложнения гормональной терапии

7.1. Введение

Оральные гормональные контрацептивы (ОК) и препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ) используют около 100 млн женщин во всем мире. Впервые с целью контрацепции женские половые гормоны стали широко применяться с 1960-х гг., а ЗГТ получила большое распространение с 1970-х гг. До получения результатов исследования WHI 30–40% женщин в постменопаузе в США и 33% таких женщин в Великобритании используют препараты ЗГТ [1]. Принимая во внимание такую популярность гормональных препаратов, понятно, что даже незначительное повышение риска, связанное с их применением, может нанести вред здоровью очень большой группе населения. Актуальность проблемы связана с тем, что гормональные контрацептивы применяют в основном практически здоровые, молодые женщины, у которых необходимой задачей является сохранение репродуктивной функции и здоровья.

Все большую актуальность приобретает применение ЗГТ с целью коррекции климактерического синдрома. Последний широко распространен, причем в половине случаев характеризуется тяжелым течением. Современные демографические данные свидетельствуют о все возрастающей доле пожилых людей в популяции, что обусловлено, в частности, снижением рождаемости. Кроме того, в последние десятилетия в развитых странах отмечается значительное увеличение средней продолжительности жизни. Таким образом, климактерический период составляет до трети общей длительности жизни женщин. Такие общепопуляционные тенденции поставили перед врачами и учеными всего мира задачу по улучшению качества жизни женщин пожилого возраста.

Согласно определению Международного общества по проблемам менопаузы, менопаузой является стойкое прекращение менструальной функции вследствие снижения гормон-продуцирующей активности яичников. Естественной менопаузой называют аменорею в течение 12 мес, не связанную с какими-либо внешними причинами.

Выделяют период пременопаузы – от 45 лет до наступления менопаузы. В этот период в яичниках остается менее 10 000 ооцитов и происходят выражен-

ные дистрофические изменения в фолликулах. Продукция эстрогенов снижается в перименопаузе с последующим резким спадом за 6 мес. до последних менструаций, при этом продукция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов возрастает в несколько раз. Период постменопаузы разделяется на ранний (первые 4 года после начала менопаузы) и поздний (до конца жизни женщины). Именно во время ранней постменопаузы происходят основные патофизиологические изменения в организме женщины, и именно этот период является, по современным представлениям, так называемым «терапевтическим окном», когда для лечения климактерического синдрома может быть эффективно использована ЗГТ.

С наступлением постменопаузы происходят значительные сдвиги в гемостазиологических параметрах и в метаболизме – нарастает масса тела за счет жировой ткани, повышается уровень холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови. Появляются нейровегетативные расстройства: приливы жара, потливость, головная боль, гипертензия, ознобы, тахикардия; психоэмоциональные – раздражительность, сонливость, депрессия, слабость, забывчивость; урогенитальные – сухость, зуд и жжение во влагалище, недержание мочи; кожные проявления – сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, морщины; обменные нарушения – остеопороз, ИБС. У женщин с преждевременной менопаузой после билатеральной овариэктомии риск ССЗ повышается в 2 раза по сравнению с таковым у женщин того же возраста до наступления менопаузы. Эти наблюдения легли в основу представлений о кардиопротективных свойствах эстрогенов и, возможно, ЗГТ. С наступлением менопаузы наблюдается значительное снижение уровня эстрадиола, тогда как содержание эстрона, способного образовываться из андрогенов под действием ароматаз периферических тканей (жировой и мышечной), существенно не изменяется. Таким образом, снижение уровня эстрадиола может являться критическим фактором для развития ССЗ.

Кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности у женщин. По данным American Heart Association, ежегодно от ССЗ умирает более 500 000 женщин. Начиная с 1984 г., обнаруживается более высокая частота смертей от ССЗ у женщин, по сравнению с мужчинами, причем разрыв в этих показателях постоянно растет.

Применение гормональных препаратов ассоциируется с целым рядом побочных эффектов, важнейшими и наиболее частыми из которых являются тромботические осложнения, включая ИМ, ишемический инсульт, венозные тромбозы и атеросклеротическое поражение периферических артерий.

Разработка безопасных методов эффективной гормональной контрацепции и ЗГТ, изучение механизмов, связанных с риском их применения, индивидуальный подход к назначению гормональной терапии – важнейшие на сегодняшний день задачи исследователей.

7.1.1. Характеристика оральных контрацептивов

Большинство гормональных контрацептивов представляет собой комбинированные препараты, содержащие эстрогенный и гестагенный компонен-

ты. Контрацептивный эффект обусловлен ингибирующим действием прогестагенного компонента на лютеинизирующий гормон. Эстрогены включаются в состав гормональных контрацептивов для предотвращения такого побочного эффекта, как маточные кровотечения, возникающие при приеме чистого прогестерона или при низком содержании эстрогена в составе препарата.

Со времени введения гормональных контрацептивов в клиническую практику значительно изменился их состав и дозы компонентов. В результате многочисленных экспериментальных, клинических, медико-статистических исследований удалось снизить дозу эстрогенного компонента в составе ОК примерно в 5 раз, а дозы гестагенов – в 5–20 раз. Первые гормональные контрацептивы содержали 150 мкг местранола или этинилэстрадиола (ЕЕ). Современные гормональные контрацептивы содержат 50 или 30 мкг эстрогена (преимущественно используется ЕЕ – синтетическое производное эстрогенов). В зависимости от дозы эстрогенного компонента ОК подразделяют на низкодозированные (содержание ЕЕ менее 35 мкг) и высокодозированные (содержание ЕЕ более 35 мкг).

В течение последних 30 лет не только значительно уменьшилась доза прогестагенного компонента в составе препаратов, но и разработаны новые типы прогестагенов. Наиболее широко используемые в последние годы ОК II и III поколений отличаются в основном гестагенным компонентом: ОК II поколения содержат левоноргестрел или норгестимат, ОК III поколения – дезогестрел или гестоден, отличительной особенностью которых является их высокое сродство к рецепторам прогестерона и низкое – к рецепторам андрогенов.

По составу, согласно классификации, предложенной Международной медицинской консультативной группой экспертов IМАР, ОК подразделяют на комбинированные ОК и чистые прогестагены (мини-пили).

Поколение, к которому относят тот или иной ОК, определяется как дозой в нем эстрогенного компонента, так и составом прогестагенного компонента.

- I поколение: ЕЕ > 35 мкг

Прогестаген: норэтинодрел, этиндиолацетат.

- II поколение: ЕЕ < 35 мкг

Прогестаген: норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел.

- III поколение: ЕЕ < 35 мкг

Прогестаген: гестоден, дезогестрел.

Существуют прогестагены, которые трудно отнести к какой-либо группе. Так, норгестимат по структуре относится к прогестагенам III поколения, однако в организме он быстро метаболизируется до левоноргестрела, который является прогестагеном II поколения.

Отдельно следует сказать о двух прогестагенах, применяемых в комбинации с эстрогенами и обладающих контрацептивным эффектом. Антиандроген ципротерона ацетат применяется для лечения *acne vulgaris*, себореи, гирсутизма. Дроспиренон, как и прогестерон, подавляет овуляцию и, кроме того, обладает антиандрогенной и антиальдестероновой активностью.

ОК могут применяться в монофазном режиме (на протяжении 21 дня в течение каждого цикла), в двух- и трехфазном режиме (при этом содержание

эстрогенов и прогестагенов в составе препарата изменяется в зависимости от фазы менструального цикла). В связи с появлением новых прогестагенов III поколения, обладающих высоким сродством к рецепторам прогестерона и более высокой эффективностью, трехфазные ОК II поколения уступили место монофазной комбинированной контрацепции, как более надежному и удобному методу.

Помимо пероральных форм ОК, применяются различные парентеральные способы их введения: трансдермальный, подкожный (имплантаты), внутриматочный и внутривагинальный.

7.1.2. Характеристика препаратов заместительной гормональной терапии

Как и ОК, препараты ЗГТ представлены в основном комбинацией эстрогенного и прогестагенного компонентов. Изолированное применение эстрогенов возможно лишь у женщин с удаленной маткой, поскольку доказано увеличение частоты рака эндометрия.

В настоящее время для ЗГТ у женщин в постменопаузе применяются натуральные эстрогены и их производные:

- натуральные эстрогены: 17 β -эстрадиол (дивигель, климара, эстрогель, дерместрил, менорест), эстрадиола валерат (прогинова), микронизированный эстрадиол;
- конъюгированные эквин-эстрогены (КЭЭ) – эстрон-сульфат, эквилины и эквилинины, эстрон пиперазин;
- эстриол – эстриол сукцинат.

К основным прогестагенам, применяемым в практической гинекологии, относятся:

- 1) производные прогестерона:
 - ретропрогестерон – дидрогестерон,
 - 17 β -оксипрогестерон,
 - медроксипрогестерона ацетат (МПА), ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат,
 - норпрогестерон – мегестрола ацетат;
- 2) производные тестостерона – 19-норстероиды:
 - с левоноргестрелом – климонорм,
 - с норгестрелом – циклопрогинова.

Комбинация эстрогенов с прогестагенами может быть в виде монофазных препаратов (дивина, климонорм, циклопрогинова, клиогест) или в циклическом режиме (двухфазном – климен или трехфазном – трисеквенс).

Средняя доза 17 β -эстрадиола в препаратах для ЗГТ составляет 1 мг/сут, так что суммарная доза равна всего 21 мг; эстрадиола валерата – 2 мг/сутки, КЭЭ – 0,625 мг/сут.

При парентеральном назначении эстрогенов в настоящее время используются различные способы введения препаратов: чрескожный (пластыри), наружные (мазь – дивигель), внутримышечный, подкожный (имплантаты).

7.2. Патогенез артериальных и венозных тромбозов

В настоящее время тромбоз рассматривается как мультифакториальная, мультигенная патология. В связи с этим, оценивая риск развития тромбоцических осложнений при применении гормональных препаратов, нельзя не учитывать исходные факторы риска ССЗ.

Понятие «тромбоз» включает в себя венозный и атеротромбоз. Обе эти формы реализуются в условиях гиперкоагуляции и проявляются развитием окклюзионного поражения сосудов. Несмотря на единый механизм, патогенез и факторы риска артериальных и венозных тромбозов существенно отличаются.

В 1856 г. Вирхов сформулировал свою знаменитую триаду, согласно которой неизменными факторами для развития тромбоза являются уменьшение скорости кровотока (стаз), изменение реологических свойств крови (состояние гиперкоагуляции) и повреждение сосудистой стенки (атеросклероз, воспаление). На состояние сосудистой стенки и системы гемостаза влияют как наследственные, так и экзогенные факторы (табл. 44). На развитие венозного тромбоза преимущественное влияние оказывают состояние свертывающей системы крови и скорость кровотока. Так, при наличии венозного тромбоза в анамнезе существенно возрастает риск повторного эпизода в связи с нарушением работы клапанов вен и развитием стаза в венозном сосудистом русле [2]. В то же время скорость кровотока практически не вносит вклад в развитие артериальных тромбозов. При беременности риск венозного тромбоза увеличивается как за счет изменения гормонального фона, так и вследствие изменения гемодинамических показателей.

Таблица 44. Факторы риска венозных и артериальных тромбозов

Артериальные тромбозы		Венозные тромбозы		
Неизменяемые	Изменяемые	Генетические	Приобретенные	Как генетические, так и приобретенные
Возраст Мужской пол Семейный анамнез	Курение Артериальная гипертензия Гиперхолестеринемия Гиподинамия Сахарный диабет Избыточный вес Гипергомоцистемия Психологические факторы	Дефицит протеина С, протеина S, антитромбина Генетические тромбофилии (мутация фактора V Leiden, протромбина G20210A) Повышение содержания vWF, TFPI, факторов IX, XI, VII Повышение уровня CRP	Имобилизация Оперативные вмешательства Травмы Беременность АФС Онкологические заболевания Эстрогены Ожирение Заболевания печени Курение Возраст	Увеличение концентрации протромбина, фактора VIII, фибриногена Резистентность к APC Гипергомоцистемия.

7.2.1. Риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов

Первый случай тромботического осложнения при применении ОК был описан в 1961 г. Jordan, когда у женщины, принимавшей местранол и норэтинодрел для лечения эндометриоза, развилась тромбоэмболия. Более полная информация о связи между ОК и венозными тромбозами была представлена в публикации Royal College of General Practitioners (Великобритания, 1967). Более ранние из последующих исследований по типу случай-контроль выявили повышение риска венозных тромбозов при применении ОК в 4–8 раз. Проведенные позднее проспективные клинические испытания, включая широкомасштабное исследование по инициативе ВОЗ, и данные метаанализа Koster T. и соавт. (1995) свидетельствуют об относительном риске венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) при использовании ОК, равном 3 [3]. Различия в полученных результатах можно объяснить несовершенством объективных диагностических методов выявления ВТЭ и применением более высокодозированных препаратов в ранних исследованиях.

Необходимо отметить, что подобное влияние ОК является обратимым: риск ВТЭ возвращается к исходному уровню практически сразу после отмены препаратов. В клинической практике важно оценивать абсолютный риск развития осложнений при гормональной контрацепции индивидуально у каждой пациентки. Следует отметить, что ОК, в отличие от препаратов ЗГТ, в большинстве случаев используют практически здоровые, молодые женщины, у которых изначально риск тромбоза весьма невелик – 1 случай на 10 000 женщин в год. При применении ОК, несмотря на значительное увеличение относительного риска тромбоэмболических осложнений, абсолютный риск остается невысоким – 2–3 случая на 10 000 женщин в год [1]. Многие женщины полагают этот риск несравненно менее значимым по сравнению с преимуществами ОК как препаратов, способных обеспечить надежную контрацепцию. Однако, принимая во внимание огромное число женщин, применяющих ОК, этот фактор риска, который может приводить к летальному исходу, нельзя недооценивать. Особое внимание следует проявлять при назначении гормональных контрацептивов женщинам, изначально имеющим факторы риска ВТЭ.

7.2.2. Факторы, влияющие на риск венозных тромбозов при применении оральных контрацептивов

Риск ВТЭ значительно выше в течение первого года приема ОК (абсолютный риск составляет 12 случаев на 10 000 женщин в год при применении ОК II поколения) и постепенно снижается при дальнейшем применении препаратов.

Ряд исследований свидетельствует о том, что риск ВТЭ увеличивается при применении ОК с более высоким содержанием эстрогенов. Показано, что риск ВТЭ выше в 2 раза при использовании ОК, содержащих 50 мкг ЕЕ, чем содержащих 30 мкг ЕЕ. По данным Gerstman B. и соавт. (1991), риск ВТЭ при

применении препаратов, содержащих более 50 мкг ЕЕ, увеличивается в 10 раз, а при использовании препаратов, содержащих менее 50 мкг ЕЕ, он возрастает в 4 раза по сравнению с таковым у женщин, не использующих ОК [4]. На сегодняшний день наиболее широко применяются препараты, содержащие 30 мкг ЕЕ. При снижении дозы эстрогенного компонента до 20 или 15 мкг наблюдалось увеличение частоты маточных кровотечений, тогда как риск развития ВТЭ не уменьшался.

Тромботические осложнения, характерные для применения ОК I поколения, послужили стимулом к созданию ОК последующих поколений. ОК III поколения создавались с целью снижения риска артериальных тромбозов, однако, по последним данным, изменение состава прогестинов стало причиной увеличения риска ВТЭ. Впервые эти данные были получены в 1995 г. в исследовании под эгидой ВОЗ и подтверждены в дальнейших исследованиях [5]. По данным метаанализа Kemmeren J. и соавт. (2001), при применении ОК III поколения, по сравнению с препаратами II поколения, риск ВТЭ увеличивается в 1,7 раза [6]. Несмотря на повышение относительного риска ВТЭ при применении препаратов III поколения, по сравнению с препаратами II поколения, абсолютный риск повышается незначительно. Риск ВТЭ при приеме ОК особенно повышен в течение первого года приема препарата и составляет 30 случаев на 10 000 женщин в год [2].

Другие прогестины также оказывают влияние на риск ВТЭ при приеме ОК. Показано, что при применении ципротерона ацетата риск ВТЭ превышал в 2 раза таковой при приеме ОК III поколения и был в 18 раз больше по сравнению с таковым у женщин, не использующих ОК [7]. Сведения о влиянии дроспиренона на развитие ВТЭ весьма ограничены, однако выявленные случаи ВТЭ при применении этого препарата заставляют многих клиницистов с большой осторожностью относиться к его назначению до получения результатов клинических испытаний.

Несмотря на то, что уже с момента появления гормональных контрацептивов и по сей день изучается степень их эффективности и безопасности, следует отметить, что при физиологической беременности риск ВТЭ превышает таковой при применении ОК. Однако сравнение риска тромбоза при беременности и при использовании ОК неправомерно, поскольку беременность является физиологическим процессом, тогда как ОК искусственно вмешиваются в эволюционно детерминированные процессы в организме. Кроме того, беременность длится 9 мес, тогда как ОК могут применяться в течение гораздо более длительного времени.

Одновременное наличие других факторов риска ВТЭ, таких как ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, а также семейный анамнез тромбозов, включая случаи наследственных тромбофилий, повышают риск ВТЭ в несколько раз при приеме ОК.

По данным исследования WHO, у женщин с ИМТ > 25 кг/м² относительный риск ВТЭ составляет 2,6, при применении ОК II поколения он повышается до 5,3, а при применении ОК III поколения – до 5,7, по сравнению с таковым у женщин с нормальной массой тела и не использующих ОК.

Риск ВТЭ значительно увеличивается у женщин с наследственными и приобретенными формами тромбофилии. У женщин, у которых тромбоз развивается в течение первого года применения ОК, гораздо чаще выявляются наследственные нарушения системы гемостаза, чем у женщин, у которых тромбоз произошел при более длительном применении гормональных контрацептивов [8].

В то время как дефицит PC, PS, AT III являются довольно редкими патологиями системы гемостаза, выявляемыми в 0,02–0,2% случаев в общей популяции, мутация FV Leiden и мутация протромбина G20210A встречаются у 2–6% населения. В настоящее время мутация FV Leiden считается наиболее частой причиной генетически обусловленных ВТЭ и повышает риск ВТЭ в 7 раз у гетерозиготных носителей. У носителей гетерозиготной формы мутации FV Leiden риск ВТЭ при применении ОК II поколения возрастает в 20–30 раз, а при применении ОК III поколения – в 50 раз по сравнению со здоровыми женщинами, не использующими ОК (табл. 45).

Таблица 45. Относительный риск (RR) ВТЭ при применении ОК у женщин с мутацией FV Leiden [25]

FV Leiden	ОК	RR
–	–	1
–	+	3,7
+	–	6,9
+	+	34,7

У женщин с гомозиготной формой мутации фактора V Leiden риск ВТЭ при использовании ОК возрастает еще в большей степени. Так, Rintelen С. и соавт. в 1996 г. обследовали 29 женщин с гомозиготной формой мутации FV Leiden, и 25 из них имели тромбоэмболические проявления [9].

Дефицит AT III – основного естественного антикоагулянта – также является независимым фактором риска тромбозов при приеме ОК. По данным Girolami A. и соавт. (2000), у 15% пациенток с наследственным дефицитом AT III причиной ВТЭ стало применение ОК [10]. На сегодняшний день накоплено много данных, свидетельствующих о значительном повышении риска тромбоэмболии при приеме ОК у пациенток с дефицитом PC. По данным Bauersachs R. и соавт. (1996), в этом случае риск ВТЭ при применении ОК повышается в 15 раз [11]. В настоящее время к факторам, увеличивающим риск тромбоза у пациенток, получающих ОК, относят низкий уровень свободного PS.

Помимо дефектов в антикоагулянтной системе, существенное значение играет активация прокоагулянтных механизмов. При повышении уровня таких прокоагулянтных факторов, как II, VIII, IX, XI, X, риск ВТЭ при применении ОК выше в 2 раза. При повышенном уровне факторов II и XI риск ВТЭ при использовании ОК возрастает в 10 раз [12]. По данным Bloemenkamp K. и соавт. (1999), при применении ОК у женщин с повышенной концентрацией фактора

VIII риск ВТЭ увеличивается, однако не превышает суммарного риска тромбоза при наличии повышенного уровня фактора VIII или при приеме ОК [13].

Важной генетической причиной тромбофилии является мутация протромбина G20210A, которая обнаруживается у 18% лиц с семейным анамнезом ВТЭ. Риск ВТЭ у гетерозиготных носителей гена G20210A повышен в 3 раза. Следует отметить, что и для мутации протромбина, и для ОК характерно повышение уровня протромбина в плазме, что, наиболее вероятно, и является основной причиной реализации протромботического состояния при приеме ОК.

Таким образом, ОК и тромбофилии односторонне влияют на систему гемостаза. При уже существующих нарушениях баланса про- и антикоагулянтных механизмов ОК могут выступать в качестве триггерного механизма, приводящего к развитию тромботических осложнений.

7.2.3. Риск артериальных тромбозов при применении оральных контрацептивов

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об увеличении риска атеротромбоза при применении гормональных контрацептивов. По последним данным ВОЗ, риск ИМ при использовании ОК возрастает в 5 раз, а ишемического инсульта – в 3 раза. В недавнем исследовании RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral Contraceptives, 2003) использование ОК ассоциируется с 4-кратным увеличением риска атеросклеротического поражения периферических артерий [14].

В связи с положительным влиянием прогестагенов III поколения на липидный профиль предполагали, что их применение сопряжено с меньшим риском атеротромботических осложнений, чем применение прогестагенов II поколения. Данные исследований по этому вопросу весьма противоречивы. Даже в двух широкомасштабных исследованиях – RATIO (Нидерланды) и MICA (Великобритания, 1999) – были получены кардинально противоположные результаты в отношении риска ИМ при применении ОК II и III поколения [15]. По данным MICA, прогестины III поколения не только не снижают, а даже увеличивают риск ИМ. Вероятно, эффект ОК II и III поколений в отношении риска атеротромботических осложнений отличается незначительно, тем более что в исследовании RATIO не было выявлено различий в частоте инсультов и заболеваний периферических артерий при применении ОК II и III поколений. Таким образом, гормональные контрацептивы III поколения в большей степени повышают риск венозного тромбоза, чем артериального.

Доказано, что риск атеротромбоза снижается при уменьшении дозы эстрогенного компонента в составе ОК.

Выяснилось, что значительную роль играет возраст женщины, принимающей ОК. Так, у молодых женщин в 2 раза выше риск венозного тромбоза, чем артериального, в то время как у женщин старше 30 лет, наоборот, выше риск атеротромбоза.

Более высокий риск артериального тромбоэмболизма при приеме ОК связан с наличием определенного преморбидного фона и таких сопутствующих

факторов риска, как курение, диабет, артериальная гипертензия, мигрень и семейный анамнез артериальных тромбозов, которые наиболее характерны для женщин более пожилого возраста по сравнению с пользовательницами ОК. Важно отметить, что в сочетании с другими возрастными изменениями эндотелия и факторов коагуляционного каскада, фибринолиза и естественных ингибиторов свертывания риск тромботических осложнений при применении препаратов ЗГТ может многократно возрастать.

В исследовании RATIO риск ИМ при применении ОК увеличивался в 2 раза, тогда как у курящих женщин – в 14 раз, при сочетании с артериальной гипертензией – в 6 раз, при гиперхолестеринемии – в 25 раз, при ожирении – в 5 раз, при сахарном диабете – в 17 раз. При приеме ОК у курящих женщин риск поражения периферических артерий возрастал в 36 раз, при гиперхолестеринемии – в 50 раз, а при сочетании с сахарным диабетом – в 40 раз [1].

Гипергомоцистеинемия является важнейшим фактором риска венозных и артериальных тромбозов. В связи с этим дефицит фолиевой кислоты, являясь одним из основных побочных эффектов ОК, может быть причиной приобретенной гипергомоцистеинемии. С другой стороны, если изначально имеет место генетически обусловленная гипергомоцистеинемия вследствие мутации гена MTHFR C677T, то при приеме ОК, особенно II поколения, в которых, по сравнению с ОК III поколения, содержание эстрогенного компонента относительно высокое, уровень гомоцистеина в крови значительно увеличивается, что, соответственно, влечет за собой и повышение риска артериальных тромбозов.

В отличие от ВТЭ, генетические тромбофилии не оказывают существенного влияния на риск атеротромботических осложнений при использовании ОК. В исследовании RATIO при применении ОК риск ИМ увеличивался в 2–4 раза при повышении концентрации факторов VIII и IX, однако суммарно не превышал риск атеротромбоза при повышенном содержании этих факторов или при приеме гормональных контрацептивов.

7.2.4. Влияние заместительной гормональной терапии на риск венозных тромбозов

Обнаружение положительного влияния на липидный профиль эстрогенсодержащих препаратов у женщин в постменопаузе позволило предположить, что ЗГТ может значительно снижать риск кардиоваскулярных осложнений. На фоне весьма обнадеживающих первых результатов крайне неожиданными для многих исследователей стали данные о том, что ЗГТ ассоциируется с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

В ряде исследований по типу случай-контроль было выявлено увеличение риска венозных тромбозов в 2–4 раза при применении ЗГТ (табл. 46).

Повышение риска ВТЭ при применении ЗГТ нашло подтверждение в метаанализе Oger E. в 1999 г. (RR=2,1) и ряде проспективных рандомизированных исследований (табл. 47) [18].

Таблица 46. Данные исследований по типу случай-контроль о влиянии ЗГТ на риск ВТЭ

Автор	Время и место проведения	Относительный риск	Абсолютный риск на 100 000 женщин в год, не использующие ЗГТ/использующие ЗГТ
Jick et al. [5]	1980–1994, США	3,6	9/32
Daly et al. [16]	1993–1994, Великобритания	3,5	11/27
Grodstein et al. [17]	1976–1992, Nurses Health Study, США	2,1	8/14

Таблица 47. Данные проспективных рандомизированных исследований о влиянии ЗГТ на риск ВТЭ

Исследование	Время проведения	Относительный риск венозных тромбозов	Абсолютный риск на 100 000 женщин в год (не использующие ЗГТ/использующие ЗГТ)
HERS [19]	1993–1998	2,66	230/620
WHI (Womens, Health Initiative) Комбинированная терапия (КЭЭ 0,625 мг + МПА 2,5 мг) Монотерапия КЭЭ 0,625 мг	1993–2002 1993–2004	ВТЭ – 2,11 Тромбоз глубоких вен – 2,07 Легочная эмболия – 2,13 ВТЭ – 1,34	160/340
Beral V. [20]	2002	2,16	

На риск тромбозэмболических осложнений влияют состав и дозировка препаратов ЗГТ. Так, по данным Grodstein E. и соавт. (1996), риск ВТЭ повышается при применении препаратов, содержащих 0,625 мг КЭЭ, по сравнению с применением препаратов, содержащих 1,25 мг КЭЭ (RR=3,3 и 6,9 соответственно) [21]. При применении КЭЭ риск ВТЭ увеличивается на 65%, тогда как применение этерифицированных эстрогенов не сопровождается повышением риска ВТЭ. Кроме того, при применении комбинированной терапии (эстрогены+прогестины) риск ВТЭ на 60% выше, чем при использовании чистых эстрогенов.

Риск ВТЭ при приеме ЗГТ выше у женщин более старшего возраста. По данным Cushman M. и соавт. (2004), у женщин в возрасте 60–69 лет риск ВТЭ, по сравнению с плацебо-группой, повышается в 4 раза, у женщин в возрасте старше 70 лет – в 7,5 раза [7].

Риск тромботических осложнений значительно выше в течение первого года ЗГТ (табл. 48).

Тот факт, что как при гормональной контрацепции, так и при ЗГТ частота тромбозов выше в течение первого года применения, свидетельствует о большой вероятности существования дополнительных факторов риска, в частности, скрытой генетической тромбофилии [23]. С этой точки зрения, значительный интерес представляет рандомизированное исследование EVTET [24] по приме-

Таблица 48. Влияние длительности ЗГТ на риск ВТЭ

Исследование	Длительность приема ЗГТ	Относительный риск ВТЭ
WHI	1	3,6
	2	2,26
	3	1,67
	6 лет и более	0,9
Nelson H. и соавт. (2002) [22]	1	3,49
	Более 1 года	1,91

нению ЗГТ у женщин с ВТЭ в анамнезе, которое, заметим, было прекращено досрочно, учитывая однозначность полученных результатов: частота рецидивов составила 10,7% в группе пациенток с тромбозами в анамнезе на фоне ЗГТ и 2,3% в плацебо-группе. Все случаи тромбозов были отмечены в течение первого года применения ЗГТ. Большинство женщин, у которых наблюдался рецидив ВТЭ на фоне ЗГТ, имели генетически обусловленные или приобретенные дефекты системы гемостаза.

Как и при применении ОК, риск ВТЭ при ЗГТ значительно возрастает при наличии мутации FV Leiden (табл. 49).

Таблица 49. Риск венозных тромбозов при применении гормональной терапии у женщин с мутацией FV Leiden

Автор	FV Leiden	ЗГТ	Относительный риск ВТЭ
Rosendaal F. и соавт. (2002) [25]	–	+	3,2
	+	–	3,9
	+	+	15,5
Herrington D. и соавт. (2002) [26]	–	+	3,7
	+	–	3,3
	+	+	14,1

Влияния мутации протромбина G20201A на развитие ВТЭ при применении ЗГТ, в отличие от ОК, выявлено не было [25]. Кроме того, по данным Cushman M. и соавт. (2004), риск ВТЭ при применении ЗГТ не увеличивается при наличии мутации MTHFR C677T, фактора XIII Val34Leu и PAI-1 4G/5G [7].

По данным Lowe G. и соавт. (2000), наличие таких дефектов системы гемостаза, как повышение уровня фактора IX, APC-R, низкий уровень AT III, PC ассоциируются в среднем с 4-кратным увеличением риска ВТЭ по сравнению с таковым у здоровых женщин, принимающих препараты ЗГТ [12].

Важно отметить, что АФС и генетические формы тромбофилии выявляются у 7–15% женщин и, следовательно, являются одной из ведущих причин развития тромботических осложнений при применении ЗГТ.

Мы обследовали 27 женщин, у которых на фоне ЗГТ развились тромботические осложнения. При этом у 75% из этих женщин имелись акушерские осложнения в анамнезе (синдром потери плода, гестозы, ПОНРП). В 100% случаев обнаружены различные генетические формы тромбофилии (гомозиготные формы в 20% случаев, комбинированные – в 80%). В 49% случаев выявлены маркеры АФС: циркуляция ВА и антитела к кофакторам. Структура тромбофилии у обследованных нами пациенток представлена в табл. 50.

Таким образом, ЗГТ, так же как и ОК, обладает синергичным эффектом с генетической и приобретенной тромбофилией в отношении риска ВТЭ.

Таблица 50. Структура тромбофилий у пациенток с тромботическими осложнениями на фоне ЗГТ (n=27)

Форма тромбофилий	Число пациенток, (%)
АФА	12 (44,4%)
Мутация FV Leiden	10 (37%)
Мутация протромбина G20210A	5 (18,5%)
Полиморфизм тромбоцитарных рецепторов	
GPIa 807C/T	7 (25,9%)
GPIIIa 1565T/C	9 (33,3%)
GPIIb 434C/T	2 (7,4%)
Полиморфизм генов	
PAI-1 4G/5G	19 (70,3%)
t-PA I/D	9 (33,3%)
АПФ I/D	10 (37%)
APC-R	15 (55,5%)

При наличии у женщины факторов, предрасполагающих к развитию ВТЭ (ожирение, пожилой возраст, перенесенная травма, хирургическое вмешательство, варикозное расширение вен нижних конечностей, эпизоды ВТЭ в анамнезе, онкологические заболевания, паралич нижних конечностей), применение ЗГТ может спровоцировать значительное увеличение риска тромботических осложнений. Интересно, что показатели относительного риска в исследованиях HERS и WHI практически не отличаются от полученных в предыдущих исследованиях, в то время как абсолютный риск на порядок превышает показатели, полученные в других исследованиях. Возможно, такие противоречивые результаты связаны с тем, что в исследования HERS и WHI были включены женщины более старшего возраста, у которых имеются фоновые заболевания, повышающие риск тромботических осложнений.

7.2.5. Влияние заместительной гормональной терапии на риск атеротромботических осложнений

Результаты большинства обсервационных исследований, выполненных в 80-х годах XX в, подтвердили гипотезу о кардиопротективных свойствах ЗГТ. Однако большинство дальнейших проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований опровергает представления об эффективности ЗГТ как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ.

Пожалуй, наиболее интересно сравнить результаты обсервационного исследования Nurses, Health Study (NHS) и недавних всемирно известных исследований Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) и Women's Health Initiative (WHI).

Ниже приведены данные наиболее крупных проспективных исследований по влиянию ЗГТ на сердечно-сосудистую систему.

Nurses Health Study (NHS) (1976–1996) – обсервационное исследование по первичной профилактике ССЗ у 86 000 женщин в постменопаузе (средний возраст 34–59 лет) с помощью ЗГТ.

Результаты: риск развития ССЗ на 40% ниже при ЗГТ чистыми эстрогенами и на 61% ниже при комбинированной ЗГТ по сравнению с нелечеными женщинами.

Данные исследования свидетельствуют о снижении риска заболевания коронарных артерий на 80% только за счет смены образа жизни (отказ от курения, ИМТ < 25 кг/м², умеренная физическая нагрузка, правильное питание).

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) – проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения ЗГТ (1993–1998) для вторичной профилактики ИМ у 2763 женщин (средний возраст 66,7 года) с ИБС.

Назначали: КЭЭ 0,625 мг + 2,5 мг МПА.

При применении ЗГТ отмечено:

- повышение риска нефатального ИМ и смерти от ИБС в течение первого года терапии;
- снижение риска после трех лет применения ЗГТ;
- отсутствие суммарного влияния ЗГТ на риск ИМ и смерти от ИБС за весь период наблюдения;
- повышение риска венозных тромбозов в 2,7 раза.

ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) – исследование, в котором 309 женщин в постменопаузе старше 55 лет с 30% стенозом коронарных артерий были рандомизированы для приема КЭЭ 0,625 мг или КЭЭ 0,625 мг + МПА 2,5 мг в течение 3 лет.

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии влияния ЗГТ на структуру пораженных артерий.

Women's Health Initiative (WHI) – двойное параллельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике заболеваний коронарных сосудов и оценке соотношения риска и положительных эффектов ЗГТ у здоровых женщин в постменопаузе в возрасте 50–79 лет.

Проводили два типа ЗГТ. Первый тип – назначали КЭЭ 0,625 мг + 2,5 мг МПА 16 608 женщинам. При планируемой длительности исследования 8,5 года оно было приостановлено через 5,2 года в связи с превышением уровня инвазивного рака молочной железы допустимого значения.

Второй тип – монотерапия КЭЭ (0,625 мг). Препарат назначали 10739 женщинам после гистерэктомии. Исследование преждевременно завершено в 2004 г. из-за выявления повышенного риска инсульта.

Установлено, что при применении ЗГТ частота заболеваний коронарных сосудов увеличилась на 29%, инсультов – на 41%, ВТЭ – в 2 раза, инвазивного рака молочной железы – на 26%; частота остеопоротических поражений снизилась на 23%.

Основываясь на результатах HERS, WHI и ряда других исследований, American Heart Association не рекомендует ЗГТ женщинам в постменопаузе для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Что касается влияния ЗГТ на частоту инсультов, то данные большинства исследований свидетельствуют, по меньшей мере, об отсутствии положительного эффекта в отношении предотвращения инсультов (табл. 51).

Таблица 51. Риск ИМ и инсульта при применении ЗГТ

Тип исследования	Исследование	Относительный риск	
		ИМ	инсульт
Мета-анализ 12 когортных исследований	Scarabin P. и соавт. (2003) [27]	0,69	0,94
Рандомизированные испытания	HERS	0,99	1,23
	WHI: E+P	1,29	1,44
	чистые E	0,91	1,39

По данным исследования NHS, риск инсульта коррелирует с дозой эстрогена в составе препарата ЗГТ и выше при применении комбинированных препаратов по сравнению с чистыми эстрогенами. Так, риск при применении комбинированных препаратов почти на 40% выше, чем в отсутствие ЗГТ.

В некоторых исследованиях были предприняты попытки оценить значение генетических форм тромбофилии в развитии атеротромбоза при ЗГТ. Было показано значительное увеличение риска атеротромбоза при сочетании наследственных патологий системы гемостаза с другими факторами риска ССЗ.

По данным Rosendaal F. и соавт. (2002), риск ИМ у курящих молодых женщин с гетерозиготной формой выше в 30 раз, тогда как у некурящих влияние полиморфизма на риск ИМ было незначительным [25].

Мутация протромбина G20210A обнаруживается у 1–2% людей в популяции и является доказанным фактором риска ВТЭ, однако его роль в формировании артериального тромбоза менее ясна. По данным Rosendaal F. и соавт. (2002), у женщин, перенесших ИМ, аллель G20210A выявлялась в 3,2 раза чаще, чем у здоровых женщин. У курящих риск ИМ возрастал в 43 раза при наличии полиморфизма гена протромбина. Однако другие исследования не подтвержда-

ют влияния мутации протромбина G20210A на развитие артериальных тромбозов [25].

При наличии мутации FV Leiden и мутации протромбина G20210A не было выявлено повышения риска ИМ при применении ЗГТ, однако, согласно данным Psaty B. и соавт. (2001), при сочетании мутации протромбина G20210A с артериальной гипертензией этот риск повышался в 11 раз [28]. Риск инсульта при ЗГТ у женщин с сочетанной мутацией FV Leiden и протромбина G20210A возрастает в 2 раза [29]. Несмотря на очевидную важность приведенных данных о тромбофилических состояниях для оценки риска применения ЗГТ, требуется их дальнейшее подтверждение.

7.3. Патогенетические основы влияния гормональных препаратов на риск тромботических осложнений

7.3.1. Механизм действия эстрогенов

Изучению эффектов женских половых гормонов посвящено множество различных исследований. Выяснение механизма действия экзогенных и эндогенных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему поможет объяснить их влияние на риск тромботических осложнений.

Эстрогены регулируют целый ряд важнейших биологических процессов в организме женщины. Эндогенные эстрогены обладают кардио-, эндотелио- и нейропротективными свойствами; обеспечивают вазодилатацию, снижение глазного давления, способствуют поддержанию нормальной плотности костной ткани и нормального психического статуса. Благодаря влиянию на процессы клеточного роста и пролиферации, эстрогены играют важную роль в процессах канцерогенеза. Так, избыточная эстрогенная стимуляция способствует развитию рака эндометрия и РМЖ. В то же время эстрогены обладают протективными свойствами в отношении колоректального рака.

Эстрогены непосредственно регулируют процессы эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, пролиферацию и миграцию ГМК и фибробластов, ангиогенез, препятствуя, таким образом, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов – процессов, лежащих в основе патогенеза атеросклероза. Существуют и другие механизмы влияния эстрогенов на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, эстрогены вовлечены в регуляцию процессов воспаления, метаболизма липидов, влияют на толерантность к глюкозе и равновесие про- и антикоагулянтных звеньев системы гемостаза.

7.3.2. Молекулярные основы эффектов эстрогенов

Чувствительность ткани к гормонам зависит от наличия в ней гормональных рецепторов, связывание с которыми является пусковой стадией эндокринного ответа.

Эстрогеновый рецептор (ЭР) – белок, принадлежащий к семейству гормон-активирующих транскрипционных факторов. В его составе выделяют 6 функциональных доменов, кодируемых с помощью 8 экзонов [30]. Концевые домены А/В и Е/Ф содержат активирующие транскрипцию факторы АF-1 и АF-2 соответственно. Домен С обеспечивает димеризацию рецепторов и связывание гормон-рецепторного комплекса с ДНК на участке элемента эндокринного ответа. Домен D – участок, соединяющий домены С и Е, способствует димеризации и ядерной локализации рецептора. Домен Е содержит гормонсвязывающий участок и также участвует в димеризации рецепторов эстрогенов.

Помимо хорошо изученного ЭР α в 1996 г. Kuireg G. и соавт. клонировали из простаты человека и яичника крыс новый тип ЭР, названный ЭР β . На сегодня ЭР β обнаружен в простате, яичках, яичниках, матке, желчном пузыре, гипофизе, гипоталамусе, мозжечке, коре мозга, почках, тимусе, легких, тонкой и толстой кишке [31]. ЭР β состоит из 477 аминокислотных остатков общей молекулярной массой 54 200 Да. В ЭР β отсутствует фактор транскрипции АF-1, в ДНК-связывающем домене ЭР β на 96% гомологичен ЭР α , тогда как в лигандсвязывающем участке – только на 53% (рис. 33).

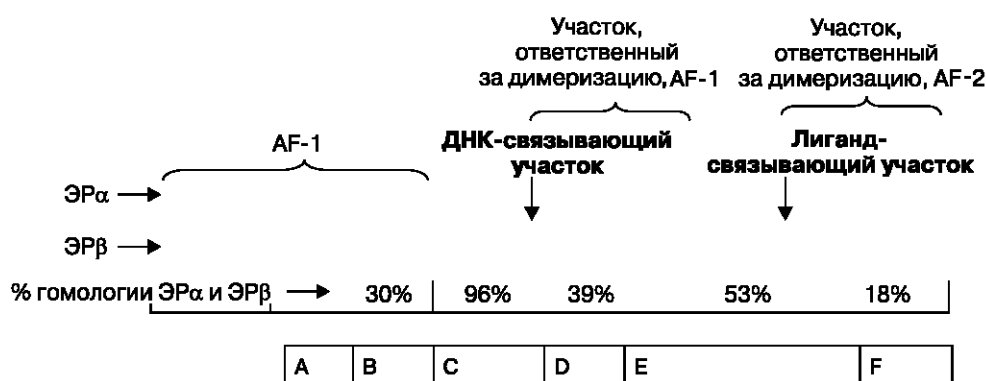


Рис. 33. Структура ЭР α и ЭР β .

Значение ЭР β до конца еще не установлено. Однако разный уровень экспрессии ЭР α и ЭР β в разных тканях свидетельствует об их различной функциональной активности. Кроме того, влияние ксеноэстрогенов на транскрипцию ДНК отличается при связывании с ЭР α и ЭР β [32].

Как ЭР α , так и ЭР β участвуют в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Оба типа рецепторов эстрогенов экспрессируются на эндотелиоцитах, ГМК сосудистой стенки и кардиомиоцитах. Так, по данным Page G. и соавт. (2002), у мышей с мутантным геном ЭР β , по сравнению с контрольной группой, отмечалось более высокое АД, тогда как у мышей с мутантным геном ЭР α наблюдалось быстрое развитие эндотелиальной дисфункции при их кормлении продуктами с высоким содержанием холестерина [33].

Эстрогены диффундируют через плазматическую мембрану и связываются со специфическим рецептором в цитоплазме. Затем образуются рецептор-

ные димеры, и комплекс гормон–рецептор проникает в ядро. Белки-коактиваторы, взаимодействуя с гормон-рецепторным соединением, составляют комплекс транскрипции, который связывается со специфическим участком ДНК – элементом эндокринного ответа (ERE-estrogen responsible element) и регулирует транскрипцию различных генов.

Эстрогены модулируют экспрессию более 500 различных генов, участвующих в регуляции процессов метаболизма, пролиферации и дифференцировки клеток. Под влиянием эстрогенов в клетках эндометрия происходит активация экспрессии N-мус, c-мус, c-ras, c-fos [32]. Эстрогены индуцируют экспрессию различных факторов роста и их рецепторов, в частности EGF (эпидермального фактора роста) и IGF (инсулиноподобного фактора роста).

Эстрогены также способствуют реализации эффектов EGF, активируя фактор транскрипции AP-1. EGF, в свою очередь, способствует ядерной локализации ЭР и, следовательно, его связыванию с ERE-последовательностью. Кроме того, эстрогены могут регулировать транскрипцию различных генов не связываясь непосредственно с ДНК, а модулируя эффект других факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1). Так, в исследовании Gaub M. и соавт. (1990) показано, что эстрогены регулируют транскрипцию c-fos и c-jun у животных даже при отсутствии ERE-последовательности ДНК [34].

В центре внимания остается вопрос об особенностях передачи в клетку гормонального сигнала. Было показано, что ЭР существуют и в наружной мембране клетки. Основная функция мембранных ЭР заключается в восприятии и передаче «быстрых», или негеномных, эффектов эстрогенов. При этом происходит включение различных систем клеточной регуляции (включая Ras/Rho, MAPK, фосфатидилинозитол-3-киназу, протеинкиназы A, C и B/Akt), реализующих, согласно прежним представлениям, передачу сигнала от факторов исключительно пептидной природы.

7.3.3. Значение метаболизма эстрогенов

За некоторые эффекты эстрогенов ответственны их метаболиты. Хотя большинство этих метаболитов являются неактивными, растворимыми в воде и выводятся с мочой, некоторые, действуя локально в месте образования, могут существенно влиять на процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Экзогенные и эндогенные эстрогены способны превращаться в катехол-эстрогены, т.е. в 2- или 4-гидроксипроизводные классических эстрогенов. Эти реакции осуществляются при участии цитохрома P450 (CYP450), преимущественно его изоформ CYP1, CYP2 и CYP3 [32]. Основная доля процессов метаболизма эстрогенов происходит в печени, однако CYP450 обнаруживается также в почках и сосудах, хотя в этих тканях эстрогены метаболизируются в значительно меньшей степени. 2- и 4-гидроксиэстрадиол, несмотря на значительно более низкую аффинность к ЭР, по сравнению с эстрадиолом, обладают рядом важнейших биологических эффектов. Они увеличивают синтез простагландинов в матке во время беременности, ингибируют метаболизм катехоламинов и, следовательно, повышают их уровень в крови за счет блокирова-

ния активности катехол-О-метилтрансферазы, обладают антиоксидантными свойствами, препятствуя перекисному окислению мембранных ФЛ. 4-гидроксиэстрадиол обнаруживается в больших количествах в ткани миомы, миометрии, молочной железе, в почках и сосудах. Интересно, что 4-гидроксиэстрадиол, в отличие от 2-гидроксиэстрадиола, обладает канцерогенным эффектом. Так, при раке обнаруживается снижение уровня 2-гидроксиэстрадиола и увеличение содержания 4-гидроксиэстрадиола.

В циркулирующей крови около 40% эстрадиола находится в связанном с гормонсвязывающим глобулином (ГСГ) состоянии. Способностью взаимодействовать с ЭР и, следовательно, биологической активностью обладают только не связанные с ГСГ эстрогены. Поэтому ГСГ имеет большое значение для регуляции активности процессов метаболизма и экскреции эстрогенов. 2- и 4-гидроксиэстрадиол обладают большей аффинностью к ГСГ по сравнению с эстрадиолом, что определяет их более долгую циркуляцию в кровотоке.

7.3.4. Влияние женских половых гормонов на тонус сосудов

Вазопротективный эффект эндогенных эстрогенов связан с их способностью вызывать вазодилатацию. Влияние эстрогенов на тонус сосудов может быть негеномным или реализовываться за счет изменения транскрипции генов, связано с активацией синтеза NO, PGI₂, cGMP, cAMP, EDHF (эндотелиального гиперполяризующего фактора) и со снижением уровня АТ II, ET-1, а также активности и содержания катехоламинов

Данные многочисленных исследований *in vitro* на изолированных артериях и *in vivo* на людях и животных показывают, что при введении эстрогенов практически моментально, с интервалом всего в несколько минут, развивается вазодилатация. Этот эффект обусловлен, в первую очередь, активацией синтеза NO под действием эстрогенов. В исследовании Guetta V. и соавт. (1997) показано, что введение 17β-эстрадиола животным сопровождается быстрым увеличением диаметра коронарных сосудов и увеличением скорости коронарного кровотока, тогда как применение ингибиторов NOS полностью блокирует этот эффект [35]. С помощью УЗИ выявлено развитие вазодилатации в течение 5 мин после введения КЭЭ и ЕЕ людям [36]. У обезьян с удаленными яичниками, получающих богатое холестерином питание, наблюдается вазоконстрикция в ответ на введение АХ, что свидетельствует о наличии у них эндотелиальной дисфункции, однако при введении эстрогенов наблюдается нормальный ответ на введение АХ, проявляющийся в вазодилатации [37]. У женщин с атеросклерозом коронарных артерий АХ также вызывает вазоконстрикцию, тогда как при одновременном введении эстрогенов через 20 мин выявляется АХ-индуцированная вазодилатация [38]. Интересно, что у мужчин вазоконстрикция в ответ на введение АХ наблюдалась и после введения 17β-эстрадиола. Это может быть обусловлено меньшей чувствительностью мужчин к действию эстрогенов в связи с наличием у них меньшего количества эстрогеновых рецепторов.

Такое быстрое развитие вазодилатации свидетельствует о том, что влияние эстрогенов не связано в данном случае с изменением транскрипции генов. Негеномный эффект эстрадиола подтверждается рядом экспериментальных исследований, в которых не было выявлено снижения концентрации cGMP и NO при блокировании процессов транскрипции. Ингибирование вазодилатации под действием эстрогенов при введении антагонистов ЭР свидетельствует о том, что этот эффект опосредован взаимодействием эстрогенов с ЭР. В исследовании Rubanyí G. и соавт. (1997) на мышах с мутантными генами ЭР α и ЭР β было выявлено нарушение вазодилатации у животных с мутантным ЭР α . Эти данные свидетельствуют о том, что влияние эстрогенов на синтез NO осуществляется при их взаимодействии с ЭР α [39].

Разные исследовательские группы изучали механизм негеномного влияния эстрогенов на тонус сосудов [40, 41]. В кавеолах эндотелиоцитов был обнаружен функциональный комплекс, включающий мембранную форму рецептора ЭР α , eNOS и Hsp90. Активированный ЭР непосредственно связывается с регуляторной субъединицей p85 P13-киназы, в результате чего происходит фосфорилирование Akt, что, в свою очередь, приводит к активации eNOS и увеличению продукции NO [42].

Кроме того, эстрогены в физиологических концентрациях способны активировать Са-зависимые K⁺-каналы, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Ca²⁺ и быстрому высвобождению NO эндотелиоцитами. Этот эффект блокируется при применении антагонистов кальция. Помимо влияния эстрогенов на кальцийзависимую продукцию NO, возможно увеличение продукции этого мощнейшего вазодилататора за счет воздействия эстрогенов на тирозинкиназные и MAP-киназные сигнальные пути, т. к. их ингибирование приводит к блокированию эффекта эстрадиола на продукцию NO [32].

Кроме того, антиоксидантный эффект эстрогенов может потенцировать их эффект в отношении вазодилатации. При снижении содержания окисленных субстанций уменьшается их связывание с NO и биодоступность этого мощнейшего вазодилататора увеличивается. Также эстрогены увеличивают продукцию EDRF независимо от изменения активности eNOS благодаря уменьшению содержания свободных радикалов кислорода.

Быстрая вазодилатация под действием эстрогенов, помимо NO, обеспечивается еще и благодаря высвобождению простаглицлина и уменьшению продукции эндотелина. Так, эстрогены непосредственно активируют транскрипцию простаглицлинсинтазы и циклооксигеназы. Кроме того, продукция простаглицлина увеличивается под действием cAMP, синтез которого значительно возрастает в связи с активацией аденилатциклазной системы под влиянием эстрогенов.

Эстрогены блокируют продукцию ET-1 и снижают чувствительность сосудистой стенки к этому веществу. Показано, что эстрогены снижают чувствительность коронарных и мозговых артерий к вазоконстрикторному действию ET-1 [36].

Важную роль в регуляции сосудистого тонуса играет влияние эстрогенов на эндотелийнезависимую вазодилатацию. Так, при применении 17 α -эстрадиола у кроликов с сохранным эндотелием или при его отсутствии в коронарных

артериях различий в степени эстроген-индуцированной дилатации выявлено не было [43]. В ГМК эстрадиол ингибирует потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа и активирует K^+ -каналы, что приводит к уменьшению содержания внутриклеточного кальция и расслаблению гладких миоцитов. Этот эффект не обусловлен взаимодействием эстрогенов со специфическим рецептором, а происходит благодаря их связыванию с субъединицей K^+ -канала. Кроме того, K^+ -каналы активируются под действием EDHF, продукция которого увеличивается под действием эстрогенов.

Помимо негеномного эффекта, эстрогены могут регулировать сосудистый тонус с помощью геномного механизма.

Длительное применение эстрогенов приводит к активации экспрессии eNOS, уменьшению чувствительности к вазоконстрикторным агентам и увеличению вазодилатации под действием АХ у приматов, у здоровых женщин в постменопаузе и при наличии атеросклероза [44]. Эстрогены постоянно регулируют синтез NO в сосудах, сердце, матке, скелетных мышцах. Как при беременности, так и при гормональной терапии отмечается активация pNOS и eNOS, тогда как изменения экспрессии iNOS не отмечается. 5'-область гена eNOS содержит сайт связывания для эстрогенов, что объясняет механизм регуляции продукции NO на геномном уровне.

У женщин в постменопаузе продукция NO снижена по сравнению с таковой у женщин в репродуктивном периоде, однако восстанавливается при применении эстрогенов [45]. Многочисленные экспериментальные данные говорят о снижении АД при применении эстрогенов у животных. Результаты изучения влияния ЗГТ на уровень АД свидетельствуют о небольшом снижении последнего при применении ЗГТ либо об отсутствии ее влияния.

Повышенная продукция NO под действием эстрадиола может не только способствовать вазодилатации, но и оказывать противовоспалительное и противотромботическое действие, ингибируя агрегацию тромбоцитов, процессы пролиферации и миграции ГМК.

7.3.5. Влияние эстрогенов на процессы пролиферации

В многочисленных опытах *in vitro* на изолированных артериях и в экспериментах на животных показано, что эстрадиол предотвращает процессы ремоделирования сосудов и формирования неоинтимы при атеросклерозе, при механическом повреждении эндотелия и аутоиммунных процессах. Эстрадиол обладает вазопротективным эффектом, ингибируя пролиферацию, миграцию, синтез экстрацеллюлярного матрикса гладкомышечными клетками сосудов, пролиферацию фибробластов и активирует репаративные процессы в эндотелии. Эстрадиол при участии целого ряда механизмов модулирует экспрессию и активность веществ, регулирующих миграцию и пролиферацию клеток сосудистой стенки. К таким веществам относятся PDGF (тромбоцитарный фактор роста), АТ II, ET-1, IGF-1, FGF- β (фактор роста фибробластов- β), фибронектин, свободные радикалы кислорода, ОЛПНП.

Эстрадиол ингибирует пролиферацию, миграцию и продукцию экстрацеллюлярного матрикса гладкомышечными клетками с помощью следующих механизмов: эстрадиол блокирует митогенный эффект PDGF, AT II, ET-1 за счет ингибирования экспрессии и активности MAP-киназы, а также экспрессии факторов *c-myc*, *c-fos*, индуцируемых под действием митогенов. Эффекты IGF-1 и FGF- β на гладкомышечные клетки подавляются благодаря ингибированию инозитолфосфатного пути передачи внутриклеточного сигнала и блокированию активности протеинкиназы C под влиянием эстрадиола. Последний посредством негеномного механизма активирует аденилатциклазную систему. Это приводит к образованию сАМР, которая под действием фосфодиэстераз превращается в аденозин – мощнейший ингибитор пролиферации гладких миоцитов. Продукция сАМР блокируется с помощью антагониста ЭР ICI-182780, что свидетельствует об ЭР-зависимом эффекте эстрадиола на синтез аденозина [32].

NO и простаглицлин, синтез которых активируется под действием эстрогенов, также обладают способностью ингибировать пролиферацию и миграцию ГМК. Однако такое не прямое влияние эстрадиола на функции ГМК не является основным. Это подтверждают данные экспериментальных исследований: ингибиторы синтеза NO не нарушают вазопротективного эффекта у мышей с дефицитом аполипипротейнов [46] и у кроликов с атеросклерозом, развившимся при их кормлении пищей с высоким содержанием холестерина [47].

Эстрадиол блокирует митоген-индуцированный синтез эластина и различных типов коллагена, являющегося активатором миграции гладких миоцитов.

По данным Li G. и соавт. (1999), *in vitro* эстрогены блокируют миграцию фибробластов адвентициальной стенки сосудов [48]. Этот эффект эстрогенов является непрямым, опосредован их влиянием на ГМК и полностью блокируется при введении антагониста ЭР ICI-182780.

Основной метаболит эстрадиола 2-гидроксиэстрадиол предотвращает перекисное окисление мембранных ФЛ, активирует синтез NO и простаглицлина, препятствует активации протеинкиназы C, ингибируя, таким образом, процессы пролиферации гладких миоцитов, индуцированных под действием холестерина и свободных радикалов кислорода. Метаболиты эстрадиола являются более сильными блокаторами пролиферации ГМК, чем эстрадиол, и реализуют свой эффект независимо от наличия ЭР. Несмотря на то, что антагонист ЭР ICI-182780 и эстрадиол обладают одинаковой аффинностью к ЭР, для блокирования эффекта эстрадиола на пролиферацию ГМК необходима в 50 раз большая концентрация ICI-182780 [42]. Обнаружено также, что в больших концентрациях этот антагонист способен ингибировать метаболизм эстрадиола. Данные о наличии в гладких миоцитах и эндотелии сосудов ароматаз, обеспечивающих метаболизм эстрадиола, еще раз подтверждают важную роль этих процессов в регуляции гомеостаза сосудистой стенки.

Эстрадиол способствует восстановлению эндотелиального слоя при повреждении сосудистой стенки и предупреждает формирование неоинтимы. Ключевую роль в этих процессах играет модулирующее влияние эстрадиола на эффекты VEGF и FGF- β [32]. Интересно, что эстрадиол по-разному влияет

на эффекты FGF- β в гладких миоцитах и эндотелиальных клетках. Так, в ГМК он блокирует экспрессию MAP-киназы, тогда как в эндотелиальных клетках, наоборот, активирует ее. Такое влияние можно объяснить наличием в различных типах клеток разного набора коактиваторов и корепрессоров, связывающихся с комплексом гормон–рецептор и регулирующих транскрипцию. При неповрежденном эндотелии антимитогенная активность эстрадиола, опосредованная влиянием на FGF- β , значительно более выражена, чем его митогенная активность по отношению к эндотелиальным клеткам. В условиях повреждения сосуда и воспалительного ответа происходит активация фермента iNOS и выброс больших количеств NO. Последний связывается со свободными радикалами кислорода и образует пероксинитрил, который в несколько раз усиливает продукцию FGF- β . Эстрадиол, избирательно блокируя iNOS, может препятствовать усилению влияния FGF- β на эндотелий и формированию неоинтимы.

Данные *in vivo* свидетельствуют о том, что VEGF препятствует формированию окклюзионных повреждений сосудов. Так, в исследовании Weatherford D. и соавт. (1996) при введении VEGF пациентам после баллонной ангиопластики наблюдалось уменьшение формирования неоинтимы [49]. Эффект VEGF на эндотелий опосредован через Raf-MEK-MAP-киназный протеинкиназу C-зависимый путь передачи внутриклеточного сигнала. Эстрадиол усиливает эффект VEGF за счет активации MAP-киназы и увеличения экспрессии VEGF-рецепторов на эндотелиальных клетках. Тем не менее, механизм действия VEGF на сосудистый эндотелий до конца не выяснен. Ряд экспериментов на животных свидетельствует об участии NO в регуляции функций VEGF, однако в некоторых исследованиях не обнаружено влияния ингибиторов NOS на формирование неоинтимы.

Важно отметить, что эстрадиол ингибирует процессы апоптоза в эндотелиальных клетках, что играет особо важную роль при наличии воспалительного процесса. Так, эстрадиол предотвращает апоптоз в культуре эндотелиальных клеток, активируемый под действием TNF- α [50]. Кроме того, эстрогены обладают протективным эффектом по отношению к эндотелию за счет антиоксидантных свойств. Эстрогены способствуют уменьшению образования свободных радикалов кислорода, повреждающих мембраны эндотелиальных клеток и индуцирующих апоптоз.

7.3.6. Влияние гормональных препаратов на липидный спектр

С наступлением менопаузы в отсутствие протективного действия эстрогенов происходят значительные атерогенные сдвиги в липидном спектре: СУЩЕСТВЕННО увеличивается уровень ЛПНП, липопротеина а (ЛП_а), снижается уровень ЛПВП. Наиболее информативным показателем риска атеросклероза является коэффициент атерогенности (КА), который можно выразить в виде соотношения ЛПНП/ЛПВП. У лиц старше 30 лет КА составляет 3,0–3,5, тогда как при ИБС достигает 4,0–7,0. Очевидно, что с наступлением менопаузы КА увеличивается.

Снижение уровня ЛПВП – доказанный фактор риска ССЗ. Основная функция ЛПВП состоит в обеспечении транспорта холестерина из стенки сосудов в печень; кроме того, ЛПВП обладают значительным антиоксидантным эффектом и предотвращают окисление ЛПНП. При приеме гемофиброзила повышается уровень ЛПВП и риск ИМ снижается на 22% [51]. ЛПв является независимым фактором риска атеросклероза и ИБС. ЛПв обладает структурным сходством с плазминогеном и, конкурируя с ним, ингибирует фибринолитическую активность крови.

Препараты ЗГТ у женщин в постменопаузе благоприятно влияют на липидный профиль. По данным исследования PERI, при гормональной терапии происходит снижение уровня ЛПНП, повышение концентрации ЛПВП на 15% и ТТГ на 20–25% [52]. Данные рандомизированного контролируемого исследования Lobo R. и соавт. (2001) достоверно свидетельствуют об уменьшении уровня ЛПв при ЗГТ [53].

Эстрадиол активирует синтез рецепторов ЛПНП, что способствует их захвату печенью и снижению их концентрации в плазме [54]. При применении эстрогенов происходит активация синтеза ApoA1, увеличение его содержания в составе ЛПВП, что приводит к усилению антиатерогенных свойств ЛПВП. Такие частицы являются лучшими акцепторами холестерина. Кроме того, эстрогены ингибируют печеночную липазу, снижая, таким образом, клиренс ЛПВП и увеличивая время их циркуляции в плазме.

К благоприятным свойствам эстрогенов относят их антиоксидантную активность, которую связывают со способностью эстрогенов тормозить окисление ЛПНП. Окисленные ЛПНП являются высокоатерогенными частицами, которые снижают активность и продукцию NO, ингибируя эндотелийзависимую вазодилатацию.

По данным Subbiah M. и соавт. (1993), *in vitro* эстрадиол обладает значительным антиатерогенным эффектом, ингибируя окисление как ЛПНП, так и жирных кислот и блокируя пролиферацию ГМК, индуцируемую холестерином и свободными радикалами кислорода [55]. Однако в исследованиях *in vitro* применяемые дозы эстрогенов значительно превышали физиологические. Данные об антиоксидантной активности эстрогенов в организме человека весьма противоречивы. Так, в исследованиях Wilcox J. [56] и соавт. (1997) и Sack M. и соавт. (1994) [57] показано снижение уровня оЛПНП как при длительном, так и при кратковременном приеме препаратов ЗГТ, тогда как данные McManus J. и соавт. (1997) свидетельствуют об отсутствии изменений уровня оЛПНП при использовании чистых эстрогенов и комбинированных препаратов [58]. Возможно, отсутствие антиоксидантного эффекта связано с применением КЭЭ, которые обладают меньшими оксидантными свойствами по сравнению с эстрадиолом. Так, при использовании КЭЭ концентрация эстрадиола в крови в 3 раза ниже, чем при терапии натуральными эстрогенами [42].

Значительными антиоксидантными свойствами обладают метаболиты эстрадиола (2- и 4-гидроксиэстрадиол), которые ингибируют пролиферацию ГМК, индуцированную под действием холестерина и свободных радикалов кислорода, предотвращают перекисное окисление мембранных ФЛ, активируют синтез NO и PG12.

7.3.7. Современные представления о причинах тромботических осложнений при применении гормональных препаратов

Многочисленные, часто противоречивые данные о влиянии женских половых гормонов на функции сердечно-сосудистой системы поставили в тупик многих врачей и общественность. Несмотря на обнадеживающие данные *in vitro*, свидетельствующие о вазопротективных и антиатерогенных свойствах половых гормонов, клинические испытания говорят о повышении риска венозных и артериальных тромбозов при применении ОК и ЗГТ. Длительное время ведущей причиной развития атеросклероза и ИБС считалось повышение уровня холестерина и ЛПНП в крови. Гипотеза о кардиопротективных свойствах эстрогенов основывалась на знаниях об их положительном влиянии на липидный спектр. Однако в исследовании HERS риск атеротромботических осложнений возрастал, хотя уровень атерогенных липидов снижался на 10–18%. Интересно, что наблюдательные и рандомизированные исследования свидетельствуют о повышении риска ВТЭ при приеме ЗГТ, тогда как более достоверные рандомизированные испытания, в отличие от более ранних, не выявляют эффективности эстрогенов для первичной и вторичной профилактики атеротромбоза.

Развитие знаний о функциях системы гемостаза и механизмах процессов воспаления значительно расширило представления о патогенезе тромботических осложнений при гормональной терапии.

На сегодняшний день существует несколько концепций, объясняющих неблагоприятное влияние гормональных препаратов в отношении развития тромботических осложнений.

Такие нежелательные эффекты эстрогенов можно объяснить:

- использованием с целью ЗГТ и контрацепции синтетических препаратов, значительно отличающихся по ее составу и свойствам от натуральных эстрогенов и, возможно не обладающих вазопротективной активностью; кроме того, эффекты гормональных препаратов значительно зависят от их дозы и пути введения;
- изменением показателей гемостаза, активацией прокоагулянтных механизмов под влиянием гормональных препаратов;
- в связи с доказанной ролью процессов воспаления в патогенезе артериальных и венозных тромбозов, осложнения гормональной терапии могут быть связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и активацией системного воспалительного ответа при приеме ОК и препаратов ЗГТ;
- в связи с наличием преморбидного фона (атеросклероз, курение, сахарный диабет, приобретенные аномалии системы гемостаза и т.д.), изначально обуславливающего развитие эндотелиальной дисфункции, системного воспалительного ответа и повышенной готовности к свертыванию крови; при этом прием гормональных препаратов может сработать в качестве триггера, активирующего процессы воспаления и коагуляции;
- наличием генетической предрасположенности (генетические тромбофилии, полиморфизм генов ЭР, гена СРБ), не проявляющейся клинически, но

обусловливающей повышенную чувствительность к провоспалительным воздействиям; при этом прием гормонов может стать критическим в отношении развития тромботических осложнений.

Остановимся подробнее на значении каждого из перечисленных факторов для развития тромботических осложнений гормональной терапии.

7.3.8. Влияние состава и дозы гормональных препаратов на риск тромботических осложнений

Различный состав эстрогенных и гестагених компонентов, дозировка гормональных препаратов могут влиять не только на их эффективность, но и на безопасность гормональной терапии. Синтетические эстрогены и гестагены могут существенно отличаться от природных фармакодинамикой, фармакокинетикой, аффинностью к рецепторам и по-разному влиять на биологические процессы репродуктивной системы и нерепродуктивных органов, в частности, сердечно-сосудистой системы. Эти различия могут обуславливать отсутствие кардио- и эндотелиопротективного влияния экзогенных гормональных препаратов по сравнению с эндогенными.

Кардиопротективный эффект 17β -эстрадиола продемонстрирован в экспериментах на животных. Ряд исследований свидетельствует о том, что 17β -эстрадиол, в отличие от КЭЭ, может быть эффективным для первичной профилактики ССЗ. Так, данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Modena M. и соавт. (1999) говорят об уменьшении массы левого желудочка без изменения систолического и диастолического объемов и фракции выброса при применении трансдермальной формы 17β -эстрадиола в течение 18 мес [59]. В исследовании EPAT (Estrogen and Prevention of Atherosclerosis Trial) [60] показано, что чистый эстрадиол в дозе 1 мг/сут замедляет прогрессирование атеросклероза у женщин в постменопаузе, у которых отсутствуют ССЗ, но концентрация ЛПНП превышает 130 мг/дл. Обнадешивает также гораздо менее выраженное влияние 17β -эстрадиола на показатели воспаления и коагуляции. Так, применение эстрадиола не сопровождается увеличением APC-R. Данные исследования ESPRIT (Estrogen Therapy for Prevention of Reinfarction in postmenopausal Women), включавшего 1017 женщин в возрасте 50–69 лет, свидетельствуют о том, что применение 2 мг эстрадиола валерата не влияет на риск повторного ИМ [61]. Однако в ряде других исследований были получены негативные результаты в отношении вторичной профилактики ССЗ при применении эстрадиола. Таким образом, этот вопрос требует дальнейших исследований, которые позволят сделать однозначное заключение относительно влияния препаратов ЗГТ, содержащих натуральные эстрогены, на риск тромботических осложнений.

Свойства конъюгированных эстрогенов, наиболее широко применяемых с целью заместительной терапии, могут значительно отличаться от природных эстрогенов. Так, в состав премарина входят 10 различных эстрогенов (17β -эстрадиол, эстрон, эквилин, 17α -дигидроэквилин, 17α -эстрадиол, 17β -

дигидроэквилин и др.), однако только 17β -эстрадиол идентичен по химическим и биологическим свойствам эндогенному гормону [62]. Эффекты эстрогенов значительно различаются. Так, они могут по-разному влиять на липидный спектр, способность к вазодилатации, обладать различной антиоксидантной активностью. Интересно, что эстрон и эстриол не только не ингибируют пролиферацию ГМК, но и блокируют антимитогенный эффект эстрадиола на ГМК и фибробласты сосудистой стенки. Учитывая ведущую роль пролиферации и миграции клеток сосудистой стенки в патогенезе атеросклероза, можно сделать очень важный вывод: не все эстрогены обладают вазопротективным эффектом и могут препятствовать развитию атеросклероза. Однако на сегодняшний день оценка фармакодинамики конъюгированных эстрогенов и их эффектов в клинической практике остается во многом нерешенной задачей.

Прогестагенный компонент также может влиять на свойства гормональных препаратов. Рецепторы прогестерона выявляются как на эндотелиальных клетках, так и на ГМК сосудов. Натуральные прогестагены не оказывают отрицательного влияния на функции эндотелия. Введение прогестерона не уменьшает дилатацию плечевых артерий, индуцированную эстрадиолом, у женщин в постменопаузе. Свойства МПА (синтетического производного α -гидроксипрогестерона), широко используемого в составе препаратов ЗГТ, существенно отличаются от свойств натуральных гестагенов. Так, по данным Williams J. и соавт. (1994), добавление МПА к КЭЭ приводит к 50% уменьшению АХ-индуцированной вазодилатации у обезьян, однако при введении прогестерона в сочетании с КЭЭ уменьшения вазодилатации не наблюдается [63]. Такой эффект может объясняться уменьшением экспрессии ЭР под действием МПА. Экспрессию ЭР ингибируют все прогестины, однако наиболее выражено это свойство у МПА [23]. Особо важное значение это влияние МПА может приобретать в условиях атеросклероза, когда наблюдается значительное уменьшение количества рецепторов эстрогенов на эндотелии и ГМК. МПА нивелирует благоприятный эффект эстрогенов в отношении увеличения уровня ЛПВП и снижения содержания ЛПНП и ЛПс [64].

Биологические эффекты гестагенов определяются не только их взаимодействием с прогестероновыми рецепторами, но и наличием у них андрогенной, глюкокортикоидной, минералокортикоидной активности (табл. 52). МПА вследствие своей глюкокортикоидной активности может увеличивать экспрессию рецепторов тромбина на ГМК и клетках крови и, таким образом, способствовать развитию тромбозов [65]. По сравнению с норэтиндроном (синтетическим производным 19-нортестостерона), МПА циркулирует в крови в 3 раза дольше, что может обуславливать его более длительный эффект и большую биологическую активность. По данным Adams M. и соавт. (1997), у обезьян, получающих высококалорийное питание, при применении КЭЭ наблюдается значительное уменьшение площади атеросклеротической бляшки, тогда как ведение МПА полностью предотвращает

Таблица 52. Эффекты прогестагенов

Прогестин	Антиэстрогенная	Эстрогенная	Андрогенная	Антиандрогенная	Глюкокортикоидная	Антиминералкортикоидная
прогестерон	+	–	–	(+)	(+)	+
МПА	+	–	(+)	–	+	–
норэтистерон	+	(+)	+	–	–	–

Примечания: «+» – наличие эффекта; «–» – отсутствие эффекта; «(+）」 – слабopоложительный эффект.

этот эффект КЭЭ [66]. В то же время у кроликов после овариэктомии в условиях высококалорийной диеты норэтиндрон уменьшает содержание холестерина в аорте [67].

МПА увеличивает сопротивление сосудов головного мозга, уменьшает объем кровотока и может способствовать развитию ишемии миокарда. Интересно, что МПА может оказывать негативное влияние на функции ЦНС, уменьшая протективное влияние КЭЭ на развитие депрессии.

Вследствие глюкокортикоидной активности МПА уменьшает чувствительность к инсулину и может способствовать развитию гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Кроме того, МПА способен усиливать пролиферацию эпителия молочной железы [68]. Эти особенно настораживает в связи с данными о повышении риска рака молочной железы при применении ЗГТ. МПА стимулирует эстронсульфатазу и 17-гидроксистероиддегидрогеназу в ткани молочной железы, что приводит к местному увеличению концентрации эстрадиола и эстрогена. МПА к тому же уменьшает продукцию стероидсвязывающего глобулина, способствует увеличению уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и снижению IGF-связывающего протеина 3.

Таким образом, применение МПА, особенно в непрерывном режиме, может способствовать развитию неблагоприятных эффектов при применении ЗГТ. Предпочтительнее применять в составе ЗГТ натуральный прогестерон или идентичные ему гестагены.

Итак, было сделано предположение, что отсутствие кардиопротективного эффекта ЗГТ в исследованиях HERS и WHI обусловлено эффектом прогестагенного компонента в составе препаратов. Правда, эта гипотеза не подтвердилась в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ESPRIT (Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial, 2003), включавшего 1017 женщин в возрасте 50–69 лет, перенесших ИМ: в течение 2 лет не было выявлено различий в частоте повторного ИМ при приеме чистого эстрадиола и при комбинированной заместительной терапии.

Таким образом, состав препарата оказывает существенное влияние на эффекты гормональной терапии. Но это не является основной причиной отсутствия кардиопротективного действия ЗГТ. Поэтому внимание исследователей сосредоточилось на других возможных механизмах тромботических осложнений гормональной терапии.

7.3.9. Гормональная терапия и синдром системного воспалительного ответа

Атеросклероз, тромбоз и воспаления являются неразрывно связанными процессами. Как и при инфекции, травме, хирургическом вмешательстве, так и при атеросклерозе развивается неспецифическая универсальная реакция на повреждающий стимул – синдром системного воспалительного ответа. При этом наблюдается активация продукции провоспалительных цитокинов, увеличение количества лейкоцитов, активация тромбоцитов и усиление синтеза белков острой фазы воспаления, включая СРБ, фибриноген, сывороточный амилоид А (SAA), комплекс фактор VII-F, комплекс t-PA-PAI-1. Такие изменения приводят к активации как прокоагулянтного, так и фибринолитического звена системы гемостаза. Последнее, в частности, проявляется в увеличении уровня D-димера. В свою очередь, факторы коагуляции принимают участие в прогрессировании воспалительного ответа. Так, D-димер активирует синтез IL-6 – важнейшего индуктора белков острой фазы. Процессы воспаления играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза на всех этапах развития патологического процесса, включая начальное развитие эндотелиальной дисфункции, миграцию моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в субэндотелиальный матрикс, формирование атеросклеротической бляшки, ее дестабилизацию и развитие атеротромбоза. Это объясняет колоссальный интерес исследователей к изучению возможности применения маркеров воспаления для оценки тяжести ССЗ, прогнозирования их исходов, а также с целью использо-

Таблица 53. Риск ССЗ при повышенном уровне маркеров системного воспалительного ответа [69]

Маркер воспаления	Число наблюдений	Относительный риск ССЗ (доверительный интервал)
Фибриноген	7213	1,8(1,6–2,0)
СРБ	7068	1,49(1,37–1,62)
Лейкоцитоз	7229	1,4(1,3–1,5)
СОЭ	4386	1,33(1,22–1,44)
Альбумин	3770	1,5(1,3–1,7)
vWF	3969	1,23(1,14–1,33)
t-PA-антиген	2119	1,47(1,19–1,81)
D-димер	1535	1,7(1,3–2,2)
SAA	1057	1,6(1,1–2,2)
VCAM-1	1307	1,02(1,81–1,29)
ICAM-1	1192	1,21 (0,95–1,55)
E-селектин	832	1,16(0,87–1,53)
P-селектин	627	1,18(0,63–2,21)

вания их для прогнозирования риска ССЗ в дополнение к «классическим» факторам риска (курение, артериальная гипертензия, уровень холестерина, сахарный диабет типа 2). Для оценки роли субклинического воспалительного ответа в развитии ССЗ был проведен целый ряд проспективных исследований и мета-анализов (табл. 53).

Разработка системы оценки уровня маркеров воспаления позволит более точно оценивать риск ССЗ.

Расширение знаний о патогенезе ССЗ дало основание предположить, что возможной причиной развития тромботических осложнений при применении гормональной терапии является их влияние на состояние эндотелия и процессы воспаления.

Несмотря на многочисленные исследования, как *in vivo*, так и *in vitro*, посвященные этой проблеме, результаты их весьма противоречивы. Так, выяснилось, что гормональные препараты обладают одновременно провоспалительной и противовоспалительной активностью (табл. 54).

Таблица 54. Влияние гормональных препаратов на уровень маркеров воспаления

Провоспалительное действие	Противовоспалительная активность
Острофазовые показатели: увеличение концентрации СРБ, фактора FVII, снижение уровня альбумина	Уменьшение концентрации клеточных и растворимых молекул адгезии: Р-и Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1; sP-и sE-селектина, sICAM-1, sVCAM-1
Увеличение концентрации vWF	Уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1b
Активация матриксных металлопротеиназ	Снижение уровня фибриногена, α 1- гликопротеина, PAI-1, MCP-1 (монокитарного хемоаттрактанта)
Увеличение экспрессии TF	Антиоксидантные свойства: уменьшение концентрации ЛПНП, oЛПНП, ЛПа, увеличение ЛПВП, активация продукции NO

Экспериментальные данные свидетельствуют о роли клеточных молекул адгезии, обеспечивающих адгезию клеток воспаления к сосудистой стенке и их миграцию в субэндотелиальный матрикс, на ранних этапах формирования атеросклеротического повреждения. Повышение уровня Р-селектина предшествует миграции моноцитов и лимфоцитов в субэндотелиальное пространство у кроликов, получающих питание с повышенным содержанием холестерина [70]. У мышей с мутантным геном Р-селектина полностью отсутствует адгезия лейкоцитов, замедлено образование атеросклеротических бляшек и блокируются процессы формирования неинтимы при сосудистом повреждении [71]. По данным широкомасштабного проспективного исследования Women's Health Study, включавшего 28263 женщины, уровень плазменной формы Р-селектина sP-селектина) является независимым от других факторов риска дозозависимым маркером, предсказывающим развитие ССЗ у здоровых женщин. Е-селектин обнаруживается в составе атеросклеротической бляшки и также является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании ARIC [72] с помощью УЗ-сканирования было показано, что уровень Е-

селектина коррелирует с толщиной стенки сосуда. ICAM-1 и VCAM-1 экспрессируются под действием таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , 1L-1, IFN- γ . ICAM-1 постоянно обнаруживается в составе атеросклеротической бляшки, экспрессируется в ГМК и эндотелиоцитах, тогда как VCAM-1 выявляется в атеросклеротической бляшке только в 1/3 случаев и продуцируется только эндотелиальными клетками [71]. Проспективное исследование Physicians' Health Study, включавшее 14916 здоровых мужчин, показало, что повышение уровня плазменной формы ICAM-1 (sICAM-1) в крови является фактором риска ИМ в будущем (RR=2,8 для высоких концентраций sICAM-1), однако влияния уровня VCAM-1 на риск сердечно-сосудистых осложнений не было выявлено как у мужчин, так и у женщин [73].

Данные исследований *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток свидетельствуют о том, что эстрадиол блокирует эффект TNF- α на экспрессию VCAM-1, ICAM-1 и эффект 1L-1 на экспрессию E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 [40].

Многочисленные клинические исследования, включая рандомизированные, свидетельствуют о снижении уровня клеточных молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и их растворимых форм) при применении различных режимов ЗГТ, включая чистые эстрогены и комбинированные препараты, пероральные и трансдермальные формы эстрогенов [74]. оЛПНП обладают способностью активировать синтез клеточных молекул адгезии. В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study), посвященном влиянию препаратов ЗГТ на маркеры воспаления, было показано, что уровень sE-селектина коррелирует с содержанием ЛПНП. Было выдвинуто предположение, что снижение содержания sE-селектина является следствием влияния эстрогенов на обмен ЛПНП [52]. Однако, по данным Koh K. и соавт. (1999), не было выявлено значимой корреляции между уровнем клеточных молекул адгезии и содержанием компонентов липидного спектра (ЛПНП, ЛП_a, ЛПВП) [75]. Это может свидетельствовать о различных механизмах регуляции процессов воспаления под действием эстрогенов. В частности, уменьшение уровня клеточных молекул адгезии может быть обусловлено снижением содержания атерогенных липопротеинов, антиоксидантными свойствами эстрогенов и их непосредственным ингибирующим влиянием на фактор транскрипции NF- κ B, который является важнейшим регулятором экспрессии медиаторов воспаления. При применении антагонистов ЭР снижения уровня клеточных молекул адгезии под действием эстрадиола не происходит: с другой стороны, в гене VCAM-1 не обнаружено эстрогенсвязывающей последовательности. Возможно, влияние эстрогенов на экспрессию клеточных молекул адгезии опосредовано взаимодействием комплекса гормон-рецептор с различными факторами транскрипции, в частности NF- κ B и AP-1. Так, Harnish D. и соавт. (2000) показали, что эстрадиол, связываясь с ЭР α , ингибирует активность NF- κ B в клетках гепатомы человека HepG2 [76].

При приеме препаратов ЗГТ выявляется значительное снижение уровня MCP-1, который является важнейшим регулятором процессов воспаления и

коагуляции. MCP-1 экспрессируется под действием провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках и обеспечивает привлечение моноцитов в зону сосудистого повреждения, активирует продукцию свободных радикалов кислорода этими клетками, увеличивает экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках и моноцитах [77]. MCP-1 играет важную роль в развитии как артериальных, так и венозных тромбозов. У пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией уровень MCP-1 значительно превышает таковой у здоровых людей [42]. Повышенный уровень MCP-1 является фактором риска рецидива ТГВ.

TNF- α экспрессируется эндотелиоцитами, ГМК и мононуклеарами в области повреждения сосуда и способствует привлечению клеток воспаления в атеросклеротическую бляшку. По данным Niemann-Jonsson A. и соавт. (2000), отложение липидов на стенках сосудов у крыс связано с повышением экспрессии TNF- α [78]. Это свидетельствует об участии TNF- α в начальных этапах формирования патологического процесса и о важности процессов воспаления в патогенезе атеросклероза. Экспрессия TNF- α кардиомиоцитами активируется под действием ишемии и реперфузии. Повышенный уровень TNF- α в постинфарктном периоде свидетельствует о повышенном риске повторного ИМ. TNF- α обладает коротким периодом полужизни в плазме и потому в клинической практике может использоваться как весьма чувствительный показатель для оценки состояния пациента. Эстрогены блокируют продукцию TNF- α мононуклеарами, инактивируя J κ p-киназу [42]. Сегодня большое внимание уделяется изучению влияния провоспалительных цитокинов на развитие ССЗ. Так, обсуждается их роль в формировании мерцательной аритмии и их связь с риском инсульта при данной патологии [79].

По мере созревания атеросклеротической бляшки происходит формирование ее липидного ядра и фиброзной оболочки. Синтез коллагена – компонента фиброзной покрывки – обеспечивается ГМК. Этот процесс активируется под действием PDGF и TGF- β . Истончение фиброзной покрывки приводит к дестабилизации бляшки, экспозиции протромбогенного содержимого бляшки в просвет сосуда и развитию атеротромбоза. Макрофаги продуцируют матриксные металлопротеиназы, которые обеспечивают деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса и разрушают фиброзную оболочку. Этот процесс активируется под действием Т-лимфоцитов; кроме того, продукт Т-лимфоцитов – IFN- γ ингибирует синтез коллагена в ГМК. Показано, что при ЗГТ увеличивается продукция матриксных металлопротеиназ, что может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию атеротромбоза [8]. Возможно, увеличение концентрации матриксных металлопротеиназ может быть одной из причин неэффективности ЗГТ во вторичной профилактике атеросклероза, а порой и ее неблагоприятного влияния в отношении риска атеротромбоза.

MCP-1 служит для привлечения моноцитов в область воспаления, способствует активации прокоагулянтных механизмов за счет активации экспрессии TF на эндотелиоцитах и моноцитах. Повышение его концентрации является

фактором риска ИМ [80]. При ЗГТ отмечается уменьшение продукции МСР-1, что свидетельствует о провоспалительной активности эстрогенов. Однако клиническое значение подобного влияния пока не определено.

Наиболее чувствительными маркерами системного воспалительного ответа являются белки острой фазы воспаления которые синтезируются в печени в ответ на воздействие про воспалительных цитокинов, прежде всего IL-6, а также IL-1 и TNF- α . Исходный уровень таких провоспалительных маркеров, как СРБ, растворимые молекулы адгезии и особенно IL-8, коррелируют со значением лодыжечно-плечевого индекса, что свидетельствует об их роли в развитии атеросклероза [79].

В исследовании Cushman M. и соавт. (1999), посвященном влиянию препаратов ЗГТ на маркеры воспалительного ответа, была выявлена, с одной стороны, противовоспалительная активность этих препаратов, что проявлялось в снижении уровня фибриногена и α 1-гликопротеина, а с другой стороны, повышение уровня СРБ и снижение уровня альбумина свидетельствовали о провоспалительном действии препаратов [52].

Альбумин является негативным белком острой фазы воспаления. Он активирует фибринолиз, способствует вазодилатации, обладает антиоксидантными и антиагрегантными свойствами. В различных исследованиях показано, что низкий уровень альбумина является фактором риска ССЗ и прогностически неблагоприятным признаком их исхода, причем более сильная корреляция обнаружена у женщин.

Фибриноген является важнейшим регулятором процессов воспаления и коагуляции. По данным метанализа Ernst E. и соавт. (1993), повышенный уровень фибриногена, играющего ведущую роль в прогрессировании процессов воспаления и коагуляции, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [81].

Роль α 1-гликопротеина в патогенезе атеросклероза до конца не изучена, однако, по данным исследования MRFIT [82], повышение его уровня не связано с риском ССЗ. Несмотря на то, что продукция α 1-гликопротеина и СРБ регулируется с помощью сходных молекулярных механизмов, влияние препаратов ЗГТ на уровень этих маркеров воспалительного ответа оказалось диаметрально противоположным. Важно отметить, что наиболее значимым изменениям, по сравнению с другими маркерами воспаления, подвергается СРБ, уровень которого на фоне приема ЗГТ повышается на 59% [52]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о значительном повышении уровня СРБ при гормональной терапии. В исследовании Ridker P. (1999) показано увеличение концентрации СРБ в 2 раза при применении ЗГТ у здоровых женщин (средний возраст 51 год) без факторов риска ССЗ независимо от режима ЗГТ (чистые эстрогены или комбинированная терапия) [83].

В рандомизированном исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study) показано, что уровень СРБ значительно возрастает при применении различных режимов ЗГТ (КЭЭ, КЭЭ+МПА в постоянном режиме, КЭЭ+МПА в циклическом режиме, КЭЭ+микронизированный прогестерон) [52].

7.3.10. Значение изменения уровня С-реактивного белка при гормональной терапии

СРБ был впервые открыт в 1930 г. Tillet и Francis. Это первый из описанных белков острой фазы воспаления, получивший свое название из-за способности связывать С-антиген *Streptococcus pneumoniae*. СРБ является необычайно чувствительным маркером воспаления. Так, в норме в сыворотке человека содержится 0,8 мг/л СРБ, а при воспалении его концентрация увеличивается в 10 000 раз. Повышение содержания СРБ отмечается через 6 ч после воздействия воспалительного стимула, а максимальная концентрация этого белка достигается через 48 ч [84].

Многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень СРБ является фактором риска ССЗ, свидетельствуя о важности субклинического воспаления. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике American Heart Association (2003), определение СРБ – важный этап определения риска ССЗ. Данные последнего исследования и метанализа 22 исследований, посвященных СРБ, говорят о том, что относительный риск ССЗ при повышении уровня СРБ повышается в 2 раза [69]. У здоровых лиц даже незначительно повышенный уровень СРБ свидетельствует об увеличении риска атеротромбоза в дальнейшем. У пациентов с острым ИМ уровень СРБ повышается в течение 6 ч, что может быть проявлением как системной реакции организма на воспаление, так и следствием некроза миокарда. СРБ имеет важное прогностическое значение для определения исхода острого коронарного синдрома даже при отсутствии признаков некроза миокарда (по данным уровня тропонина). При ИМ уровень СРБ не только отражает степень повреждения тканей и является прогностически значимым для исхода заболевания, но и откладывается в участках тканевого повреждения, способствуя прогрессированию патологического процесса.

Повышенный уровень СРБ является прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития ИМ и сердечной смерти при стабильной стенокардии, при остром коронарном синдроме и фактором риска ССЗ у мужчин и женщин среднего и старшего возраста в отсутствие других факторов риска [44]. Повышенный уровень СРБ выявляется у лиц с субклиническими формами ССЗ, а высокий уровень СРБ коррелирует с быстротой появления первых клинических признаков. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) был доказан повышенный риск ИМ при высоком уровне СРБ у курящих мужчин. По данным проспективного исследования Ridker P. и соавт. (1998), высокий уровень СРБ у здоровых женщин, включенных в исследование WHI, был показателем ИМ, который случился в период до 6 лет [149]. По данным последнего исследования British Women's Heart and Health Study [86], повышенный уровень СРБ увеличивает риск артериальной гипертензии.

Пока до конца не выяснено, является ли СРБ лишь неспецифическим маркером системного воспалительного ответа, или он принимает участие в патогенезе патологического процесса. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о том, что он играет важную роль в прогрессировании атеросклероза.

за, процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки и может послужить триггером к развитию атеротромбоза.

СРБ постоянно обнаруживается в составе атеросклеротических бляшек, стимулируя процессы воспаления и коагуляции. Под его действием активируется продукция провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6, TNF- α в макрофагах. СРБ связывается с Fc γ RII фагоцитов, действуя в качестве непосредственного провоспалительного стимула. Он способствует накоплению клеток воспаления в атеросклеротической бляшке, индуцируя экспрессию клеточных молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) и MCP-1 неэндотелиальных клетках [71]. СРБ опсонизирует оЛПНП и активирует их захват макрофагами, участвуя, таким образом, в формировании пенистых клеток. СРБ связывается с компонентом комплемента C1q и активирует систему комплемента по классическому пути, а, кроме того, он способствует развитию тромбоза за счет активации экспрессии TF-моноцитами.

Эндотелиальная дисфункция играет ведущую роль в патогенезе атеросклероза и является важнейшим связующим звеном между системным воспалением и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Уменьшение продукции NO приводит к вазоконстрикции, активации тромбоцитов, увеличению продукции эндотелина, который потенцирует вазоконстрикцию, пролиферацию и миграцию гладких миоцитов, синтез провоспалительных цитокинов.

У пациентов с ИБС выявлена обратная корреляция между уровнем СРБ и эндотелийзависимой вазодилатацией, которая является одним из предикторов исхода заболевания [87].

При повышении содержания СРБ наблюдается нарушение процессов эндотелийзависимой вазодилатации, тогда как при нормализации уровня СРБ отмечается значительное улучшение показателей вазодилатации [71].

Синтез СРБ происходит в печени и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь IL-6, а также IL-1 и TNF- α . Однако, что является стимулом для повышенной экспрессии СРБ у здоровых лиц с предрасположенностью к ССЗ, остается неизвестным. Помимо печени, источником СРБ могут быть периферические ткани. Так, при атеросклерозе наблюдается локальное увеличение синтеза СРБ, основными источниками которого являются макрофаги и ГМК. Данные исследования Rankow J. и соавт. (2001), посвященного изучению уровня СРБ в разных семьях, свидетельствуют о том, что уровень СРБ – наследуемый признак [88]. В исследовании Margaglione M. и соавт. (2000) показано, что индивидуальный уровень СРБ является генетически детерминированным и лишь на 22–30% определяется такими факторами, как возраст, пол, курение, ожирение и сахарный диабет [89]. Интересно, что полиморфизм гена СРБ (+1444 C>T) является независимым фактором, определяющим его базальный уровень и концентрацию в крови, стимулированную под действием различных провоспалительных факторов. Природа этого явления пока неизвестна, но предполагают, что полиморфизм гена СРБ, так же как вариант гена протромбина в этом же участке 3'UTR, может влиять на стабильность мРНК. Период полужизни СРБ в крови довольно короткий (около 2,5 ч), поэтому стабильность его мРНК может играть большую роль в регуляции его concentra-

ции. Кроме того, уровень СРБ зависит от полиморфизма генов 1L-6 и IL-1b. Полиморфизм в участке гена 1L-1b +3954 ОТ (экзон 5) ассоциируется с различным базальным уровнем СРБ у здоровых людей [90].

Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут понять влияние полиморфизма гена СРБ у женщин и его влияние на риск ССЗ.

Важнейшим регулятором синтеза белков острой фазы воспаления является провоспалительный цитокин IL-6. Он экспрессируется моноцитами и адипоцитами, постоянно обнаруживается в атеросклеротических бляшках. IL-6 является активатором гемопоэза, синтеза белка острой фазы воспаления (СРБ, FVIII, фибриногена), активирует экспрессию TF и vWF.

По данным Sukovich D. и соавт. (1998), применение E2 у крыс с мутантным геном AroA приводило к значительному снижению уровня IL-6 в атеросклеротической бляшке [91]. Интересно, что несмотря на значительное повышение уровня СРБ, существенных изменений концентрации IL-6 при ЗГТ не происходит. Отсюда ясно, что уровень СРБ при применении препаратов ЗГТ повышается не за счет активации экспрессии провоспалительных цитокинов, а вследствие включения иных механизмов регуляции, в частности непосредственного эффекта эстрогенов на синтез СРБ в печени. Участие различных механизмов в регуляции процессов воспаления под действием гормональных препаратов также подтверждается порой абсолютно противоположным влиянием ЗГТ на различные маркеры воспаления.

Показано, что разные режимы и дозы гормональных препаратов отличаются по своему влиянию на концентрацию провоспалительных маркеров. При использовании натурального эстрогена – 17β-эстрадиола выявляется снижение содержания клеточных молекул адгезии при отсутствии повышения уровня СРБ [92]. Prestwood K. и соавт. (2004) исследовали влияние различных доз эстрадиола на маркеры воспаления и показали, что при применении низких доз E2 (0,25–0,5 мг в день) повышения уровня СРБ не происходит [93]. Правда, не отмечается и благоприятного влияния на липидный спектр.

При использовании трансдермальных форм эстрогенов значительных изменений уровня СРБ не наблюдается: по разным данным, он либо уменьшается [94], либо не претерпевает существенных изменений. Возможно, это связано с отсутствием первичного прохождения эстрогенов через печень при применении их трансдермальной формы, в то время как именно печень является регулятором продукции белков острой фазы воспаления. Как уже говорилось, данные клинических исследований свидетельствуют о меньшем риске тромбозов при применении трансдермальных форм ЗГТ, что может объясняться их менее выраженным влиянием на процессы воспаления. Поэтому трансдермальные формы эстрогенов более предпочтительны у женщин с факторами риска ССЗ (ожирение, артериальная гипертензия, курение).

Данные исследования WHI свидетельствуют о том, что такие маркеры воспаления, как СРБ, SAA, IL-6, sICAM, являются прогностически важными для определения риска ССЗ у здоровых женщин. Однако проведенный многофакторный анализ позволяет заключить, что наиболее чувствительным и независимым от других факторов риска атеросклероза является уровень СРБ.

Таким образом, повышенное содержание СРБ может свидетельствовать о повышенном риске ССЗ даже в отсутствие значительных изменений в липидном спектре. Одновременное определение уровня СРБ и липидного спектра обеспечивает лучшие возможности оценки риска сердечно-сосудистой патологии и безопасность применения ЗГТ в каждом отдельном случае, а также поможет выявить группу пациентов, которые нуждаются в постоянном наблюдении и активной профилактике атеросклероза (подбор диеты, индивидуальная физическая нагрузка, отказ от курения). Однако прогностическая значимость определения СРБ может снижаться при наличии у пациентки хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний, т.к. при этом становится невозможным установить, в какой мере повышение уровня СРБ связано с процессами атеросклероза.

Интересно, что аспирин обладает не только антиагрегантными свойствами, но и снижает уровень СРБ, оказывая таким образом противовоспалительное действие [95]. Данный эффект более выражен при высоком содержании СРБ (при этом уровень СРБ при применении аспирина снижается на 56%) и незначителен при изначально низком уровне СРБ. Значительным противовоспалительным эффектом обладают статины, понижающие уровень СРБ (по данным исследования CARE) [85]. Кроме того, при терапии статинами увеличивается синтез NO и наблюдается улучшение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации.

7.3.11. Синдром системного воспалительного ответа и венозный тромбоз

Синдром системного воспалительного ответа также может являться причиной развития ВТЭ. По данным Kamphuisen P. и соавт. (1999), уровень СРБ у пациентов, перенесших ВТЭ, значительно выше, чем у здоровых людей [96]. Последнее исследование Vormittag R. (2005) свидетельствует об увеличении риска ВТЭ при повышенном уровне СРБ и отсутствии других факторов риска [97]. В то же время ряд авторов не находит связи ВТЭ с острофазовыми показателями провоспалительного ответа. Такие острофазовые показатели, как фибриноген, фактор VII, vWF тесно коррелируют с риском ВТЭ. Однако одновременное наличие повышенного уровня СРБ и этих факторов не увеличивает риск ВТЭ. Это свидетельствует о том, что повышенный уровень фибриногена, фактора VIII и vWF является фактором риска венозных тромбозов, независимым от наличия системного воспалительного ответа. Кроме того, Sailer T. и соавт. (2005), исследуя женщин с СКВ, которая характеризуется развитием системного воспаления, не нашли различий в уровне СРБ у женщин, перенесших и не перенесших эпизод ВТЭ [98].

По данным Van Akenen B. и соавт. (2002), повышение уровня IL-8 является независимым фактором риска венозного тромбоза ($RR=1,7$), особенно у лиц старшего возраста [99]. IL-8 – важнейший участник воспалительного процесса. Он служит хемоаттрактантом для лейкоцитов, обеспечивает их адгезию к эндотелию. На модели венозного стаза было показано, что моноциты являются первы-

ми клетками, взаимодействующими с эндотелием. Кроме того, недавно была выявлена способность IL-8 активировать экспрессию тканевого фактора на моноцитах, что также способствует развитию прокоагулянтного состояния.

Одной из важнейших причин развития ВТЭ является APC-R. Чаще всего она связана с FV Leiden, кроме того, выявляется при беременности, при применении эстрогенов, при АФС, при повышенном уровне фактора VIII. Возможно, состояние системного воспаления характеризуется увеличением APC-R. Влияние на содержание фактора VIII и на чувствительность к APC может оказывать полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и хемокинов. При исследовании зависимости содержания фактора VIII и чувствительности к APC от полиморфизма генов IL-1b (+3954 C>T), IL-6 (-174 G>C), MCP-1 (-2518 A>G) была выявлена связь между APC-R и полиморфизмом гена MCP-1 [90].

Следует отметить, что данных литературы о конкретных механизмах влияния системного воспалительного ответа на развитие ВТЭ крайне мало. Для выяснения этих чрезвычайно важных процессов необходимы дальнейшие исследования.

7.3.12. Причины повышения базальной активности процессов системного воспаления и их влияние на риск тромботических осложнений при гормональной терапии

Несмотря на многочисленные данные о влиянии ОК и ЗГТ на маркеры воспаления, остается неясным, какой суммарный эффект – про- или противовоспалительный – оказывают гормональные препараты и в каких случаях баланс про- или противовоспалительных цитокинов может нарушаться и приводить к развитию тромботических осложнений.

Существует парадоксальный факт: эстрогены, оказывающие *in vitro* противовоспалительное действие, *in vivo* обладают провоспалительной активностью и могут вызывать тромботические осложнения. Возможным объяснением этому является активация продукции СРБ *in vivo*, которая более значима, чем локальное противовоспалительное действие. В настоящее время считается, что причина тромбозов, особенно в течение первого года применения препаратов ЗГТ, связана с провоспалительным действием этих препаратов вследствие резкого увеличения уровня СРБ, тогда как последующее снижение риска тромботических осложнений обусловлено локальной провоспалительной активностью эстрогенов и постепенным снижением уровня СРБ. Повышение уровня СРБ оказывается особенно неблагоприятным при уже имеющейся сосудистой патологии [100].

Таким образом, риск тромботических осложнений при ЗГТ зависит от начального состояния эндотелия, уже существующего уровня системного воспаления, для которого ЗГТ может стать катализатором прогрессирования патологического процесса.

Более высокий риск артериального тромбоэмболизма обусловлен такими сопутствующими факторами риска, как возраст, курение, диабет, артериаль-

ная гипертензия, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, мигрень и семейный анамнез артериальных тромбозов.

Риск тромботических осложнений существенно возрастает у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. Ожирение является несомненным фактором риска атеросклероза и ВТЭ. Показано, что ожирение сопровождается активацией системного воспалительного ответа. Жировая ткань продуцирует широкий спектр гормонов и медиаторов, участвующих в регуляции процессов коагуляции, воспаления, влияющих на состояние эндотелия. Жировая ткань служит источником провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6), непосредственно участвуя, таким образом, в процессах воспаления и создавая изначально благоприятный фон для развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Предполагается, что IL-6 играет роль в развитии тромбозов при ожирении [101]. При ожирении выявляется повышенный уровень СРБ, что объясняется активацией системного острофазового ответа под действием провоспалительных цитокинов. Уровень СРБ коррелирует с ИМТ, содержанием холестерина и ЛПНП. Кроме того, адипоциты являются источником TF и PAI-1, что обуславливает состояние гиперкоагуляции и прогрессирование процессов воспаления. Таким образом, как применение ЗГТ, так и ОК у женщин с избыточной массой тела может способствовать активации имеющегося базального уровня процессов воспаления и, следовательно, возникновению тромботических осложнений.

Риск тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов существенно выше у курящих женщин. Это может объясняться активацией процессов системного воспаления и формированием эндотелиальной дисфункции. Так, у курильщиц повышен уровень СРБ, IL-6, sICAM-1 [71].

Применение препаратов ЗГТ может создавать больший риск развития осложнений, чем использование ОК. Это связано с тем, что гормональные контрацептивы используют, как правило, молодые женщины с минимальными факторами риска тромботических осложнений, тогда как с возрастом происходят значительные изменения в балансе свертывающей системы крови, липидного спектра, наблюдается прогрессирование атеросклеротических изменений.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что раннее назначение ЗГТ у приматов позволяет существенно снизить прогрессирование атеросклеротического процесса, тогда как назначение ЗГТ при уже имеющихся атеросклеротических изменениях подобным эффектом не сопровождается (рис. 34).

ЗГТ ингибирует прогрессирование атеросклероза на 70% у животных, если она проводится сразу после овариэктомии, тогда как при назначении ЗГТ через 2 года (что соответствует 6 годам жизни у человека) после искусственно вызванной менопаузы такого положительного эффекта не отмечается [102]. Эстрогены препятствуют образованию неointимы после баллонной ангиопластики у приматов. Однако у животных с предшествующим атеросклеротическим поражением коронарных артерий эстрогены подобным влиянием не обладают [103].

С возрастом риск ССЗ значительно возрастает. Это связано с генетически детерминированными процессами старения, «изнашиванием» организма,



Рис. 34. Влияние ЗГТ на развитие атеросклероза у приматов [66].

проатерогенными изменениями в отсутствие вазопротективного влияния эндогенных эстрогенов, а также с пагубным воздействием факторов окружающей среды. Все это приводит к формированию определенного преморбидного фона, который под действием различных неблагоприятных агентов может способствовать развитию патологического процесса. Результатом этого комплексного влияния различных факторов является развитие эндотелиальной дисфункции, которая характерна для всех женщин в менопаузе и приводит к повышению риска атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, тромботических осложнений. Так, по данным Daly E. и соавт. (1996), у женщин в постменопаузе риск ВТЭ возрастает в 2 раза выше, чем у женщин в репродуктивном возрасте [16]. По данным Фрэмлингемского исследования [104], в возрасте от 30 до 65 лет в среднем систолическое АД повышается на 20 мм рт. ст., а диастолическое – на 10 мм рт. ст. При менопаузе наблюдается ежегодное увеличение систолического АД на 0,5 мм рт. ст., а ДАД – на 2,3 мм рт. ст. Показано также, что нарушение эндотелийзависимой дилатации является независимым фактором риска артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе.

Возможно, причиной неблагоприятного влияния гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему, выявленного в рандомизированных контролируемых исследованиях (HERS, WHI), является включение в эти испытания женщин старшего возраста, которые начали применять препараты ЗГТ только через 10–15 лет после установления постменопаузы. У таких женщин может быть существенно повышен риск тромботических осложнений.

Интересно, что ухудшение показателей липидного профиля может не оказывать протективного влияния при уже имеющемся системном воспалении. По данным Mendelsohn M. и соавт. (1999), женщины, у которых в ответ на ЗГТ уровень ЛПВП повышается значительно, имеют больший риск атеротромбоза [41]. Таким образом, позднее назначение гормональной терапии может не только не уменьшать риск ССЗ, но и способствовать прогрессированию атеросклероза (табл. 55).

Возможно, что применение препаратов ЗГТ сразу после установления менопаузы в отсутствие факторов риска и системного воспаления может оказы-

Таблица 55. Результаты рандомизированных контролируемых исследований по вторичной профилактике ССЗ с помощью ЗГТ у женщин в постменопаузе

Исследование	Средний возраст	Относительный риск	Повышенный риск после начала ЗГТ
HERS	67	0,99	+
Papworth	66	1,29	
ESPRIT	63	1,99	
CAPS	65	1,2	+
WHI	63	1,24	+
Ангиографические: ERA, WAVE, WELL HART	66	1	Не оценивался

вать протективное влияние. Так, по данным NAMS, у молодых женщин, в отличие от женщин более старшего возраста в WHI, в течение первых 2 лет применения ЗГТ не было выявлено увеличения риска ССЗ [105].

Таким образом, влияние ЗГТ на развитие ССЗ в значительной степени зависит от функционального состояния эндотелия коронарных сосудов. В пожилом возрасте наблюдаются атеросклеротические повреждения сосудов, что сопровождается снижением функциональной активности эндотелия (анти-тромботической) и, в частности, снижением количества эстрогеновых рецепторов, что, соответственно, значительно снижает потенциальный кардиопротективный и васкулопротективный эффекты ЗГТ. Эти эффекты ЗГТ в настоящее время все больше увязывают с так называемой концепцией «здорового» эндотелия. Положительные эффекты ЗГТ отмечаются у относительно молодых женщин в постменопаузе, не имеющих заболеваний коронарных сосудов или других коронарных факторов риска, ИМ и/или тромбозов в анамнезе. Таким образом, на успех ЗГТ можно рассчитывать только у более молодых пациенток с сохранной функцией эндотелия, тогда как у пожилых пациенток с преморбидными состояниями перевешивают отрицательные эффекты ЗГТ.

Задача дальнейших исследований – определение влияния ЗГТ на процессы воспаления и формирования тромбоза при назначении препаратов в момент установления менопаузы при еще сохранной функции эндотелия и отсутствии активного прогрессирования атеросклеротического процесса.

7.3.13. Значение полиморфизма эстрогеновых рецепторов в развитии тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов

Ответ на гормональную терапию может определяться генетическими факторами. Полиморфизм гена рецептора эстрогенов может существенно влиять на чувствительность тканей к этим гормонам. Впервые взаимосвязь между риском ССЗ и полиморфизмом ЭР α была показана в 1997 г. К. Sudhir, который описал развитие атеросклероза у мужчины в возрасте 31 года при наличии нон-сенс-мутации ЭР α (замена Т/С в кодоне 157 в экзоне 2) (рис. 35). Дальнейшие

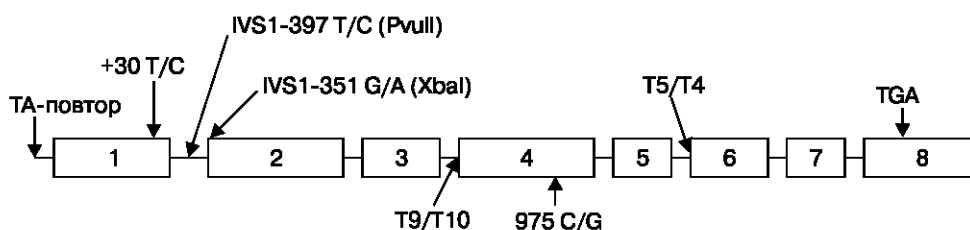


Рис. 35. Полиморфизм гена рецептора эстрогена-α.

исследования подтвердили, что полиморфизм гена ЭРα может в значительной мере определять риск как артериальных, так и венозных тромбозов. По данным исследования Lehtimäki T. и соавт. (2002), полиморфизм гена ЭРα PvuII (замена азотистого основания С/Т или Р1/Р2 в интроне 1) является независимым фактором риска атеросклероза, атеротромбоза и внезапной сердечной смерти [106]. Согласно данным аутопсии, у мужчин старше 53 лет с генотипом С/Т обнаруживается вдвое большее по площади поражение коронарных артерий, а с генотипом Т/Т – в 5 раз большее по сравнению с генотипическим вариантом С/С. Риск ИМ значительно возрастал при ожирении (в 6,2 раза при генотипе С/Т и в 10,6 раза при генотипе Т/Т по сравнению с пациентами с генотипом С/С). Интересно, что во многих исследованиях полиморфизм гена ЭРα ассоциировался с риском ССЗ у женщин, в то время как у мужчин подобная зависимость не выявлялась. Так, Ferrero V. и соавт. (2003) показали, что генотип ЭРα PvuII Т/Т является независимым фактором риска рецидива стеноза коронарных артерий в течение 6 мес. после их стентирования у женщин, но не у мужчин [107].

Эндогенные эстрогены обладают способностью подавлять воспалительный ответ, однако при различных вариантах полиморфизма генов ЭР может существенно изменяться чувствительность тканей к эстрогенам и регулирующее влияние последних на процессы воспаления. При определенных вариантах гена ЭР может наблюдаться уменьшение противовоспалительной активности эндогенных эстрогенов и развитие субклинического ССВО. Возможно, такое базальное увеличение уровня воспалительных процессов определяет повышенную чувствительность организма к провоспалительным стимулам и является причиной тромботических осложнений при применении гормональных препаратов, которые служат мощным триггерным механизмом для уже сформировавшегося патологического процесса. О влиянии полиморфизма генов ЭРα на готовность организма к восприятию провоспалительных стимулов свидетельствуют данные Mendelsohn M. и соавт. (2004): различные варианты полиморфизма гена ЭРα (с30 Т/Т, с454–397 Т/Т, с454–397 А/А, с975 G/G) ассоциируются с существенным повышением уровня ЛПНП у курящих женщин, тогда как у мужчин такая зависимость не выявлена [108].

В исследовании Herrington D. и соавт. (2002) обнаружено влияние полиморфизма гена ЭРα на изменение маркеров воспаления и риск ИМ при применении ЗГТ [109]. У женщин с вариантом гена ЭРα IVS1–401 С/С, обнаруженного в 20% случаев, при использовании препаратов ЗГТ снижение уровня Е-

селектина, ЛПНП, уменьшение соотношения ЛПНП/ЛПВП и содержания ЛПв выявляется в большей степени, чем у женщин с вариантом С/Т или Т/Т в этом участке гена. Однако влияния полиморфизма гена IVS1–401 на уровень СРБ при ЗГТ не было выявлено. С-аллель содержит сайт связывания для фактора транскрипции В-myb, который способен активировать транскрипцию ЭР α , а следовательно, увеличивать чувствительность тканей к действию эстрогенов. В аллеле Т такой участок отсутствует, что объясняет более низкий уровень экспрессии ЭР и более низкую чувствительность к эстрогенам у женщин с генотипом IVS1–401 Т/Т и С/Т по сравнению с носителями генотипа IVS1–401 С/С [110]. У последних риск ССЗ при приеме препаратов ЗГТ может быть меньше. Под действием В-myb активируется экспрессия ЭР α , что может усиливать эффект эстрогенов. Кроме того, у женщин с генотипом IVS1–397 С/С снижение уровня Е-селектина при применении ЗГТ наблюдается в большей мере по сравнению с женщинами с генотипами IVS1–397 С/Т и Т/Т [111].

В результате 7-летнего проспективного когортного исследования (средний возраст 55 лет), было показано, что у женщин Rvull аллель Т и Xbal аллель А являются независимыми факторами риска как нефатального, так и, в большей степени, фатального ИМ (RR=2). У мужчин такого влияния выявлено не было [110]. При наличии этих генотипических вариантов ЭР α наблюдается более высокий риск остеопороза и снижается риск рака эндометрия, что может объясняться низкой активностью эстрогенов. Дефицит рецепторов эстрогенов может приводить к формированию эндотелиальной дисфункции. Так, Rubanui G. и соавт. (1997) показали, что у мышей с мутантным геном ЭР α значительно снижается продукция NO [39]. Нарушение функций эндотелия приводит к нарушению его репаративных свойств в ответ на повреждающие стимулы, что, возможно, и объясняет увеличение риска фатальных осложнений в данном исследовании.

Интересно, что у женщин с генотипом Rvull Т/Т и Xbal А/А характерно более раннее наступление менопаузы, что свидетельствует о недостаточном эффекте эстрогенов при наличии этих вариантов гена ЭР α [110].

Полиморфизм IVS1–354 G/A также влияет на риск ИМ и смертельного исхода при приеме ЗГТ [111]. Вариант IVS1–345 G/G выявляется у 12% женщин и ассоциируется с повышением риска нефатального и фатального ИМ в 2 раза при ЗГТ, тогда как при генотипах IVS1–354 G/A и А/А риск сердечно-сосудистых осложнений не увеличивался. Кроме того, было выявлено влияние этого варианта гена ЭР α на риск ВТЭ, РМЖ и частоту переломов.

Kunpas T. и соавт. (2000) показали, что большое количество ТА-повторов определяет более низкий уровень экспрессии ЭР α и коррелирует с тяжестью ИБС у мужчин [112]. Роль этого варианта гена ЭР α предстоит установить в последующих исследованиях.

Необходимо дальнейшее изучение влияния полиморфизма ЭР на риск ССЗ, осложнений при применении гормональной терапии и патогенетических механизмов, лежащих в основе этих влияний. Скрининг вариантов гена ЭР α позволит выявить группу женщин с высоким риском развития осложнений при ЗГТ.

7.3.14. Влияние женских половых гормонов на систему гемостаза

Влияние ОК на систему гемостаза

Показатели гемостаза при ЗГТ и при приеме ОК изменяются (обычно в пределах нормы), при этом отмечаются как неблагоприятные эффекты, проявляющиеся в снижении концентрации антикоагулянтных и повышении концентрации прокоагулянтных белков, так и благоприятные эффекты вследствие повышения активности системы фибринолиза (табл. 56).

Таблица 56. Изменения в системе гемостаза при применении ОК

Системы гемостаза	Эффект	Компоненты систем гемостаза
Антикоагулянтная система	↓	Протеин С, протеин S, резистентность к APC, антитромбин III
Прокоагулянтная система	↑	Фибриноген, протромбин, VII, IX, X, XI, XII, XIII, vWF, TF, гомоцистеин
	↓	TFPI
Профибринолитические показатели	↑	Плазминоген t-PA (содержание и активность) Фактор XII-зависимый фибринолиз Прекалликреин
Антифибринолитические показатели	↑	FXIII TAFI*
	↓	PAI-1 C1-ингибитор эстеразы

* Характерно для ОК III поколения.

Под влиянием ОК повышается продуцирование глобулинов печенью, увеличивается содержание фибриногена, витамин К-зависимых факторов свертывания крови – протромбина, факторов VII, IX, X, XI, XII, XIII.

Изолированное увеличение уровня факторов означает, что имеет место потенциальная гиперкоагуляция без признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза.

Уменьшается содержание антикоагулянтных компонентов системы гемостаза: PC, PS, AT III. Кроме того, отмечается снижение чувствительности к APC. Такая приобретенная APC-R практически эквивалентна таковой при гетерозиготной форме мутации фактора FV Leiden. Однако, в отличие от генетически обусловленной, приобретенная APC-R не выявляется после отмены ОК. В то же время состояние APC-R у лиц с гетерозиготной формой мутации гена FV Leiden при приеме ОК эквивалентно таковому при гомозиготной форме мутации FV Leiden. Повышение активации коагуляции при приеме ОК отражают такие маркеры тромбофилии, как увеличение концентрации фибри-

нопептида А – «осколка» реакции превращения фибриногена в фибрин, F1+2 и комплекса ТАТ. При этом при приеме ОК возрастает уровень неактивного комплекса ТАТ, который появляется гораздо раньше, чем развивается внутрисосудистое фибринообразование.

Об активации процессов фибринолиза свидетельствует уменьшение уровня PAI-1, повышение содержания t-РА и плазминогена. Однако этот эффект не в состоянии компенсировать их прокоагулянтный эффект, в частности увеличение APC-R и повышение генерации тромбина. Среди изменений в системе фибринолиза следует выделить повышение концентрации комплексов PAP и ПДФ, таких как D-димер. Отмечено, что индивидуальное соотношение между ТАТ и ПДФ не изменяется при приеме ОК. По-видимому, возникают определенные механизмы балансировки, которые, однако, довольно нестабильны.

За большинство побочных эффектов ОК на систему гемостаза, в основном, ответственны их эстрогенные компоненты. Прогестагены I поколения, к которым относится норэтистерон, «повышают» дозу эстрогенов, т. к. некоторые продукты их метаболизма обладают эстрогенной активностью. Другие прогестины практически не обладают какими-либо эффектами сами по себе, а лишь модулируют эффекты в комбинации с эстрогенами, проявляя антиэстрогенную или андрогенную активность. Выраженность изменений показателей гемостаза при приеме ОК зависит от дозы эстрогенного компонента. При этом более выраженные изменения как в прокоагулянтном, так и в антикоагулянтном звене гемостаза наблюдаются при применении более высоких доз эстрогенов (КЭД 0,625 мг по сравнению с 1,25 мг). Низкодозированные препараты (30 мкг ЕЕ и 150 мкг левоноргестрела) повышают уровень факторов VII и X в меньшей степени, чем препараты с более высокими дозами эстрогенов. О более выраженной активации коагуляции при применении высоких доз эстрогенов свидетельствует повышение уровня фибринопептида А до 96% в ходе приема препаратов III поколения, содержащих 30–35 мкг ЕЕ, и меньше – при приеме ОК, содержащих 20 мкг эстрадиола.

ОК III поколения способствуют развитию приобретенной APC-R. Эта наиболее характерная особенность ОК III поколения связана с качественным изменением прогестагенного компонента. Только дезогестрелсодержащие ОК ингибируют фибринолиз через повышение уровня ТАPI. Таким образом, ОК III поколения наносят двойной удар по системе гемостаза: не только активируют прокоагулянтные механизмы, но и блокируют фибринолиз. Это объясняет повышение риска ВТЭ при приеме ОК III поколения по сравнению с ОК II поколения. Как правило, тромботические осложнения при приеме ОК III поколения развиваются у женщин с предшествующей тромбофилией, и в особенности с мутацией FV Leiden, когда изначально имеет место состояние APC-R. Если же изначально имеется генетический дефект фибринолиза (например, полиморфизм гена PAI-1 или ТАPI), то риск тромбоза значительно возрастает. На некоторые показатели гемостаза ОК III поколения оказывают более выраженное действие. Так, например, в большей степени повышается концентрация витаминов К-зависимых факторов VII, X и протромбина, растет концентрация фибриногена, vWF, плазминогена, в большей степени снижает-

ся уровень PS. В то же время снижена активность PAI-1, причем этот эффект более выражен у дезогестрелсодержащих ОК, чем у гестоденсодержащих.

Таким образом, эстрогены и гестагены в составе ОК обладают комплексным механизмом действия на показатели гемостаза. При этом прогестагенный компонент оказывает модулирующее влияние на эффекты эстрогенов. При сравнении влияния эстрадиола (2 мг) в комбинации с дидрогестероном (10 мг) (фемостон) или с тримегестероном (новым 19-норpregнановым производным) на показатели гемостаза у здоровых женщин в постменопаузе в обеих группах было выявлено снижение функции антикоагулянтной системы (уменьшение уровня PC, PS, AT III, увеличение APC-R), увеличение продукции тромбина (увеличение содержания F1+2). Однако тенденция к гиперкоагуляции в большей степени уравнивалась при комбинации эстрадиола с тримегестероном вследствие более выраженной активации фибринолиза.

Механизмы влияния половых гормонов на систему гемостаза остаются и на сегодняшний день во многом не известными.

Остается неясным, влияют ли половые гормоны непосредственно на экспрессию факторов свертывания крови. До настоящего момента только промотор фактора XII выявлен как функционально отвечающий на воздействие эстрогенов. В экспериментах показано, что транскрипция гена XII фактора усиливается в 6 раз при введении крысам после овариэктомии 17 β -эстрадиола. Возможно, влияние на факторы осуществляется не на этапах трансляции, а при посттрансляционных перестройках.

При воздействии эстрогенами на матку неполовозрелых крыс было продемонстрировано усиление экспрессии TF в клетках стромы и эпителия, что доказывает регуляцию этого фактора половыми гормонами. Прогестерон увеличивает количество мРНК TF в клетках стромы после инкубации в течение 3 дней, еще более этот эффект усиливается в присутствии эстрогенов. Однако замечено, что эстрогены не влияют на экспрессию TF моноцитами периферической крови и культурой ткани эндотелиальных клеток.

В исследованиях синтез vWF усиливался в 2 раза в клетках эндотелия человека под воздействием 17 β -эстрадиола после инкубации в течение 3–5 дней. В экспериментах была показана также способность гена t-PA отвечать на воздействие половых гормонов. В клетках эндометрия человека прогестерон способен также повышать концентрацию t-PA мРНК. Однако эстрогены и прогестерон не влияют на синтез t-PA клетками эндотелия.

Вероятно, снижение активности AT III под воздействием синтетических эстрогенов является больше результатом гемодилюции (из-за задержки солей и воды в организме), чем результатом снижения синтеза или увеличения потребления AT III.

Существует несколько источников PAI-1 в плазме крови. К таким клеткам-продуцентам относятся эндотелиальные клетки, гепатоциты, ГМК и адипоциты. Несмотря на то, что 17 β -эстрадиол и ЕЕ не повышают синтеза PAI-1, в клетках-продуцентах были найдены рецепторы к эстрогенам. Интересно, что в клетках стромы эндометрия человека синтез мРНК PAI-1 стимулируется прогестероном и блокируется антагонистами прогестероновых рецепторов. Эстра-

диол, не влияя на синтез PAI-1 как такового, усиливает эффект прогестерона. Таким образом, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Многие вопросы, касающиеся влияния половых гормонов на функции тромбоцитов, также пока остаются без ответа. Тромбоциты экспрессируют ЭРβ, поэтому возможно непосредственное влияние эстрогенов на активацию тромбоцитов. Так, способность последних связывать фибриноген выше у женщин, чем у мужчин, и колеблется у женщин в зависимости от фазы менструального цикла, увеличиваясь при повышении уровня эстрогенов [26].

Достоверных данных, указывающих на изменение активации тромбоцитов в ответ на применение ОК, не получено. Показатели состояния тромбоцитов и сосудистой стенки, такие как PF4 и ТМ, как и агрегационные параметры тромбоцитов в плазме, не изменяются. Однако при проведении тестов с цельной кровью отмечается незначительное повышение в плазме крови метаболитов ТХА2, 11-дегидротромбоксана В2 в плазме (на 20–40%). Измененные тромбоцитарные реакции являются первым признаком активации системы свертывания крови, которые при применении большинства современных низкодозированных ОК отмечаются к 9-му месяцу их приема. Этот срок является пограничным для решения вопроса о пролонгировании контрацепции и обычно требует проведения дополнительных диагностических тестов. Умеренная активация тромбоцитов, которая не приводит к их потреблению и развитию тромбоцитопатии, не требует какого-либо профилактического лечения. Тем не менее, при увеличении сроков контрацепции до 18–24 мес. прогрессирование нарушений свертывания крови может инициироваться через тромбоцитарное звено системы гемостаза. Указанные факты явились основанием для назначения профилактического приема аспирина в постоянном или прерывистом режиме (каждые 48 ч) в низких дозах (50–100 мг). Снижение уровня простациклина и повышение ТХА2 у женщин, которые применяют ОК, предрасполагает к венозному стазу. Применение аспирина позволяет сместить в сторону повышения активности простациклина баланс ТХА2 и PGI2.

При том, что выявлено множество точек приложения ОК в системе гемостаза, до сих пор непонятно, какой эффект является ведущим в увеличении риска тромбозов. Скорее всего, для их развития на фоне гормональной терапии большее значение имеет исходное состояние системы гемостаза, наличие скрытых его дефектов (как, например, при генетических формах тромбофилии или при АФС), которые усугубляются эффектами ОК на свертывание крови. Одновременное наличие других факторов риска ВТЭ, таких как ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, а также семейный анамнез тромбозов (включая мутацию FV Leiden и другие наследственные дефекты), повышает риск венозной тромбоэмболии в несколько раз при приеме ОК. Даже в отсутствие клинических проявлений, в условиях генетических или приобретенных форм тромбофилии имеют место изменения в системе гемостаза, характеризующиеся повышенной готовностью к тромбозу. ОК же обладают синергичным эффектом с генетической и приобретенной тромбофилией в отношении риска ВТЭ.

Влияние ЗГТ на систему гемостаза. Биологические эффекты ЗГТ на систему гемостаза сходны с таковыми ОК, однако следует учесть, что если

пользовательницами ОК являются преимущественно молодые женщины, то ЗГТ – женщины в пери- и постменопаузе. У женщин более старшего возраста риск тромбозов выше, поскольку кроме эффектов ЗГТ, возможных скрытых тромбофилических нарушений, накладываются еще и возрастные особенности функционирования системы гемостаза (табл. 57).

Таблица 57. Изменения в системе гемостаза, обусловленные ЗГТ и возрастом

Лабораторный тест	Возраст	ЗГТ
Фактор VII	+	N/-*
Фибриноген	+	-*
vWF	+	-*
гомоцистеин	+	-*
Фактор X	+	N/+
Фактор VIII:C	+/N	+/N
Протеин С	+	N/+?
Протеин S	N	-
ТАТ	+	N/+
F1+2	+	N/+
Плазминоген	-	+/N
t-РА	-	+
РАI-1	+	-
РАР	?	+
Растворимый фибрин	?	+
APC-R	+/N	+

Примечания:

«N» – норма; «-» – снижение; «+» – повышение; «*» – разнонаправленное влияние ЗГТ по сравнению с ОК; «?» – точные данные отсутствуют.

Изменение параметров системы гемостаза является важнейшим фактором, предрасполагающим к развитию ССЗ у женщин в постменопаузе. Известно, что высокий уровень фибриногена повышает риск ИМ в 2 раза – эффект, сравнимый с таковым холестерина. Повышение уровня фактора VIII имеет место при субклинических и клинически проявляющихся ССЗ и ассоциируется с повышением уровня vWF. В большинстве же клинических исследований демонстрируется связь между повышением уровня этих факторов и заболеваниями коронарных сосудов. С повышенным риском фатального острого ИМ ассоциируется и высокий уровень фактора VIII. По данным исследования Tsai A. и соавт. (2002), включавшего 19237 пациентов и длившегося 7,8 лет, уровень фактора VIII и vWF – независимые, дозозависимые факторы риска ВТЭ [113].

PAI-1 присутствует в интактных эндотелиоцитах и гладких миоцитах, однако в значительно более высоких концентрациях обнаруживается в атеросклеротических бляшках. По данным Northwick Park Heart Study [114], повышенный уровень PAI-1 является фактором риска атеросклероза и ишемических поражений. Уровень PAI-1 достоверно выше у женщин в постменопаузе, перенесших ИМ, по сравнению со здоровыми женщинами. Повышение уровня PAF, F1+2, D-димера, фибриногена свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции и может служить фактором риска как венозных, так и артериальных тромбозов. Увеличение уровня F1+2 отражает состояние гиперкоагуляции и выявляется у здоровых лиц, у которых впоследствии разовьется ИМ.

При приеме ЗГТ выявляется активация как коагуляции, так и фибринолиза. При ЗГТ происходит снижение уровня фибриногена и vWF, тогда как при приеме ОК и при беременности содержание этих факторов увеличивается. При пероральном приеме неконъюгированных эстрогенов уровень фактора VII повышается, в то время как в большинстве исследований при приеме комбинированных препаратов или трансдермальном пути введения уровень фактора VII не изменяется или слабо снижается.

Поскольку высокие уровни фактора VII и фибриногена ассоциируются с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, то уменьшение их содержания может способствовать снижению этого риска. Тем не менее, успех снижения уровня фибриногена, фактора VII и vWF может быть сведен к минимуму влиянием ЗГТ на естественные антикоагулянты – снижением уровней АТ III, РС и PS. Хотя в некоторых исследованиях отмечается повышение концентрации РС и отсутствие влияния на PS, APC-R однозначно определяется во всех исследованиях. Следует учесть также, что с возрастом APC-R возрастает, что увеличивает риск тромбозов при ЗГТ. Так, было показано, что повышенный уровень APC-R коррелирует с риском ВТЭ при ЗГТ. И, конечно, вероятность тромбоза значительно увеличивается, если в дополнение к двум указанным выше причинам добавляется еще и скрытая форма тромбофилии.

Однако данные многих исследований о влиянии ЗГТ на систему гемостаза весьма противоречивы. Основные несоответствия выявляются при анализе влияния ЗГТ на продукцию тромбина. Ряд исследований показывает повышение уровней ТАТ, F1+2, фибринопептида А, что свидетельствует об активации свертывающей системы крови при ЗГТ. И повышение уровней D-димера, и комплексов PAF говорит об активации фибринолиза при ЗГТ. По данным Teede H. и соавт. (2000), после 6 нед. терапии (2 мг эстрадиола 4–1 мг норэтинстерона) выявляется повышение уровня F1+2, тогда как результаты HERS свидетельствуют об отсутствии изменений концентрации F1+2 и ТАТ после 4 мес. ЗГТ [115]. Важно отметить, что корреляция между уровнем маркеров тромбинемии и фибринолиза при ЗГТ отсутствует. Это говорит о том, что активация фибринолиза на фоне ЗГТ не является ответом на повышение коагуляционной активности.

По данным Koh K. и соавт. (1997), при ЗГТ уровень PAI-1 снижается на 50%. Полиморфизм гена PAI-1 ассоциируется с повышением риска ССЗ [116]. При наличии 4О-аллеля PAI-1 обнаружено повышение риска ИМ. Интересно, что

экспрессия 4С-аллеля PAI-1 регулируется под действием триглицеридов. Препараты ЗГТ, увеличивая уровень триглицеридов, могут способствовать активации экспрессии PAI-1. Возможно, при наличии 4О-аллеля при применении ЗГТ процессы фибринолиза активируются в меньшей степени.

Большой интерес представляет влияние ЗГТ на уровень гомоцистеина, который в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска и атеросклероза, и ИБС, и веноокклюзионных заболеваний. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, ЗГТ снижает уровень гомоцистеина в плазме. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Walsh B. и соавт. (2000), включавшем 390 здоровых женщин в постменопаузе, после 8 мес. терапии (КЭЭ 0,625 мг/сут + МПА 2,5 мг/сут) отмечалось снижение уровня гомоцистеина в среднем на 8% по сравнению с плацебо-контролем. Безусловно, это является положительным эффектом ЗГТ [117].

Считается, что при применении пероральных форм ЗГТ происходят большие изменения как прокоагулянтного, так и профибринолитического звена гемостаза по сравнению с трансдермальными препаратами. Это объясняется отсутствием первичного прохождения последних через печень и, следовательно, меньшим влиянием на синтез компонентов системы гемостаза в печени. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [118] показано, что в отличие от пероральных форм, применение трансдермальных форм эстрадиола не сопровождается повышением APC-R и повышением уровня прокоагулянтных факторов (фибриногена, фактора XI). Назначение трансдермальных эстрогенов практически не влияет на уровень PAI-1, t-РА и, следовательно, характеризуется также и меньшим влиянием на систему фибринолиза. Рядом исследований показано, что при применении трансдермальных форм препаратов ЗГТ риск ВТЭ ниже, чем при применении оральных форм (табл. 58). Так, препарат ЗГТ для трансдермального применения эстрожель – натуральный 17β-эстрадиол, у которого отсутствует эффект первичного прохождения через печень. Эстрожель не оказывает влияния на маркеры воспаления и коагуляции и не повышает риск тромботических осложнений.

В заключение хотелось бы отметить, что наибольший вклад в риск тромбозов при ЗГТ вносит исходное состояние гемостаза. Помимо возрастных изме-

Таблица 58. Риск развития ВТЭ при применении оральных и трансдермальных форм ЗГТ

Исследование	Относительный риск	
	Пероральная форма ЗГТ	Трансдермальная форма ЗГТ
Daly E. и соавт. (1996) [16]	4,6	2,0
Scarabin P. и соавт. (2003) [118]	3,6	1,0
Perez-Gutthann S. и соавт. (1997) [119]	2,1	2,0
ESTHER (1998) (исследование по типу случай-контроль, включавшее 155 женщин в постменопаузе, перенесших 1 эпизод венозного тромбоза неустановленной природы) [120]	3,5	0,9

нений системы гемостаза у женщин в перименопаузе, в отличие от молодых женщин, применяющих ОК, чаще выявляются приобретенные факторы риска венозных артериальных тромбозов. Возможно, наличие у женщин в постменопаузе возрастных нарушений в системе гемостаза, преморбидного фона, факторов риска венозных и артериальных тромбозов, субклинического уровня системного воспаления, в частности обусловленного атеросклерозом, транзиторное состояние гиперкоагуляции, вызванное ЗГТ, является критическим для развития тромбоэмболических осложнений.

7.4. Осложнения ОК и ЗГТ у пациентов с антифосфолипидным синдромом

Патогенез тромбозов представляет собой сложный механизм, в котором участвуют многие компоненты системы гемостаза, включая эндотелий, тромбоциты, прокоагулянтные, антифибринолитические и антикоагулянтные факторы, тесно связанные с системой гемостаза процессы воспаления и иммунорегуляции. Для возникновения тромбоза часто необходимо взаимодействие нескольких факторов: исходного состояния гиперкоагуляции (генетические формы тромбофилии, АФС), внешних провоцирующих факторов (травма, оперативное вмешательство, иммобилизация), гормональных изменений (беременность, ОК, ЗГТ, стимуляция овуляции). Согласно теории «двойного» или «тройного» удара тромбозы развиваются под действием нескольких факторов риска сразу, при этом происходит декомпенсация исходного состояния гиперкоагуляции под влиянием дополнительных внешних стимулов. Препараты ОК и ЗГТ являются не только важнейшими факторами риска тромбозов у пациенток с АФС и генетическими тромбофилиями, которые согласно теории «двойного» удара усугубляют состояние гиперкоагуляции, но и сами по себе могут активировать синтез АФА, провоцировать развитие АФС и стать триггером к появлению первых клинических симптомов СКВ или вызвать обострение этого заболевания.

АФС может являться одной из главных причин развития тромбозов при приеме ОК и ЗГТ. Например, в одном из исследований АФА были выявлены более чем у 70% пациентов с тромбоэмболическими осложнениями на фоне приема ОК [121]. Столь высокий риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС при приеме ОК и ЗГТ объясняется во многом однонаправленным влиянием антифосфолипидных антител и эстрогенов на систему гемостаза. Мы считаем, что ведущую роль в патогенезе тромбозов у пациенток с АФС при приеме ОК и ЗГТ играет усугубление резистентности к протеину С, эндотелиальной дисфункции и прогрессирование процессов воспаления. Резистентность к активированному протеину С является важнейшим фактором развития венозных тромбозов у пациентов с АФС [122]. АФА вызывают значительные повреждения в разных компонентах системы протеина С. Это связано с формированием резистентности к APC за счет ингибирования сборки комплекса протеина С на анионных поверхностях фосфолипидных

мембран, вследствие прямой ингибиции APC-активности и ингибиции факторов Va и VIIa. Кроме того, АФА к тромбомодулину препятствуют активации протеина С на эндотелиальной поверхности, а АФА к протеину С и S прямо влияют на уровни этих важнейших антикоагулянтных факторов. АФА ингибируют образование тромбина, который обладает одновременно и протромботическими и антитромботическими свойствами. В присутствии АФА блокируется активация протеина С под действием тромбина. При применении гормональных препаратов у таких пациентов нарушения функции антикоагулянтной системы протеина С еще больше усугубляется, если у пациентки присутствует еще и генетически обусловленная резистентность к APC вследствие мутации FV Leiden или генетические дефекты различных компонентов антикоагулянтной системы (дефицит протеинов С, S, антитромбина III). Интересно, что у пациенток с мутацией FV Leiden при отсутствии клинических симптомов тромбозов антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I выявляются с большей частотой по сравнению с пациентками, у которых эта мутация отсутствует [123].

У женщин, применяющих ОК, при отсутствии каких бы то ни было симптомов тромбозов примерно в два раза чаще по сравнению с общей популяцией выявляются АФА, особенно IgG анти- $\beta 2$ -гликопротеина I [124]. Существует гипотеза, что активация продукции провоспалительных цитокинов под влиянием ОК может играть определенную роль в индукции синтеза антифосфолипидных антител. Интересно, что в одном из исследований у женщин, у которых тромбоэмболические осложнения развились на фоне приема ОК, обнаруживался достоверно более высокий уровень маркера воспаления IL-6 и анти- $\beta 2$ -гликопротеина I, причем большая концентрация IL-6 соответствовала более высокому уровню АФА [125]. Одним из возможных механизмов образования АФА под влиянием провоспалительных цитокинов является активация последними В-лимфоцитов. В-лимфоциты могут стать источником синтеза патологических иммуноглобулинов. АФА в свою очередь вызывают эндотелиальную дисфункцию, одним из проявлений которой является повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1), что замыкает порочный круг (рис. 36).

Важно отметить, что при возникновении тромбоэмболических осложнений при применении ОК и ЗГТ высока вероятность наличия скрытой формы АФС. Мы рекомендуем проводить скрининг на предмет генетических форм тромбофилии и АФС у всех пациенток с тромбоэмболическими осложнениями, возникшими на фоне приема ОК и ЗГТ. Это поможет выбрать рациональную антикоагулянтную терапию, ее длительность и определить прогноз заболевания.

Появились также данные о том, что СКВ является эстрогензависимым заболеванием. Об этом свидетельствует целый ряд экспериментальных исследований. Так, эстрогены ухудшают течение заболевания на модели СКВ у мышей [126]. Под влиянием эстрогенов у мышей наблюдается продукция IgG и IgM к кардиолипинам [127]. Вероятно, эстрогены оказывают комплексное воздействие на иммунную систему, активируя В-лимфоциты и подавляя активность супрессорных Т-лимфоцитов. У пациентов с СКВ обнаруживается дисбаланс гормонов (увеличение содержания эстрадиола и снижение концентрации дегидро-

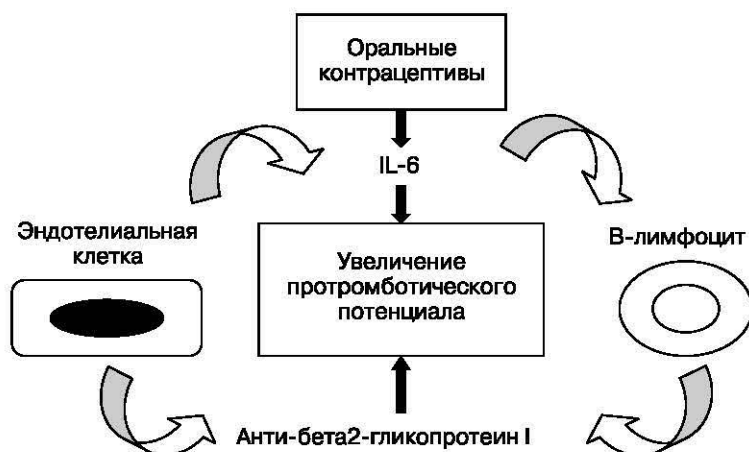


Рис. 36. Порочный круг при применении ОК: ОК стимулируют продукцию IL-6, который усиливает синтез анти-β2-GPI В-лимфоцитами. Анти-β2-GPI вызывают эндотелиальную дисфункцию, что проявляется увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и прокоагулянтных факторов.

эпиандростерона сульфата), что может оказывать влияние на цитокиновый профиль. Показано, что пониженный уровень дегидроэпиандростерона сульфата коррелирует с низким уровнем IFN-γ, а повышенный уровень эстрадиола – с нарушением продукции IL-4 [128]. Повышение уровня эстрогенов и пролактина у пациентов с СКВ может способствовать активации В-клеток и нарушать толерантность к собственным антигенам организма [129].

Оральные контрацептивы и ЗГТ рассматриваются как возможные триггерные факторы развития первых проявлений СКВ и обострения этого заболевания. Показано, что эстрогены способны индуцировать синтез антител к ДНК [130]. При анализе частоты развития СКВ у пациенток, принимавших участие в крупнейшем исследовании Nurses' Health Study (n= 69,435), было показано, что при применении ЗГТ риск развития СКВ увеличивается в 2,5 раза [131]. Наиболее часто обострения СКВ развиваются в первый год после начала приема гормональных препаратов. Однако в результате последнего проспективного исследования по применению ЗГТ в течение одного года у 351 пациентки с СКВ, было показано, что ЗГТ редко вызывает обострения СКВ, при этом не наблюдалось ни одного тяжелого обострения [132]. Авторы делают вывод о возможности применения ЗГТ по строгим показаниям в течение короткого периода времени. Однако не следует забывать о том, что в проспективные исследования включают в основном пациенток со стабильным течением заболевания, без тяжелых проявлений СКВ и дополнительных факторов риска тромбозов (наличие ВА, высоких титров АФА). Все это может приводить к недооценке риска, как тромбоэмболических осложнений, так и прогрессирования основного заболевания при применении ОК и ЗГТ у пациенток с СКВ. На сегодня влияние ОК и ЗГТ на течение СКВ требует дальнейших исследований. До получения новых данных о безопасности эстрогенсодержащих препаратов у

пациенток с СКВ от их применения желательно отказаться. Следует помнить о том, что ОК и ЗГТ категорически противопоказаны пациенткам как с первичным, так и со вторичным АФС вследствие высокого риска тромбоэмболических осложнений.

Крайне важным для более глубокого понимания причин тромбозов, разработки их профилактики и терапии является дальнейшее изучение влияния АФС и генетических форм тромбофилии на систему гемостаза, процессы воспаления и иммунную систему.

7.5. Современные представления, касающиеся применения оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии

Оральные контрацептивы

При назначении как ОК, так и ЗГТ необходимо оценивать абсолютный риск развития осложнений индивидуально у каждой пациентки. Прежде всего нужно принимать во внимание уже имеющиеся у женщины факторы риска ССЗ.

Перед назначением ОК достаточно сложно судить о возможных имеющихся у женщины генетических дефектах гемостаза, предрасполагающих к тромбозу. Генетические же исследования довольно дороги и часто недоступны.

Вопрос об отмене ОК перед планируемым оперативным вмешательством является спорным. Имеющиеся данные о риске ВТЭ в послеоперационном периоде весьма ограничены и свидетельствуют о незначительном повышении этого риска. Однако необходимо информировать об этом пациентку и постараться подобрать другие методы контрацепции или назначить профилактическую антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде.

Рекомендуется применять ОК, содержащие не более 35 мг ЕЕ и прогестины II поколения (150 мкг левоноргестрела или 1 мг норэтинстерона). ОК III поколения принимать не рекомендуется в связи с более высоким риском развития ВТЭ.

Заместительная гормональная терапия

Результаты последних рандомизированных исследований существенно изменили взгляды на преимущества и факторы риска гормональной терапии и показания к ее назначению.

Сегодня ведущее показание к назначению ЗГТ – коррекция климактерического синдрома. Применение препаратов ЗГТ клинически демонстрирует улучшение состояния и самочувствия женщин в пери- и постменопаузе, включая уменьшение приливов, потливости. Однако положительное влияние в отношении климактерического синдрома наблюдалось у 50% женщин в группе плацебо. Это свидетельствует о возможной эффективности других групп препаратов (в частности, антидепрессантов) для коррекции менопаузальных симптомов.

Препараты ЗГТ должны применяться в минимальных эффективных дозах и в течение как можно более короткого периода времени. Рекомендуемая начальная доза эстрогенов составляет 1–2 мг [133]. Рекомендуемая длительность ЗГТ – 2–3 года. Необходимо ежегодно контролировать эффективность лечения, стремясь назначить более низкую дозу препарата. В случае рецидива климактерического синдрома применение ЗГТ можно возобновить, непременно соблюдая принцип назначения минимальной дозы, эффективной у данной пациентки.

У женщин с интактной маткой эстрогены должны применяться в комбинации с прогестинами для предотвращения развития рака эндометрия. В то же время прогестагенный компонент ассоциируется с увеличением риска РМЖ, который, по данным WHI, при ЗГТ возрастает на 29%. Риск рака молочной железы не меняется при применении трансдермальных эстрогенов по сравнению с пероральными. Риск рака молочной железы возвращается к исходному уровню через 5 лет после прекращения ЗГТ. Перед назначением ЗГТ необходимо предупредить пациентку о возможном риске рака молочной железы.

ЗГТ неэффективна как в отношении первичной, так и вторичной профилактики ССЗ и сопровождается значительным повышением риска инсультов (на 40%).

ЗГТ ассоциируется с повышением риска ВТЭ в 3–4 раза. Риск ВТЭ и инсульта значительно возрастает в первые 2 года ЗГТ. Следует отдавать предпочтение трансдермальным препаратам, поскольку они не увеличивают риск ВТЭ у здоровых женщин. Что же касается влияния трансдермальных форм препаратов на риск ВТЭ у женщин с генетическими тромбофилиями и факторами риска ССЗ, то этот вопрос остается открытым.

Влияние ЗГТ на систему гемостаза аналогично таковому ОК. Однако, учитывая возраст пользовательниц ЗГТ и наличие коморбидных состояний, риск тромбозов у них, как правило, выше, чем у молодых.

ЗГТ замедляет прогрессирование остеопороза и увеличивает плотность костной ткани. В исследовании WHI в течение 5 лет было показано снижение частоты переломов шейки бедра на 1/3 по сравнению с плацебо-группой; в то же время в исследовании HERS в течение 8 лет уменьшения частоты переломов, по сравнению с контрольной группой, выявлено не было. Благоприятный эффект эстрогенов, связанный с замедлением прогрессирования остеопороза, не наблюдается через 5 лет после прекращения приема препаратов ЗГТ. А по данным Yates J. и соавт. (2004), у женщин в течение первых 5 лет после прекращения приема препаратов ЗГТ наблюдается более высокий риск перелома шейки бедра по сравнению с женщинами, не использовавшими ЗГТ (RR=1,65) [134]. Согласно рекомендациям CPMP (European Agency for the Evaluation of Medical Products), препараты ЗГТ не являются препаратами первого ряда для лечения остеопороза. Предстоит ответить на вопрос, является ли применение SERM (селективных модуляторов рецепторов эстрогена), препаратов кальция, витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе более эффективным и безопасным, чем ЗГТ.

Рядом исследований показано, что дозы препаратов ЗГТ могут быть снижены при сохранении эффективности лечения остеопороза. Prestwood K. и соавт. (2003) свидетельствуют об эффективности 17β -эстрадиола в дозе 0,25 мг/сут в течение 3 лет для профилактики остеопороза, по сравнению с группой плацебо, при отсутствии влияния на состояние молочной железы и эндометрия [125]. Риск переломов у женщин повышается при концентрации эстрадиола в крови менее 5 пг/мл. Так, трансдермальный препарат меностар, содержащий эстрадиол, поддерживает концентрацию эстрадиола в крови 10 пг/мл, а его ежедневная доза составляет 14 мкг/г. Такие низкие дозы эстрогенов позволяют принимать препарат без добавления прогестагена у женщин с интактной маткой [136].

ЗГТ уменьшает проявления атрофических изменений в мочеполовой системе. При наличии урогенитальных симптомов препаратом выбора являются местные внутриматочные и вагинальные формы ЗГТ, для которых не было выявлено системных эффектов.

Значительного влияния на когнитивные функции и снижение риска деменции при применении ЗГТ не было выявлено. Поэтому применение ЗГТ с целью профилактики когнитивных нарушений неоправданно. Согласно рекомендациям NAMS (North American Menopause Society), применение ЗГТ у женщин старше 65 лет с целью профилактики деменции неэффективно и неоправданно в связи с повышением риска ССЗ [105].

Во избежание неблагоприятных эффектов ЗГТ, перед ее назначением необходимо оценить все возможные факторы риска.

Проблема генетического исследования перед назначением ЗГТ требует уточнения, однако в связи со слишком серьезными последствиями тромботических осложнений скрининг на предмет приобретенной и генетической тромбофилии является оправданным.

Необходимо оценивать наличие соматических заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение), как семейный, так и личный тромботический анамнез, а также, что немаловажно, акушерский, поскольку известно, что до 70% осложнений беременности связаны с генетически обусловленными или приобретенными (АФС) нарушениями в системе гемостаза [137].

Перед назначением ЗГТ необходимо проведение скрининговых тестов на выявление скрытой тромбофилии (ТАТ, F1+2, D-димер, АФА). При применении ЗГТ скрининговые тесты нужно проводить 1 раз в 3 мес. (ТАТ, D-димер, функция тромбоцитов). В случае положительных результатов продолжение ЗГТ не показано.

Скрининг маркеров воспаления до назначения гормональной терапии поможет определить базальный уровень процессов системного воспаления и выявить женщин с повышенным риском тромботических осложнений, даже в отсутствие у них других факторов риска. Контрольная оценка маркеров воспаления позволит решить вопрос о пролонгировании гормональной терапии, что особенно важно в первые месяцы ее проведения, когда риск венозных и артериальных тромбозов значительно возрастает (табл. 59).

Таблица 59. Возможности профилактики осложнений ЗГТ

Стандарты скрининга перед назначением ЗГТ	Дополнительные скрининговые тесты, позволяющие оптимизировать критерии отбора пациенток для ЗГТ и пути индивидуальной профилактики тромботических осложнений ЗГТ
1. Маммография 2. УЗИ органов малого таза 3. PAP-тест 4. Пайпель-биопсия 5. Общеклиническое и биохимическое исследование 6. ЭКГ 7. Денситометрия 8. Гемостазиограмма	1. Анализ семейного и личного тромботического анамнеза 2. Анализ акушерского анамнеза 3. Скрининг тесты на выявление тромбофилии: TAT, F1+2, D-димер, АФА, протеин С, агрегация тромбоцитов 4. Определение APC-R, уровня FVIII 5. Тесты на генетические формы тромбофилии: FV Leiden Pt G20210 MTHFR C677T PAI-1 4G/5G Полиморфизм тромбоцитарных рецепторов GPIa 807C/T, GPIIb 1565T/C, GPIIb 434 C/T Полиморфизм генов t-PA I/D, АПФ I/D 6. Исследование полиморфизма альфа-рецепторов эстрогенов: IVS1-401 C/T, IVS1-397 C/T, IVS1-354 G/A, PvuII T/C, XbaI A/G. 7. Скрининг маркеров воспаления (С-реактивный белок).

7.6. ЗГТ сегодня.

Надежды, разочарования и перспективы

В самом крупном исследовании по ЗГТ WHI применялась схема КЭЭ 0,625 мг + МПА 2,5 мг у женщин среднего возраста 62,7 лет (т. е. в среднем через 12 лет после наступления менопаузы). Итоги WHI оказались не в пользу ЗГТ, однако вокруг результатов исследования разразились горячие споры. Было ли обосновано назначение ЗГТ женщинам в постменопаузе, не имеющим климактерических симптомов? Означают ли результаты WHI, что недостатки ЗГТ в принципе перевешивают ее преимущества или подобное утверждение применимо лишь для определенной группы пациенток и определенных режимов ЗГТ?

Каковы же дальнейшие перспективы применения ЗГТ?

На сегодняшний день надежды возлагаются на следующие направления:

- применение других форм препаратов (в частности, трансдермальных), которые не оказывают системного эффекта на процессы воспаления и коагуляции;
- применение препаратов в более низких дозах, которые способны оказать терапевтический эффект при минимальных побочных действиях;
- изменение состава препаратов с применением эстрогенов и гестагенов, близких к натуральным;
- применение препаратов ЗГТ у более молодых женщин в перименопаузе с интактным эндотелием при отсутствии сопутствующих заболеваний.

После оглашения результатов крупных рандомизированных исследований появились рекомендации по применению ЗГТ в минимальных эффективных дозах. Стандартной дозой КЭЭ считает 0,625 мг, что соответствует 1–2 г микро-низированного 17 β -эстрадиола и 50 мкг трансдермальной формы эстрадиола. Низкие и высокие дозы ЗГТ отражены в таблице 60.

Таблица 60. Дозировки препаратов ЗГТ

Препарат	Низкая доза	Стандартная доза	Высокая доза
КЭЭ, мг	0,3	0,625	1,25
Эстерифицированные эстрогены, мг	0,3		
Микронизированный 17 β -эстрадиол, мг	0,5–1	1–2	4
Эстрадиола валерат, мг	0,5–1	1–2	
Трансдермальный 17 β -эстрадиол, мкг	25	50	100

Минимально эффективными дозами для коррекции менопаузальных симптомов являются КЭЭ 0,3 мг, эстрадиол 0,5 мг, а для профилактики остеопороза еще меньшие дозы – эстрадиол 0,25 мг перорально или 0,014 мг в виде пластыря [138].

По данным систематического обзора Peeyananjarassri K. и соавт. (2005), эффективность низкодозированных препаратов для снятия вазомоторных и урогенитальных симптомов сопоставима с таковой у препаратов в стандартной дозе [139]. Эффект ЗГТ при этом наблюдается в среднем через 3 недели после начала применения. Что касается влияния на сердечно-сосудистую систему, в настоящий момент оценку можно проводить лишь на основании анализа маркеров активации системы гемостаза и воспаления, т. к. исследования, посвященные влиянию низкодозированных ЗГТ по сравнению с препаратами ЗГТ в стандартных дозах на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в клинической практике (инфарктов, инсультов, сердечно-сосудистых смертей) отсутствует.

Низкодозированные препараты способствуют повышению уровня ЛПВП и снижению содержания ЛПНП, что свидетельствует в пользу антиатерогенного эффекта. Применение препаратов ЗГТ в стандартных дозах приводит к увеличению концентрации триглицеридов и к уменьшению размеров триглицеридных частиц, что способствует активации оксидативного стресса и приводит к формированию нестабильной атеросклеротической бляшки. Низкодозированные ЗГТ, по данным разных исследований, либо уменьшают содержание триглицеридов, либо не влияют на их концентрацию, кроме того, низкодозированные ЗГТ не приводят к уменьшению размеров триглицеридных частиц [139].

Относительно влияния низкодозированных форм на уровень ЛПНП, аполипопротеинов А и В получены противоречивые данные. По данным Stork S. и соавт. (2002), низкодозированные препараты ЗГТ не оказывают влияние на уровень СРБ и приводят к снижению маркеров воспаления (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина) [140]. Влияние микродозированных препаратов на систему гемостаза аналогично влиянию препаратов ЗГТ в стандартных дозах. Таким образом, низкодози-

рованные препараты ЗГТ обладают благоприятным влиянием на липидный профиль, антиоксидантным, противовоспалительным эффектом. Однако окончательный вывод относительно их преимуществ перед стандартными дозами ЗГТ можно сделать только на основании дальнейших исследований, в которых будет оценено их влияние на сердечно-сосудистую систему в клинике, а конечной точкой исследований будет влияние на заболеваемость и смертность от ССЗ.

Важно отметить, что риск ВТЭ уменьшается пропорционально снижению дозы эстрогенов в составе ЗГТ (при применении КЭЭ в дозе 0,3 мг относительный риск составляет 2,1; КЭЭ 0,625 мг – 3,3; КЭЭ 1,25 мг – 6,9) [141].

Что касается профилактики остеопороза, применение низкодозированных препаратов оказывает меньший эффект на плотность костной ткани по сравнению со стандартными дозами препаратов, что можно объяснить дозозависимым эффектом эстрогенов на минеральную плотность костной ткани. В течение 1–4 лет терапии низкодозированными препаратами плотность костной ткани позвоночника, по данным скинтиграфии, увеличивается на 2–6,2%, шейки бедренной кости – на 0,5–2,9%, что меньше, чем при применении стандартных доз ЗГТ или алендроната, однако сопоставимо с эффектом ралоксифена. Эффективность ралоксифена была доказана в профилактике переломов позвоночника. Так, применение ралоксифена в течение 4 лет приводит к увеличению плотности костной ткани позвоночника на 2,6%, что позволяет сократить риск переломов на 39% [142]. При применении алендроната в течение 4 лет плотность костной ткани позвоночника возрастает на 8,3%, шейки бедренной кости – на 3,8%, что приводит к снижению риска переломов позвоночника на 44%, а переломов других локализаций – на 36% [143]. Однако для установления эффективности низкодозированных препаратов ЗГТ в профилактике переломов требуются дальнейшие исследования.

На сегодняшний день не существует исследований, которые оценивали ли бы влияние низкодозированных режимов ЗГТ на риск развития рака эндометрия и рака молочной железы, а также исследований по оценке изменений маммографической картины при применении ЗГТ. При оценке таких показателей, как нагрубание молочных желез и маточные кровотечения, риск этих осложнений меньше при применении низкодозированных препаратов, что отражает дозозависимый эффект эстрогенов. Риск гиперплазии ниже при применении низкодозированных препаратов, как в случае применения чистых эстрогенов, так и при постоянном режиме терапии, и циклическом режиме. Так, риск гиперплазии эндометрия в течение 3 лет терапии изолированными эстрогенами в стандартных дозах составляет 8–45,4%, в низких дозах – 0,37–7%; для рака эндометрия эти показатели составляют соответственно 0,4% и 0%. При применении ЗГТ в циклическом и в постоянном режиме в стандартных дозах риск гиперплазии эндометрия составляет соответственно 0,5–5% и 0,4–0,8%; при применении низких доз ЗГТ – 0–0,8% и 0% [139].

На сегодня встает вопрос о проведении рандомизированных исследований с целью определения влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему, прогрессирование остеопороза, оценки соотношений эффективности и безопасности ЗГТ. Кроме того, возникают трудности со сравнением разных доз препаратов ЗГТ. На

сегодня рекомендуется индивидуальный подход к назначению ЗГТ. Существует мнение о назначении ЗГТ первоначально в средних дозах с последующим уменьшением дозы и контролем эффективности терапии каждые 3 месяца.

Ряд клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о кардиопротективном влиянии ЗГТ при их назначении в период перименопаузы.

- Относительный риск ССЗ в течение первых 10 лет после менопаузы – 0,76, у женщин более старшего возраста (в период 10–20 лет после менопаузы – 1,2, а через 20 лет после менопаузы – 1,22. При анализе 23 исследований по вопросам ЗГТ, включающих суммарно 39049 пациенток, было показано снижение общей смертности у женщин в возрасте до 60 лет ($OR = 0,61$; $CI = 0,39–0,98$), в то время как в более старшей группе смертность увеличивалась в течение первого года применения ЗГТ ($OR = 1,47$; $CI = 1,22–1,99$), а через 2 года применения ЗГТ риск смерти снижался ($OR = 0,79$; $CI = 0,67–0,93$), в целом, у женщин старше 60 лет ЗГТ не увеличивает выживаемость ($OR = 1,03$) [144].

- У женщин моложе в возрасте от 50 до 59 лет при приеме КЭЭ 0,625 мг на 44% снижается риск ИМ, а риск инсульта не увеличивается [145], что свидетельствует о том, что раннее назначение ЗГТ может положительно влиять на сердечно-сосудистую систему.

- В опытах на животных: после овариэктомии толщина интимы была на 70% меньше при применении КЭЭ, а через 2 года после овариэктомии протективный эффект КЭЭ не наблюдался (через 6 лет в пересчете на человеческий возраст) [146].

Все эти данные свидетельствуют о том, что влияние ЗГТ на сердечно-сосудистую систему и выживаемость зависит от времени начала применения ЗГТ. Для выяснения вопроса, существует ли терапевтическое окно, т. е. период ранней менопаузы, когда преимущества ЗГТ перевешивают ее нежелательные эффекты, в настоящее время в США начато крупное рандомизированное исследование KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study [147]:

- Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с коротким сроком менопаузы

- Сроки исследования: 2005–2010 гг.

- $n = 720$

- Возраст: 42–58 лет, длительность менопаузы 6–36 мес.

- Режим ЗГТ:

- КЭЭ – 0,45 мг/сут (премарин) + микронизированный прогестерон

- 200 мг (прометриум) 12 дней ежемесячно;

- Трансдермальный эстрадиол – пластырь 0,05 мг/сут

- (климара) + прометриум;

- Плацебо

- Оценка результатов: МРТ: толщина и степень кальцификации эндотелия.

Как уже обсуждалось выше, доза КЭЭ 0,625 мг оказывает существенное неблагоприятное воздействие на систему гемостаза. В то же время, по данным исследования Nurses Health Study, применение КЭЭ в дозе 0,3 мг не сопровождается

ся повышением риска инсульта в отличие от дозы 0,625 мг [148]. Однако применение КЭЭ в дозе 0,3 мг приводит к неадекватному контролю симптомов менопаузы у 40% пациенток. Поэтому для нового исследования была выбрана доза 0,45 мг. Прометриум – прогестаген, идентичный натуральному, который позволит снизить неблагоприятные эффекты МПА.

Данное исследование позволит определить, существует ли «терапевтическое окно», т. е. период ранней менопаузы, когда у женщин без сопутствующих заболеваний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, благоприятные эффекты ЗГТ могут перевешивать ее риск.

В любом случае последние научные данные относительно неблагоприятного влияния ЗГТ на систему гемостаза, процессы воспаления и данные о повышении риска рака молочной железы, привели к значительному сужению показаний, а во многих случаях и к отказу от применения ЗГТ.

Заключение

Влияние гормональных препаратов на риск ССЗ в значительной степени зависит от функционального состояния эндотелия и наличия базального уровня системного воспаления. Таким образом, гормоны сами обладают провоспалительными свойствами и могут активировать изначально имеющееся системное воспаление.

При назначении как ОК, так и ЗГТ необходимо индивидуально определить все возможные факторы риска венозных и артериальных тромбозов, включая коморбидные заболевания и субклинический уровень воспалительных процессов.

В связи с этим при назначении ЗГТ следует учитывать возраст пациентки и соответственно оценивать степень повреждения коронарных артерий. Скорее всего, в условиях неповрежденного эндотелия ЗГТ у здоровых женщин в постменопаузе значительно улучшает эндотелиальную функцию, вазодилаторный ответ, липидный профиль, а кроме того, в значительной степени тормозит экспрессию медиаторов воспаления и, возможно, снижает уровень гомоцистеина. Таким образом, на успех ЗГТ можно рассчитывать только у более молодых пациенток с сохранной функцией эндотелия и не имеющих других факторов риска. У пожилых же пациенток с преморбидными состояниями перевешивают отрицательные эффекты ЗГТ.

Несмотря на многочисленность исследований, посвященных изучению влияния ЗГТ на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни, многие вопросы все еще далеки от разрешения и требуют дополнительных исследований. Необходимо более тщательно изучить влияние трансдермальных форм препаратов ЗГТ на риск осложнений гормональной терапии, а также возможность применения других форм препаратов (интраназальных, внутриматочных, вагинальных). Широкие перспективы открывает исследование генетических показателей с целью выявления женщин с большей предрасположенностью к осложнениям гормональной терапии.

Скрининг маркеров воспалительного ответа должен занять свое место в клинической практике при назначении пероральных контрацептивов и препаратов ЗГТ как до начала терапии с целью выявления женщин с высоким риском, так и в процессе приема препаратов с целью контроля безопасности их применения.

Важнейшей причиной тромбоэмболических осложнений при заместительной гормональной терапии является АФС и генетические формы тромбофилии. Скрининг на предмет наличия АФА и генетических дефектов гемостаза, особенно у пациенток из группы высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (отягощенный наследственный анамнез по тромбозам, акушерские осложнения в анамнезе), позволит сделать гормональную терапию более безопасной. У пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС применение как ОК, так и препаратов ЗГТ категорически противопоказано.

Список литературы

1. Rosendaal F.R., Vlieg A.V.H., Tanis B. C, Helmelhorst F.M. Estrogens, Progesterons and thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 1371–80.
2. Cano A., Van Baal W M. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy // *Maturitas.* 2001; 40: 17–38.
3. Koster T., Small R.A., Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties // *J. Intern. Med.* 1995 Jul; 238(1): 31–7.
4. Gerstman B. B., Piper J.M., Tomita D.K. et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease // *Amer. J. Epidemiol.* 1991; 133(1): 32–7.
5. Jick H., Kaye J.A., Vasilakis-Scaramozza C, Jick S.S. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis / *BMJ.* 2000; 321(7270): 1190–5.
6. Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis // *BMJ.* 2001; 323(7305): 131–4.
7. Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis // *J.A.M.A.* 2004; 292(13): 1573–80.
8. Braunstein J. B., Kershner D. W, Gerstenblith G. et al. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women // *CHEST.* 2002; 121:906–20.
9. Rintelen C, Mannhalter C, Ireland H. et al. Oral contraceptives enhance the risk of clinical manifestation of venous thrombosis at a young age in females homozygous for factor V Leiden // *Brit. J. Haematol.* 1996; 93(2): 487–90.
10. Girolami A., Simioni P., Tormene D. APC resistance, oral contraceptive therapy and deep vein thrombosis: settled and unsettled problems // *Haematologica.* 2000; 85(3): 225–6.
11. Bauersachs R., Lindhoff-Last E., Ehrly A. M, Kuhl H. Significance of hereditary thrombophilia for risk of thrombosis with oral contraceptives // *Zentralbl. Gynakol.* 1996; 118(5): 262–70.
12. Lowe G., Woodward M., Vessey M. et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45–64 years. Relationships to hormone replacement therapy // *Thromb. Haemost.* 2000; 83(4): 530–5.
13. Bloemenkamp K.W., Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R., Vandenbroucke J.P. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels // *Thromb. Haemost.* 1999; 82(3): 1024–7.
14. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, Rosendaal FR, Algra A. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2002 May; 33(5): 1202–8.

15. Dunn N.R., Arscott A., Thorogood M., Thomas S., Davison H., Richardson J. Case and control recruitment, and validation of cases for the MICA case-control study in England, Scotland and Wales // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 1999; 8(4): 285–90.
16. Daly E., Vessey M.P., Hawkins M.M., Carson J.L., Gough P., Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy // *Lancet.* 1996; 348(9033): 977–80.
17. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study // *Ann. Intern. Med.* 2001; 135(1): 1–8.
18. Oger E., Scarabin P.Y. Hormone replacement therapy in menopause and the risk of cerebrovascular accident // *Ann. Endocrinol.* 1999; 60(3): 232–41.
19. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group (HERS). // *JAMA.* 1998. Vol. 280, N. 7. P. 605–613.
20. Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. // *Lancet.* 2002. Vol. 360, N. 9337, P. 942–944.
21. Grodstein E., Stampfer M.J., Goldhaber S.Z. et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women // *Lancet.* 1996; 348(9033): 983–7.
22. Nelson H.D. Assessing Benefits and Harms of Hormone Replacement Therapy: Clinical Applications. // *JAMA.* 2002. Vol. 288, N. 7. P. 882–884.
23. Brenner B.R., Kosch A., Manco-Johnson M., Laposata M. Diagnostic Studies for Thrombophilia in Women on Hormonal Therapy and During Pregnancy, and in Children // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126: 1296–303.
24. Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H. et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). // *Thromb Haemost.* 2000. Vol. 84, N. 6. P. 961–967.
25. Rosendaal F.R., Vessey M., Rumley A. et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. // *Br J Haematol.* 2002. Vol. 166, N. 4. P. 851–854.
26. Herrington D.M., Klein K.P. Effects of Estrogen on Thrombosis and Inflammation // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002; 3(1): 49–56.
27. Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G. EStrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. // *Lancet.* 2003 – Vol. 9382, N. 362. P.:428–432.
28. Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. et al. Hormone Replacement Therapy, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Incident Nonfatal Myocardial Infarction in Postmenopausal Women. // *JAMA.* 2001. Vol. 285, N. 7. P. 906–913.
29. Seelig M.S., Altura B.M., Altura B. T. Benefits and Risks of Sex Hormone Replacement in Postmenopausal Women // *J. Amer. Coll. Nutr.* 2004; 23(5): 482–96 S.
30. Lu H., Higashikata T., Inazu A. et al. Association of Estrogen Receptor- α Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2002; 22: 821–7.
31. Kuiper G.G., Enmark E., Peltö-Huikko M., Nilsson S., Gustafsson J.A. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(12): 5925–30.
32. Raghuvendra K., Jackson E.K. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001; 280: F365–88.
33. Pare G., Krust A., Karas R.H., Dupont S., Aronovitz M., Chambon P., Mendelsohn M.E. Estrogen receptor- α mediates the protective effects of estrogen against vascular injury // *Circ. Res.* 2002; 90(10): 1087–92.
34. Gaub M.P., Bellard M., Scheuer I. et al. Activation of ovalbumin gene by the estrogen receptor involves the fos-jun complex // *Cell.* 1990; 63: 1267–76.
35. Guetta V., Quyyumi A.A., Prasad A. et al. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women // *Circulation.* 1997; 96: 2795–280.

36. Sarrel Ph. M. The differential effects of oestrogens and progestins on vascular tone // *Hum. Reprod. Update.* 1999; 5(3): 205–9.
37. Williams J.K., Adams M.R., Herrington et al. Short term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 452–7.
38. Collins P., Rosano G.M.C., Darrel P.M. et al. 17 β -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary artery constriction in women but not in men with coronary heart disease // *Circulation.* 1995; 92: 24–34.
39. Rubanyi G.M., Freay A.D., Kauser K. et al. Vascular estrogen receptors and endothelium-derived nitric oxide production in the mouse aorta: gender difference and effect of estrogen receptor gene disruption // *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2429–37.
40. Simoncini T., DeCaterina R., Genazzani A.R. Selective estrogen receptor modulators: different actions on vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human endothelial cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(2): 815–8.
41. Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *New Engl. J. Med.* 1999; 340(23): 1801–11.
42. Koh K. K. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and Inflammation // *Cardiovasc. Res.* 2002; 55: 714–26.
43. Jiang C., Sarrel P.M., Linsay D.C. et al. Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by 17 β -oestradiol in vitro // *Brit. J. Pharmacol.* 1991; 104: 1033–7.
44. Tracy R.P., Lemaitre R.N., Psaty B. M. et al. Cardiovascular Disease in the Elderly // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1997; 17: 1121–7.
45. Rosselli M., Imthurn B., Keller P.J., Jackson E.K., Dubey R.K. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study // *Hypertension.* 1995; 25(4 Pt 2): 848–53.
46. Elhage R., Bayard E., Richard V. et al. Prevention of fatty streak formation of 17 β -estradiol is not mediated by the production of nitric oxide in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation.* 1997; 96: 3048–52.
47. Naschimento C.A.D., Kauser K., Rubanyi G. Effect of 17 β -estradiol in hypercholesterolemic rabbits with severe endothelial dysfunction // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1999; 276: H1788–94.
48. Li G., Chen Y.F., Greene G.L., Oparil S., Thompson J.A. Estrogen inhibits vascular smooth muscle cell-dependent adventitial fibroblast migration in vitro // *Circulation.* 1999; 100: 1639–45.
49. Weatherford D.A., Sackman J.E., Reddick T.T. et al. Vascular endothelial growth factor and heparin in a biologic glue promotes human aortic endothelial cell proliferation with aortic smooth muscle cell inhibition // *Surgery.* 1996; 120: 433–9.
50. Spyridopoulos I., Sullivan A. B., Kearney M., Isner J.M., Losordo D.W. Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. Estradiol as a survival factor // *Circulation.* 1997; 95: 1505–14.
51. Schneider H.P.G., Naftolin F. *Climacteric Medicine – where do we go.* UK: Taylor&Fransis, 2005.
52. Cushman M., Legault C., Barrett-Connor E. et al. Effect of Postmenopausal Hormones on Inflammation-Sensitive Proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study (PEPI) // *Circulation.* 1999; 100: 717–22.
53. Lobo R.A., Bush T., Carr B.R., Pickar J.H. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism // *Fertil. Steril.* 2001; 76(1): 13–24.
54. Luyer P., Khosla S., Owen W.G., V Miller. M. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation and Inflammation in Postmenopausal Women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3629–34.
55. Subbiah M. T., Kessel B., Agrawal M. et al. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77(4): 1095–7.

56. Wilcox J.G., Hwang J., Hodis H.N. et al. Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein // *Fertil. Steril.* 1997; 67: 57–62.
57. Sack M.N., Rader D.J., Cannon R.O. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women // *Lancet.* 1994; 343: 269–70.
58. McManus J., McEneny J., Thompson W., Young I.S. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women // *Atherosclerosis.* 1997; 135: 73–81.
59. Modena M.G., Muia N. Jr., Aveta P., Molinari R., Rossi R. Effects of transdermal 17beta-estradiol on left ventricular anatomy and performance in hypertensive women // *Hypertension.* 1999; 34(5): 1041–6.
60. Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A. et al. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2001; 135(11): 939–53.
61. Khan M.A., Heagerty A.M., Kitchener H., McNamee R., Cherry N. M., Hannaford P. Oestrogen and women's heart disease: ESPRIT-UK // *QJM.* 2000; 93(10): 699–700.
62. Heckbert S.N.L., Lemaitre R.N., Reiner A. et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis // *J.A.M.A.* 2004; 292(13): 1581–7.
63. Williams J.K., Honore E.K., Washburn S.A., Clarkson T. B. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24(7): 1757–61.
64. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol.* 1994 Dec;84(6):987–95.
65. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation.* 2001 Dec 4; 104(23): 2826–31.
66. Adams M.R., Register T. C, Golden D. L, Wagner J. D, Williams J.K. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1997; 17(1): 217–21.
67. Alexandersen P., Haarbo J., Sandholdt I., Shalmi M, Lawaetz H., Christiansen C. Norethindrone acetate enhances the antiatherogenic effect of 17beta-estradiol: a secondary prevention study of aortic atherosclerosis in ovariectomized cholesterol-fed rabbits // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1998; 18(6): 902–7.
68. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4559–65.
69. Danesh J., Phil D., Wheeler J.G. et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease // *New Engl. J. Med.* 2004; 350; 14: 1387–97.
70. Sakai A., Kume N., Nishi E. et al. P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are focally expressed in aortas of hypercholesterolemic rabbits before intimal accumulation of macrophages and T lymphocytes // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1997; 17:310–6.
71. Blake G.J., Ridker P.M. Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation // *Circ. Res.* 2001; 89: 763–71.
72. Hwang S.J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study // *Circulation.* 1997; 96(12): 4219–25.
73. Ridker P.M., Hennekens C.H., Roitman-Johnson B., Stampfer M.J., Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men // *Lancet.* 1998; 351(9096): 88–92.

74. Cushman M. Effects of Hormone Replacement Therapy and Estrogen Receptor Modulators on Markers of Inflammation and Coagulation // *Amer. J. Cardiol.* 2002; 90(Suppl.): 7F-10F.
75. Koh K.K., Home M.K. 3rd, Cannon R.O. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women // *Thromb. Haemost.* 1999; 82(2): 626–33.
76. Harnish D. C, Scicchitano M.S., Adelman S.J., Lyttle C R., Karathanasis S.K. The role of CBP in estrogen receptor cross-talk with nuclear factor-kB in HepG2 cells // *Endocrinology.* 2000; 141: 3403–11.
77. Goudev A., Georgiev D. B., Koycheva N. et al. Effects of low dose hormone replacement therapy on markers of inflammation in postmenopausal women // *Maturitas.* 2002; 43: 49–53.
78. Niemann-Jonsson A., Dimayuga P., Jovinge S., Calara E, Ares M.P., Fredrikson G.N., Nilsson J. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor-alpha expression // *Atheroscler. Thromb. Vase. Biol.* 2000; 20(10): 2205–11.
79. Lowe G.D.O. Circulating inflammatory markers of cardiovascular and non-cardiovascular disease // *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1618–27.
80. Pradhan A.D., Manson J.A., Rossouw J.E. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incidence of coronary heart disease // *J. A.M.A.* 2002; 288: 980–7.
81. Ernst E., Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature // *Ann. Intern. Med.* 1993; 118(12): 956–63.
82. Kuller L, Tracy R, ShatenJ., MeilahnE. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study // *Amer. J. Epidemiol.* 1996; 144: 537–47.
83. Ridker P.M., Hennekens C H., Buring J.E., Manson J.E. Hormone Replacement Therapy and Increased Plasma Concentration of C-Reactive Protein // *Circulation.* 1999; 100: 713–6.
84. Hirschfiel G.M., Pepys M. B. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule // *Q. J. Med.* 2003; 96: 793–807.
85. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Inflammation, pravastatin, and the risk coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators // *Circulation.* 1998; 98: 839–44.
86. Lawlor DA, Smith GD, Rumley A, Lowe GD, Ebrahim S. Associations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and incident coronary heart disease are attenuated by adjustment for confounding factors. British Women's Heart and Health Study. *Thromb Haemost.* 2005 May;93(5):955–63.
87. Brull D.J., Serrano N., Zito F. et al. Human CRP Gene Polymorphism Influences CRP Levels Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2003; 23: 2063–9.
88. Pankow J.S., Folsom A.R., Cushman et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study // *Atherosclerosis.* 2001; 154:681–9.
89. Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D. et al. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2000; 20: 198–203.
90. Gonsalez-Ordenez A.J. Genetic markers of inflammation and sensitivity to activated protein C / Матер, конгр. по гемостазиол. в Любляне, 2004 г.
91. Sukovich D.A., Kauser K., Shirley F.D. et al. Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17beta-estradiol // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1998; 18(9): 1498–505.
92. Stork S., von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *Atherosclerosis.* 2002; 165(2): 301–7.
93. Prestwood K.M., Unson C, Kulldorff M., Cushman M. The effect of different doses of micronized 17beta-estradiol on C-reactive protein, interleukin-6, and lipids in older women / *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2004; 59(8): 827–32.

94. Sattar N., Perera M., Small M., Lumsden M.A. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes // *Lancet*. 1999; 354(9177): 487–8.
95. Kennon S., Price C.P., Mills P.G. et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina // *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2001; 37: 1266–70.
96. Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C.J., Vos H.L. et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions // *Thromb. Haemost.* 1999; 81:680–3.
97. Vormittag R., Vukovich T., Schonauer V. et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* 2005; 93(3): 488–93.
98. Sailer T., Vormittag R., Pabinger I. et al. Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis // *Rheumatol*. 2005; 32(3): 462–8.
99. van Aken B.E., Reitsma P.H., Rosendaal F.R. Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis // *Brit. i. Haematol*. 2002; 116(1): 173–7.
100. Stork S., van der Schouw Y. T., Grobbee D.E. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal // *Trends Endocrinol. Metab.* 2004; 15(2): 66–72.
101. Woods A., Brail D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Europ. Heart J.* 2000; 21: 1574–83.
102. Mikkola T. S., Clarkson T. B. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function // *Cardiovasc Res*. 2002; 53(3): 605–19.
103. Hanke H., Kamenz J., Hanke S. et al. Effect of 17-beta estradiol on pre-existing atherosclerotic lesions: role of the endothelium // *Atherosclerosis*. 1999; 147(1): 123–32.
104. Kannel W. B., Wolf P.A., Verter J., McNamara P.M. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970//*J.A.M.A.* 1996; 276(15): 1269–78.
105. Utian W.H. Finding Common Ground – NAMS and international Position Statement on Postmenopausal HT / *Матер. V Междунар. симп. по проблемам здоровья женщин и менопаузе.* – Италия, 2004.
106. Lehtimäki T., Laaksonen R., Mattila K. M. et al. Oestrogen receptor gene variation is a determinant of coronary reactivity in healthy young men // *Europ. J. Clin. Invest.* 2002; 32(6): 400–4.
107. Ferrero V., Ribichini E., Matullo G. et al. Estrogen Receptor- α Polymorphisms and Angiographic Outcome After Coronary Artery Stenting // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2003; 23: 2223–8.
108. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1583–7.
109. Herrington D.M., Howard T.D., Brosnihan K.B. et al. Common Estrogen Receptor Polymorphism Augments Effects of Hormone Replacement Therapy on E-Selectin but Not C-Reactive Protein // *Circulation*. 2002; 1054 1879–82.
110. Schuit S. C E., Oei H.H.S., Witteman J. C. M. et al. Estrogen Receptor- α Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction // *J.A.M.A.* 2004; 291: 2969–77.
111. Cushman M. The role of inflammation in Cardiovascular disease and effects of hormone replacement / *Матер. V Междунар. симп. по проблемам здоровья женщин и менопаузе.* – Италия, 2004.
112. Kunnas T.A., Laippala P., Penttilä A., Lehtimäki T., Karhunen P.J. Association of polymorphism of human α -oestrogen receptor gene with coronary artery disease in men: a necroscopy study // *BMJ*. 2000; 321: 273–4.
113. Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. et al. Coagulation factors, mftammatAon markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) // *Amer. J. Med.* 2002; 113(8): 689–90.
114. Meade T.W., Ruddock V., Stirling Y., Chakrabarti R., Miller G.J. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study // *Lancet*. 1993; 342(8879): 1076–9.

115. Teede H.J., McGrath B.P., Smolich J.J. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20(5): 1404–9.
116. Koh K.K., Mincemoyer R., Bui M.N. et al. Effects of Hormone-Replacement Therapy on Fibrinolysis in Postmenopausal Women.// *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, N. 10. P. 683–691.
117. Walsh B.W., Paul S., Wild R.A., Dean R.A. et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85(1): 214–8.
118. Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G. Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk // *Lancet.* 2003; 362(9382): 428–32.
119. Perez Gutthann S., Garcia Rodriguez L.A., Castellsague J., Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study // *BMJ.* 1997; 314(7083): 796–800.
120. The ESHRE Carpi Workshop Group. Hormones and cardiovascular diseases: oral contraceptives and hormonal replacement therapy: different effects on coronary heart disease, deep venous thrombosis and stroke // *Hum. Reprod.* 1998; 13 (8): 2325–33.
121. Beaumont V, Malinow MR, Sexton G, Wilson D, Lemort N, Upson B, Beaumont J.L. Hyperhomocyst(e)inemia, anti-estrogen antibodies and other risk factors for thrombosis in women on oral contraceptives. *Atherosclerosis.* 1992 Jun;94(2–3):147–52.
122. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Iwatani Y, Kanakura Y. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism. *Clin Chem.* 2005 Mar;51(3):545–52.
123. Poka R, Vad S, Lakos G, Bereczki Z, Kiss E, Sipka S. Increased titer of anti-beta2-glycoprotein I IgG antibody among factor V Leiden carriers during oral contraceptive use. *Contraception.* 2004 Jan;69(1):27–30.
124. Vad S, Lakos G, Kiss E, Sipka S, Csorba R, Poka R. Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Jan;14(1):57–60.
125. Salobir B, Sabovic M. Interleukin-6 and antiphospholipid antibodies in women with contraceptive-related thromboembolic disease. *Obstet Gynecol.* 2004 Sep;104(3):564–70.
126. Carlsten H, Nilsson N, Jonsson R, Backman K, Holmdahl R, Tarkowski A. Estrogen accelerates immune complex glomerulonephritis but ameliorates T cell-mediated vasculitis and sialadenitis in autoimmune MRL lpr/lpr mice. *Cell Immunol.* 1992 Oct 1;144(1):190–202.
127. Verthelyi D, Ansar Ahmed S. Characterization of estrogen-induced autoantibodies to cardiolipin in non-autoimmune mice. *J Autoimmun.* 1997 Apr;10(2):115–25.
128. Verthelyi D, Petri M, Ylamus M, Klinman DM. Disassociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients. *Lupus.* 2001;10(5):352–8.
129. Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Sep;18(5):456–61.
130. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):328–37.
131. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1995 Mar 15;122(6):430–3.
132. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Merrill JT, Sammaritano L, Lockshin M, Alarcon GS, Manzi S, Belmont HM, Askanase AD, Sigler L, Dooley MA, Von Feldt J, McCune WJ, Friedman A, Wachs J, Cronin M, Heath-Holmes M, Tan M, Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953–62.

133. Skouby S.O. et al. HT: The new paradigm / Матер. V Междунар. симп. по проблемам здоровья женщин и менопаузе. – Италия, 2004.
134. Yates J., Barrett-Connor E., Barlas S., Chen Y. T., Miller P.D., Siris E.S. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment // *Obstet. Gynecol.* 2004; 103(3): 440–6.
135. Prestwood K.M., Kenny A.M., Kleppinger A., Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial // *J.A.M.A.* 2003; 290(8): 1042–8.
136. Santoro N., Goldstein S.R. *Textbook of Perimenopausal Gynecology*. London, 2003.
137. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис.... д-ра мед. наук. М., 2003. 268 с.
138. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004 Sep;104(3):443–51.
139. Peeyananjarassri K, Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials. *Climacteric.* 2005 Mar;8(1):13–23.
140. Stork S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis.* 2002 Dec;165(2):301–7.
141. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet.* 1996 Oct 12;348(9033):981–3.
142. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7):637–45.
143. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998 Dec 23–30;280(24):2077–82.
144. Salpeter S. Hormone therapy for younger postmenopausal women: how can we make sense out of the evidence? *Climacteric.* 2005 Dec;8(4):307–10.
145. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1701–12.
146. Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):41–7.
147. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Santoro N. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric.* 2005 Mar;8(1):3–12.
148. Alkjaersig N, Fletcher AP, de Ziegler D, Steingold KA, Meldrum DR, Judd HL. Blood coagulation in postmenopausal women given estrogen treatment: comparison of transdermal and oral administration. *J Lab Clin Med.* 1988 Feb;111(2):224–8.
149. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J., Matias M., Hennekens C. H. A prospective study of C-reactive protein and risk of future cardiovascular events among apparently healthy women / *Circulation.* 1998; 98: 731–3.

Глава 8

Антифосфолипидный синдром, другие формы тромбофилии и материнская смертность

8.1. Введение

Согласно определению ВОЗ, материнская смерть – это смерть женщины, наступившая в период беременности или в течение 42 дней после ее окончания от какой-либо причины, связанной с беременностью, отягощенной ею или ее ведением, но не от несчастного случая или случайно возникшей причины.

В докладе о детальном выяснении причин материнских смертей в Англии в 1994–1996 гг. (1998) даётся более широкое определение, добавляя категорию «поздней материнской смерти», т.е. смертельные случаи, наступившие спустя 43 дня – 1 год после родов, что чрезвычайно важно в связи с широким использованием современных систем поддержания жизни.

В этой связи 43 сессия Всемирной Ассамблеи здравоохранения приняла рекомендацию, в соответствии с которой страны должны рассмотреть вопрос о включении в свидетельство о смерти пунктов, касающихся текущей беременности и беременности в течение года, предшествующего смерти и принять термин **«поздняя материнская смерть»**, которая определяется как смерть женщины от непосредственной акушерской причины или причины, косвенно связанной с ней, наступившая в период, превышающий 42 дня, но не менее чем 1 год после родов.

Показатель материнской смертности выражается как отношение числа случаев смерти матерей от прямых и косвенных причин к числу живорожденных.

8.2. Материнская смертность в мире

Согласно данным статистики, приведенным в отчете Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) и Фонда на-родонаселения ООН (ЮНФПА), расчетное число материнских смертей в мире в 2000 году составило 529 тысяч, из них 95% пришлось на Азию и Африку, четыре процента – на страны Латинской Америки и менее одного процента – на более развитые государства (табл. 61) [1]. Каждую минуту от осложнений беременности и родов погибает одна женщина.

Таблица 61. Оценка материнской смертности по регионам мира, 2000 год

Регион	Число материнских смертей на 100000 живорождений	Абсолютное число материнских смертей, тыс.	Риск материнской смерти в течение жизни, 1 из
Мир в целом	400	529	74
Развитые страны	20	2,5	2800
Европа	24	1,7	2400
Развивающиеся страны	440	527	61
Африка	830	251	20
Северная Африка*	130	4,6	210
К югу от Сахары	920	247	16
Азия	330	253	94
Восточная Азия	55	11	840
Южная и Центральная Азия	520	207	46
Юго-восточная Азия	210	25	140
Западная Азия	190	9,8	120
Латинская Америка	190	22	160
Океания	240	0,5	83

* Исключая Судан, который включен в регион к югу от Сахары. Развитые страны: все страны Европы, Австралия, Канада, Япония, Новая Зеландия и США; остальные страны определены как развивающиеся.

Опыт многих развитых стран показывает, что материнская смертность, в прошлом всегда бывшая высокой, сегодня может опуститься до очень низкого уровня. В этих странах ее уровень нередко составляет 20 и менее смертей на 100 тысяч живорождений (рис. 37).

Но в развивающихся странах материнская смертность пока в десятки раз выше.

Большинство смертей произошло в Африке (251 тыс) и Азии (253 тыс). Эти регионы характеризуются наивысшими показателями материнской смертности на 100 000 живорожденных: 830 в Африке и 330 в Азии. Среди стран самые высокие значения материнской смертности наблюдаются в Сьерра-Леоне, Афганистане, Малави, Анголе, Нигере, Танзании, Руанде, Мали, Центрально-Африканской Республике, Чаде, Гвинее-Бисау, Сомали, Зимбабве (более 1000 на 100 000 живорождений) [9, 13].

На протяжении своей жизни риску материнской смертности подвержена 1 из 16 женщин, живущих в странах Африки к югу от Сахары, 1 из 160 в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, 1 из 840 в Восточной Азии и 1 из 2800 в развитых странах.

По мнению Кэрола Беллами, исполнительного директора ЮНИСЕФ, «эти цифры указывают на неприемлемо высокий уровень смертности женщин во время родов и неотложную необходимость расширять доступность акушерской помощи, особенно в районах Африки, прилежащих к Сахаре». Кроме по-

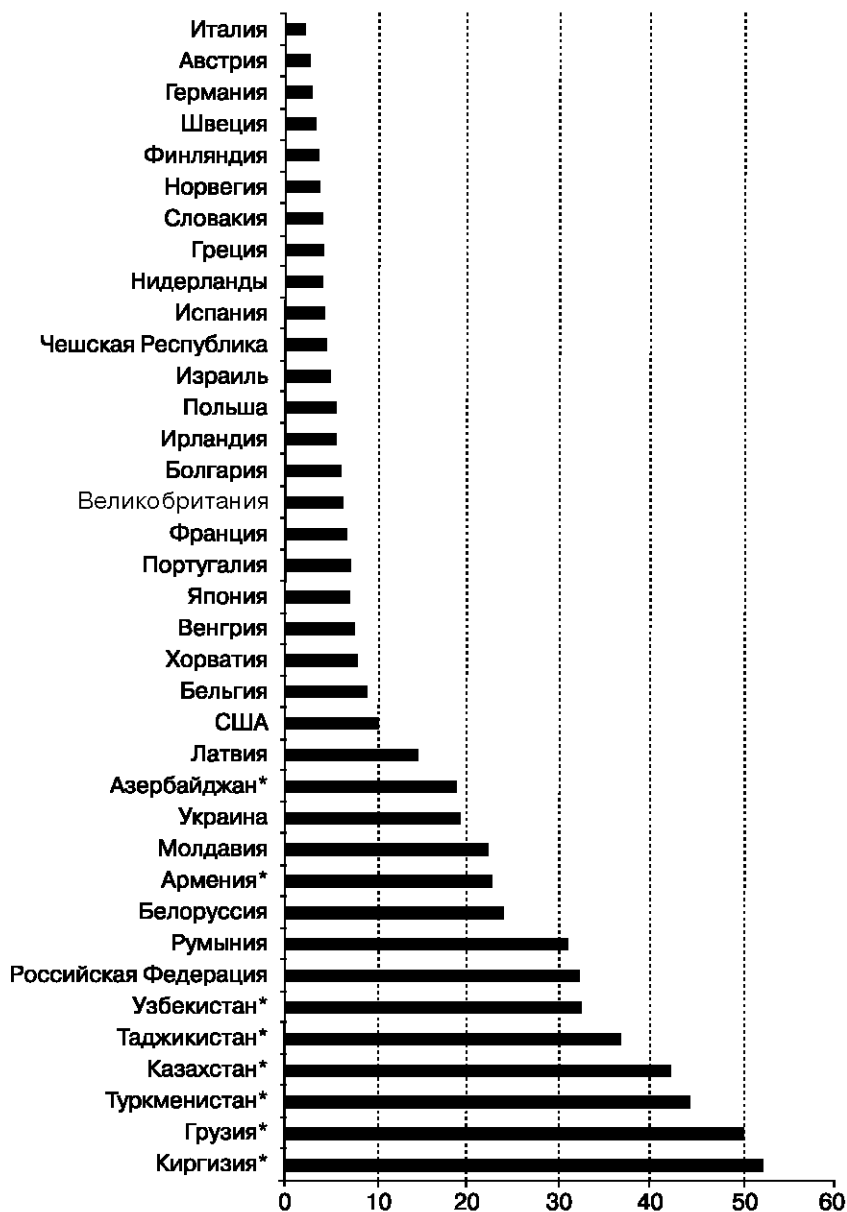


Рис. 37. Материнская смертность в Европейском регионе, США и Японии (ВОЗ).

На 100 тыс. живорожденных [2] (2000 г.).

* Статистика смертности по причинам неточная. Исключены страны, в которых в последние годы либо зарегистрирован 1 случай материнской смерти, либо вообще не было случаев материнской смерти (Дания, Люксембург, Мальта, Словения, Андорра, Эстония, Исландия, Литва, Сербия и Черногория, Швейцария, Македония).

тери жизни самой матери, это явление резко уменьшает шансы и на выживание ребенка.

Материнская смертность обусловлена, в основном, неразвитостью систем здравоохранения, а также низким уровнем образования женщин, прежде всего, в сельской местности наименее развитых стран. Большинство этих смертей можно было бы избежать при наличии квалифицированной медицинской помощи и лекарственных средств. Необходима сбалансированная политика инвестирования и развития здравоохранения, чтобы, обеспечивая адекватные условия труда, своевременную акушерскую помощь и медицинское наблюдение в дородовой период, сохранить здоровье женщины в период беременности.

В 2000 году было подписано международное соглашение, по которому власти ряда стран обязались снизить уровень материнской смертности на 75% к 2015 году. Однако, как предупреждают эксперты, трудно будет даже оценить эффективность прикладываемых усилий, так как часто смерть женщины при родах нигде не регистрируется.

Надежное измерение материнской смертности – сложная задача и методики получения показателей материнской смертности существенно различаются между странами. Главным источником информации является система текущего учета смертей по причинам смерти. Но такая система существует лишь в развитых и нескольких развивающихся странах (приблизительно в 60 странах, в том числе в России), хотя и здесь приходится делать поправку на не всегда точное установление причины смерти беременной женщины. Для оценки материнской смертности в большинстве развивающихся стран применяются другие методы (такие как обследования домохозяйств, опрос респондентов о сестрах (*sisterhood method*), изучение смертей женщин репродуктивного возраста (*RAMOS*) при помощи разных источников, в том числе на основе данных регулярных переписей населения, и др.). Поэтому международные сравнения по уровню материнской смертности не всегда точны.

Поэтому все глобальные оценки материнской смертности достаточно условны и должны интерпретироваться с большой осторожностью. В результате, оценить реальность выполнения поставленной в «Декларации тысячелетия» задачи – сократить к 2015 году на три четверти по сравнению с 1990 годом материнскую смертность – можно лишь в небольшом числе стран.

В качестве альтернативных привлекаются показатели, которые тесно связаны с материнской смертностью и позволяют оценить прогресс в ее снижении. Чаще всего используется такой показатель, как доля родов, проведенных при квалифицированном медицинском родовспоможении (в присутствии врача, медицинской сестры, акушерки). За 1990–2000 годы этот доля в целом по развивающемуся миру возросла с 42% до 52%. Наибольшие успехи были достигнуты в Юго-Восточной Азии (с 36 до 59%) и Северной Африке (с 39 до 64%). Менее значительными были изменения в Африке к югу от Сахары (с 40 до 43%) и Западной Азии (с 59 до 64%) [13]. Изменения, произошедшие по крупным регионам мира, отражены на рисунке 38. Однако внутри региональных группировок наблюдаются существенные различия между странами, а в самих странах – между отдельными регионами, городскими и сельскими поселениями.

Практически весь прирост удельного веса родов, прошедших при квалифицированном медицинском родовспоможении, был обусловлен повышением доли родов, проводимых в присутствии врачей, – с 15% в 1990 году до 23% в 2000 году в целом по развивающимся странам. В странах Латинской Америки и Карибского бассейна эта доля возросла с 46 до 58%, в странах Северной Африки – с 27 до 54%, Западной Азии – с 26 до 36%. До сих пор примерно 35% беременных в развивающихся странах лишены какого-либо медицинского присмотра в дородовом периоде, что является основным условием выявления и предотвращения осложнений беременности и родов.

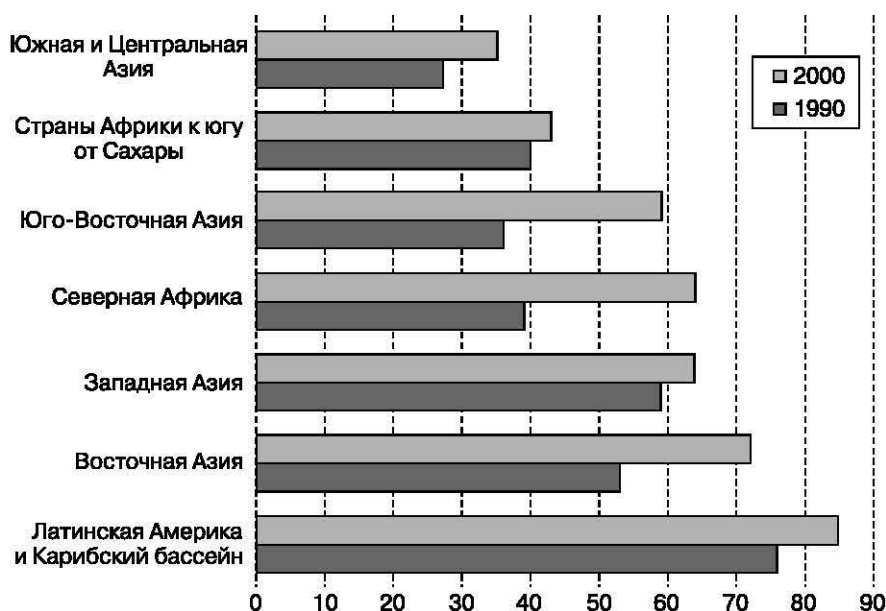


Рис. 38. Доля родов, прошедших при квалифицированном родовспоможении медицинским персоналом, % от общего числа.

На основании данных по 61 стране, на которые приходится около 75% рождений в развивающихся странах.

8.3. Материнская смертность в России

В 2003 году в России было зафиксировано 463 случая материнской смерти, или 31,3 на 100 тысяч родившихся живыми, тогда как в странах Европейского Союза этот показатель составил в среднем 4,9 на 100 тысяч. Из 1280 материнских смертей, зарегистрированных в 2001 году в Европейском регионе ВОЗ (данные по 41 стране), около 40 % приходилось на Российскую Федерацию. Россия «опережает» все страны географической Европы. Более высок уровень материнской смертности только в государствах Центральной Азии и Турции.

Не слишком благоприятна и динамика материнской смертности в России. Абсолютное число материнских смертей все время сокращается, однако в значи-

тельной степени это отражает просто сокращение числа рождений. Если же говорить о показателе материнской смертности в расчете на 100 тысяч живорождений, то долгое время он сохранялся на весьма высоком для европейской страны уровне, и лишь в последние годы намечилось его заметное снижение, хотя пока и недостаточное (рис. 39).

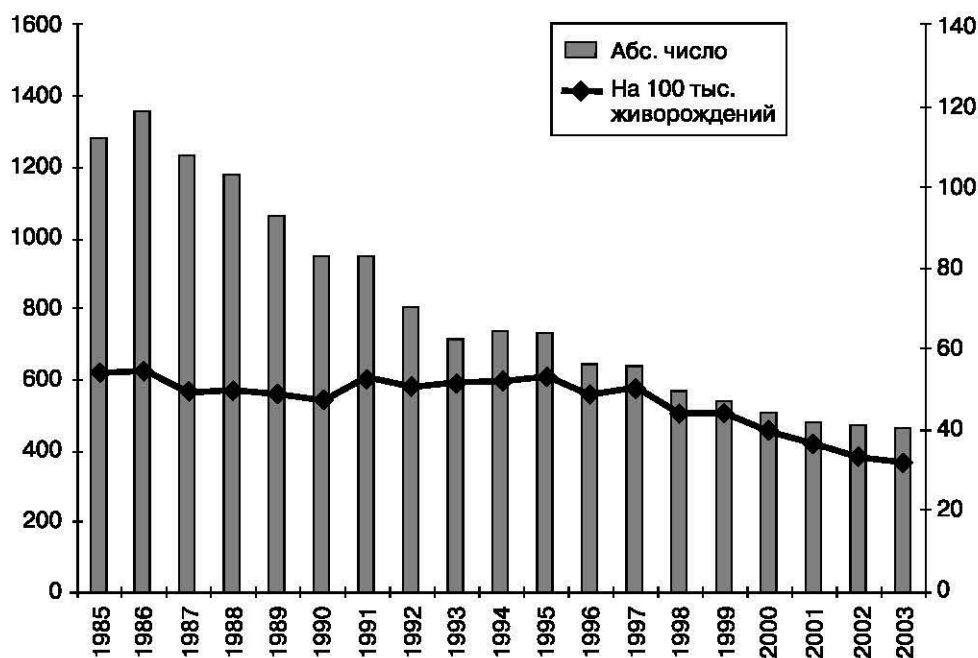


Рис. 39. Материнская смертность в России. 1985–2003 гг.
По данным Федеральной службы государственной статистики.

8.4. Классификация и причины материнской смертности

Материнские смерти можно подразделить на три основные группы:

1. **Прямые материнские смерти** связаны с акушерскими осложнениями (возникшими во время беременности, родов или послеродовом периоде), а также являются результатом вмешательств, ошибок и неправильного лечения или их последствий.

2. **Непрямые материнские смерти** возникают в результате ранее существовавшей болезни или болезни, которая возникла во время беременности вне зависимости от прямых акушерских причин, однако её течение было осложнено физиологическими эффектами беременности.

3. **Случайные материнские смерти** – это смерти, не связанные с беременностью, её осложнениями или лечением.

Кроме того, существуют другие классификации, выделяющие предотвратимые и непредотвратимые материнские смерти, а также смерти, связанные с ответственностью врача, больного, его семьи и общества.

Существуют также классификации прямых причин материнских смертей, одна из которых приведена в таблице 62.

Таблица 62. Классификация прямых причин материнских смертей

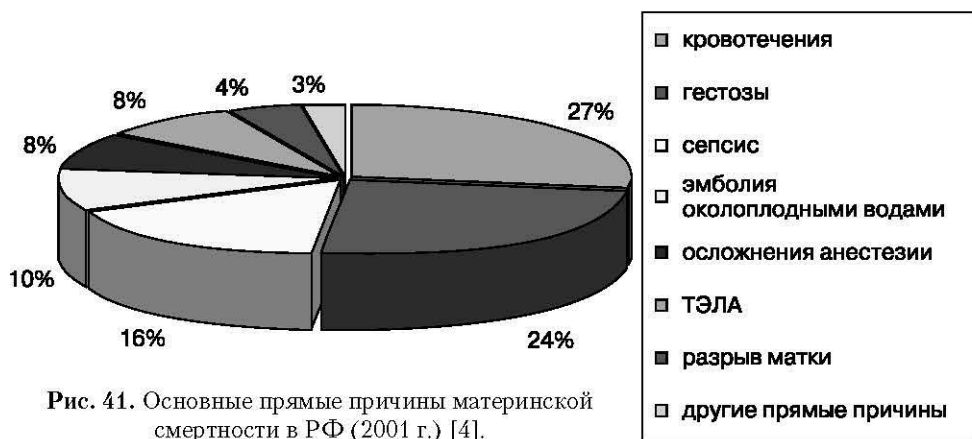
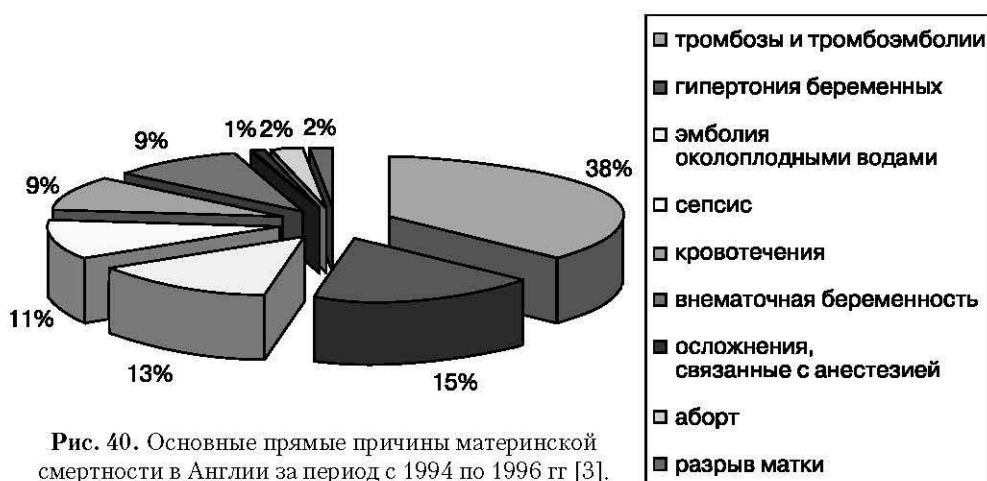
Кровотечения (дородовые/послеродовые)	<ul style="list-style-type: none"> • Предлежание плаценты • Отслойка плаценты • Гипотония матки • Приращение плаценты • Длительные роды • Антенатальная гибель плода • Неизвестные причины
Смерти на ранних сроках беременности	<ul style="list-style-type: none"> • Сепсис и индуцированный аборт • Сепсис и спонтанный аборт • Кровотечение и индуцированный аборт • Кровотечение и спонтанный аборт • Кровотечение и эктопическая беременность • Неизвестные причины
Сепсис	<ul style="list-style-type: none"> • Длительный безводный промежуток • Осложнённые роды • Приращение плаценты • Ятрогенные факторы • Антенатальная гибель плода
Эклампсия	<ul style="list-style-type: none"> • Преэклампсия
Осложненные роды/ разрыв матки	<ul style="list-style-type: none"> • Неправильное предлежание плода • Несоответствие размеров таза размерам головки плода • Ятрогенные факторы
Внезапная смерть	
Неизвестные причины	

Непрямые причины материнских смертей включают такие заболевания, как гепатиты, малярию, туберкулёз, анемию, сердечно-сосудистые заболевания, СПИД, столбняк, различные повреждения (насилия, суициды, несчастные случаи).

Основные причины прямых материнских смертей в Англии за период с 1994 по 1996 гг. приведены на рисунке 40.

В России наблюдается несколько иная структура причин материнской смертности (рис. 41).

На приведённых диаграммах видны значительные различия в структуре прямых причин материнской смертности: в Англии первое место занимают тром-



бозы и тромбоэмболии (38% по сравнению с 8% в РФ). Это связано, прежде всего, со значительными успехами в профилактике и терапии кровотечений, септических осложнений и гестозов в развитых странах. В нашей стране по-прежнему лидируют три основные причины – кровотечения, гестозы и сепсис.

Сепсис

До недавнего времени сепсис после аборта является причиной материнской смертности приблизительно в 60% [14]. Несмотря на усовершенствование оказания акушерской и гинекологической помощи, сепсис остается ведущей причиной материнской смертности наряду с кровотечениями, тромбоэмболиями и эклампсией. Такие физиологические изменения, характерные для беременности, как снижение иммунного статуса и повышенная свертываемость крови, уже создают благоприятный фон для генерализации инфекции и развития септических осложнений. На сегодняшний день бактериемия у пациенток акушерских и гинеко-

логических стационаров наблюдается в 5 случаев на 1000. При этом сепсис развивается у 5–25%. Септический шок наблюдается значительно реже и составляет 3–5% от всех гнойно-септических заболеваний в акушерстве.

Выделяют следующие основные формы акушерского сепсиса: послеродовой сепсис, гнойный тазовый флебит, некроз поверхностной фасции, септический шок.

Гнойный тазовый флебит не связан с флебитом или флеботромбозом вен нижних конечностей или небольшим тромбозом вен таза, является результатом прямого действия инфекционных агентов на тазовое венозное сплетение. При этом массивное повреждение эндотелия сосудов приводит к развитию тромбозу. Тромбы колонизируются бактериями и подвергаются частичному расплавлению. Инфекция распространяется по стенкам вен и по перивенозным лимфатическим сосудам и может вызвать быстро распространяющийся гнойный флебит и флегмону таза и привести к возникновению множественных метастатических абсцессов. Гнойный тазовый флебит развивается, как правило, в период с 7 по 21 день после родов.

Некроз поверхностной фасции представляет собой опасное инфекционное осложнение эпизиотомии. Инфекционными агентами обычно являются гемолитические стрептококки или анаэробные бактерии. Поверхностная фасция области выполнения разреза при эпизиотомии продолжается в фасцию брюшной стенки, ягодиц и нижних конечностей, в связи с чем инфекция и некроз поверхностной фасции могут распространяться в любую из перечисленных областей, вызывая тяжёлую интоксикацию и нередко приводя к смерти.

Септический шок может осложнить послеродовой сепсис, гестационный пиелонефрит или септический аборт. Он является результатом массивного высвобождения эндотоксина и провоспалительных цитокинов, что сопровождается развитием системной активации коагуляции, угнетением антикоагулянтных механизмов и процессов фибринолиза, формированием тотальной эндотелиальной дисфункции с развитием неконтролируемой гипотензии. Таким образом, в основе патогенеза септического шока лежат две тесно взаимосвязанных и взаимно активирующих друг друга процесса – ДВС-синдром и синдром системного воспалительного ответа, которые в совокупности приводят к развитию полиорганной недостаточности.

Разрыв матки

Частота разрыва матки в развитых странах составляет приблизительно 1 на 2000–2500 беременностей. В других странах разрыв матки встречается гораздо чаще (1 на 546 родов в южной Африке, 1 на 425 родов в Кении и 1 на 119 родов в Гвинее [11]).

В 30–60% случаев разрыв матки возникает на месте рубца после кесарева сечения, реже после других гинекологических операций (миомэтомии, операций по поводу двурогой матки, пузырного заноса и др.). При наличии разрыва рубца важно дифференцировать истинный разрыв, который обычно сопровождается массивным кровотечением, от простого расхождения рубца.

В последнем случае брюшина, покрывающая рубец остаётся интактной и отделяет оболочки от брюшной полости, вследствие чего расхождение рубца редко сопровождается кровотечением и смертью женщины. Следует отметить, что в связи с тенденцией к расширению показаний к кесареву сечению в ближайшее время может произойти рост случаев разрыва матки.

Острый выворот матки

Это редкое осложнение, встречающееся в послеродовом периоде. Частота выворота матки составляет примерно 1 на 6400 родов. Причиной состояния может быть попытка ручного выделения последа, особенно в случаях приращения плаценты, однако иногда выворот матки происходит спонтанно без каких-либо причин. Иногда выворот матки встречается одновременно с разрывом матки, что сопровождается массивным кровотечением и шоком. Летальность при данном осложнении составляет приблизительно 13–18%.

Материнская смертность при кесаревом сечении

Несмотря на то, что кесарево сечение в наши дни является сравнительно безопасной операцией, материнская смертность при кесаревом сечении в среднем в 7 раз выше, чем при родах через естественные родовые пути.

В Нидерландах было проведено исследование по сравнению материнской смертности при кесаревом сечении и родах через естественные родовые пути за период с 1983 по 1992 гг. Число кесаревых сечений в Нидерландах невелико в сравнении с другими западными странами, однако с 1983 по 1992 г.г. оно возросло с 5 до 7% и продолжает увеличиваться. Процент кесарева сечения за исследуемый период составил 5,8% [8]. В результате исследования были получены следующие результаты. Риск смерти после вагинальных родов составил 0,04/1000 в сравнении с 0,53/1000 для кесарева сечения. В 47% случаев связь между операцией и смертью женщины не установлена. В 17% смерть была напрямую связана с осложнениями в ходе операции или после ее завершения, 7% женщин умерли в результате осложнений анестезии.

В большинстве случаев причиной смерти была преэклампсия. На втором месте по частоте смертельных исходов – кровоизлияния в мозг во время операции или вскоре после ее окончания. Решающим фактором мог стать внезапный скачок давления крови при анестезии, что особенно опасно для женщин, страдающих преэклампсией. За исследованный период прямой риск умереть от кесарева сечения оценивался в 0,13/1000 операций, а в сочетании с сопутствующим риском эта цифра составляла 0,28/1000.

Таким образом, по результатам исследования, родоразрешение путём операции кесарева сечения увеличивало риск материнской смертности в 3 (прямой риск) – 7 раз (прямой плюс сопутствующий риск) по сравнению с родами через естественные родовые пути.

Поскольку большой процент материнских смертей при кесаревом сечении связан с осложнениями анестезии, необходимо более подробное рассмотрение этого вопроса.

Материнская смертность от осложнений, связанных с анестезией

Смерти, связанные с анестезией, не отличаются от смертей во время или после других хирургических операций. Однако акушерские больные имеют тенденцию к аспирации в легкие желудочного содержимого, что связано с увеличением давления внутри желудка из-за сдавления органов брюшной полости беременной маткой, а также с расслабляющим эффектом прогестерона на гастроэзофагеальный сфинктер.

Клиническая картина при аспирации кислого желудочного содержимого в легкие была впервые описана Мендельсоном в 1946 г, поэтому данный симптомокомплекс получил название синдрома Мендельсона. Аспирация может протекать бессимптомно, в то же время при аспирации даже относительно небольшого количества жидкости могут возникнуть острые симптомы. Считается, что серьезная опасность для больной возникает только тогда, когда объем аспирированной жидкости превышает 25 мл. Реакция легких на кислый желудочный сок может возникнуть немедленно после аспирации или через 2–5 часов. Внезапно возникают одышка, цианоз, тахикардия, снижается давление и возникает бронхоспазм. Затем у некоторых больных начинаются судороги, кома, и наступает смерть.

Аспирированная жидкость повреждает эпителий легочных сосудов, возникает внутриальвеолярное кровотечение и отек легких; клетки вырабатывающие сурфактант, разрушаются, внутри альвеол скапливается экссудат, часто с формированием гиалиновых мембран. Эти изменения приводят к спадению альвеол, что вызывает шунтирование и гипоксию.

Основные причины материнской смертности от анестезиолого-реанимационных мероприятий показаны на рисунке 42.

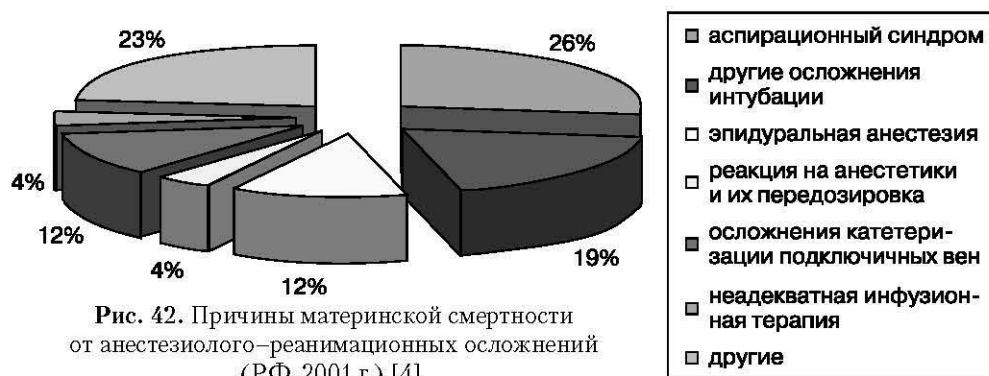


Рис. 42. Причины материнской смертности от анестезиолого-реанимационных осложнений (РФ, 2001 г.) [4].

8.5. Тромбофилии, нарушения гемостаза и материнская смертность

С момента формирования акушерства как науки патология гемостаза и как ее следствие ДВС-синдром всегда рассматривались как вторичные

нарушения по отношению к основным акушерским осложнениям: гестозам, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тромбоэмболиям, септическому шоку. Интенсивное развитие молекулярной медицины в течение последних десятилетий позволило пересмотреть классические взгляды в отношении патологических синдромов в акушерстве и доказать первичный характер нарушений гемостаза в патогенезе акушерских осложнений. С современных позиций тромбофилия представляется интегральным этиопатогенетическим фактором широкого спектра осложнений в общеклинической практике: в акушерстве, в гинекологии, обуславливая осложнения гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, бесплодие и неудачи ЭКО, ранние презембрионические потери, в онкологии, являясь не только фактором риска тромботических осложнений, но и существенным фактором роста и метастазирования опухоли. Актуальность проблемы нарушений системы гемостаза связана еще и с их высокой распространенностью: согласно популяционным исследованиям распространенность генетических форм тромбоэмболии и антифосфолипидного синдрома (АФС) в мире составляет от 15 до 20% [16].

На сегодняшний день доказана ведущая роль материнской тромбофилии в патогенезе целого ряда акушерских осложнений, включая тяжелые формы гестозов, ПОНРП, синдром потери плода, синдром задержки развития плода, тромбоэмболические осложнения. Таким образом, появление все большего количества данных о значении генетических форм тромбофилии и АФС в патогенезе акушерских осложнений, позволяет предположить, что последние являются лишь внешним проявлением, следствием ранее существующих дефектов системы гемостаза. Эти данные требуют пересмотра взглядов на причины и

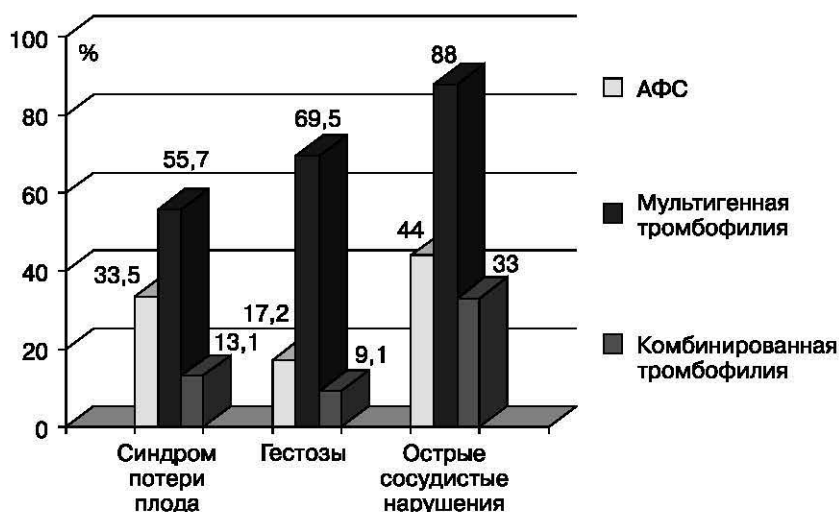


Рис. 43. Частота АФС, мультигенной и комбинированной форм тромбофилии у пациенток с акушерскими осложнениями.

структуру медицинской смертности и позволяют предположить, что тромбофилии и АФС являются ведущей непрямой причиной медицинской смертности (рис. 43).

Данные последних исследований, в том числе и наших собственных, свидетельствуют о том, что у женщин с осложненным течением беременности мультигенные формы тромбофилии выявляются в 75–100% случаев [5].

Фундаментальные исследования показали, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии гораздо большего числа патологических процессов, чем предполагалось раньше. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов является мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. Процессы воспаления являются неотъемлемой частью патогенеза атеросклероза, септического шока, антифосфолипидного синдрома. Детальное изучение механизмов и молекулярных основ воспаления позволило рассматривать в рамках ССВО такие осложнения в акушерстве, как гестоз, сепсис, тромбоэмболические осложнения. Последние данные о взаимосвязи метаболического синдрома с возникновением нарушений в системе гемостаза и активацией процессов воспаления позволяют говорить о его роли в развитии акушерской патологии. Неотъемлемой частью патогенеза ССВО является развитие дисбаланса системы гемостаза с активацией процессов коагуляции, угнетением антикоагулянтных механизмов и фибринолиза с развитием ДВС-синдрома, характеризующегося сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений.

Сегодня, говоря об акушерских осложнениях в структуре материнской смертности, мы прежде всего упоминаем гестозы, кровотечения (вследствие ПОНРП, разрывов матки), сепсис, тромбоэмболии. При этом постановка диагноза того или иного осложнения беременности и начало терапии происходит лишь при появлении клинических признаков. Мы считаем, что при таком подходе выявляется и лечится лишь следствие, а не основная причина заболевания, которая формируется намного раньше, чем появляются клинические симптомы. Таким образом, терапия осложненной беременности не может стать успешной до тех пор, пока вместо этиопатогенетической терапии будут применяться лишь симптоматические методы лечения. Знание патогенетических механизмов развития акушерских осложнений позволяет нам утверждать, что в основе формирований акушерских патологий лежат такие универсальные патогенетические механизмы, как антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром, метаболический синдром, синдром системного воспалительного ответа, наличие генетических тромбофилий. Рассмотрения акушерской патологии с точки зрения ее патогенетических механизмов требует пересмотреть существующие взгляды на причины материнской смертности и открывает возможности ее ранней диагностики, профилактики и терапии осложнений беременности.

8.5.1. Генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром как причина материнской смертности

Роль генетических форм тромбофилии и антифосфолипидного синдрома в патогенезе гестоза

Гестоз является тяжелейшим осложнением беременности и занимает лидирующую позицию среди всех причин материнской и перинатальной смертности. Частота гестоза в популяции колеблется от 1,5% до 10% и в среднем составляет 4% [12]. Риск перинатальной смертности при данном заболевании увеличивается в 5 раз. Гестоз занимает 15% в структуре причин преждевременных родов. В период с 1994 по 1999 гг частота гестоза возросла на 40%, что, возможно, связано с изменениями демографической обстановки: более поздним вступлением в брак и тенденции к рождению единственного ребенка.

Несмотря на то, что проблеме гестоза во всем мире уделяется пристальное внимание, глобальных изменений в интенсивной терапии гестоза за последние 70 лет не произошло. Современные методы лечения гестоза в большинстве своем носят симптоматический характер и не устраняют причину заболевания. В настоящее время основные усилия направлены на изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития этого тяжелейшего осложнения беременности, и на разработку методов ранней его диагностики и профилактики.

Последние данные свидетельствуют о том, что существенным фактором риска развития гестоза являются наследственные тромбофилии и генетически обусловленная гипергомоцистеинемия. По нашим данным, тромбофилия того или иного генеза выявляется у 80% пациенток с тяжелым гестозом и гестозом средней степени тяжести (табл. 63) [5]. Столь высокая частота выявления тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития гестоза.

Циркуляция АФА и скрытые генетически обусловленные тромбофилии предрасполагают не только к развитию макротромбозов, но и являются важнейшим триггером повреждения эндотелия, уменьшения противотромботического потенциала, нарушения тонуса сосудистой стенки, определяющих повышенную чувствительность к прокоагулянтным и провоспалительным стимулам и обуславливающих нарушение микроциркуляции. С позиций тромботических и нетромботических эффектов тромбофилий сегодня объясняются нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, рассматриваемые в настоящее время в качестве основной причины развития гестозов и невынашивания беременности.

Многочисленные исследования свидетельствуют о связи между наличием генетической и приобретенной тромбофилии и развитием тяжелых форм гестоза. У пациенток с тяжелыми формами гестоза тромбофилии выявляются в 5 раз чаще, чем в общей популяции [16]. При обследовании 111 пациенток с тяжелыми формами гестозов мутация FV Leiden и мутация протромбина G20210A были обнаружены в 14,4%, что достоверно превышало число этих

Таблица 63. Структура тромбофилий у пациенток с гестозом [5]

Форма тромбофилии	Ретроспективная группа (n=110)*	Проспективная группа (n=80)	Контрольная группа	
			Легкие формы гестозов (n=50)	Физиологическое течение беременности (n=50)
Тромбофилии (всего)	88 (80%)	62 (77,65%)	27 (54%)	8 (16%)
АФА (всего)	19 (17,2%)	13 (16,25%)	5 (10%)	2 (4%)
FV Leiden:				
гомозиготная	6 (5,45%)	4 (5%)	—	—
гетерозиготная	12 (10,9%)	8 (10%)	2 (4%)	1 (2%)
Мутация протромбина:				
гомозиготная	1 (0,9%)	—	—	—
гетерозиготная	4 (3,64%)	3 (3,75%)	—	—
Мутация MTHFR C677T:				
гомозиготная	27 (25%)	22 (27,5%)	7 (14%)	1 (2%)
гетерозиготная	35 (31,8%)	23 (28,75%)	15 (30%)	5 (10%)
Полиморфизм гена PAI-1:				
гомозиготный 4G/4G	32 (29,1%)	24 (30%)	6 (12%)	2 (4%)
гетерозиготный 4G/5G	22 (20%)	18 (22,5%)	14 (28%)	6 (12%)
Полиморфизм фибриногена:				
гомозиготный	4 (3,6%)	3 (3,75%)	—	—
гетерозиготный	10 (9,1%)	11 (13,75%)	5 (10%)	2 (4%)
Полиморфизм тромбоцитарного рецептора GpIa:				
гомозиготный	11 (10%)	8 (10%)	2 (4%)	—
гетерозиготный	19 (17,3%)	12 (15%)	7 (14%)	5 (10%)
Полиморфизм тромбоцитарного рецептора GpIIb:				
гомозиготный	8 (7,73%)	9 (11,25%)	2 (4%)	2 (4%)
гетерозиготный	16 (14,4%)	13 (16,25%)	10 (20%)	6 (12%)
Полиморфизм АПФ:				
гомозиготный	12 (10,55%)	10 (12,5%)	3 (6%)	1 (2%)
гетерозиготный	17 (16,55%)	19 (23,75%)	8 (16%)	5 (10%)
Полиморфизм рецептора ангиотензина II:				
гомозиготный	6 (5,5%)	4 (5%)	3 (6%)	2 (4%)
гетерозиготный	7 (6,4%)	6 (7,5%)	4 (8%)	2 (4%)
Мультигенная форма тромбофилии	71 (69,55%)	59 (73,5%)	7 (14%)	2 (4%)
АФА+генетическая тромбофилия	10 (9,1%)	6 (7,5%)	—	—
АФА изолированно	9 (8,2%)	7 (8,75%)	5 (10%)	2 (4%)

* – Пациентки с тяжелыми гестозами и гестозами средней тяжести за последние 5 лет.

мутаций в контрольной группе (4,5 и 0,5%) соответственно [18]. Согласно нашим данным, мутация MTHFR C677T, обуславливающая развитие гипергомоцистеинемии, наиболее часто обнаруживается у беременных с гестозом (до 30% случаев) [5]. На сегодняшний день гестозы как клиническое проявление АФС включены в определение термина «антифосфолипидный синдром». По данным мировой литературы, гестоз развивается примерно у 18% беременных с циркуляцией АФА [12]. Сегодня можно утверждать, что тяжелые формы гестоза с развитием синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности, в том числе и некоторые формы HELLP-синдрома у пациенток с циркуляцией АФА, представляет собой не что иное, как катастрофическую форму АФС, основу патогенеза которой составляет синдром системного воспалительного ответа. Вследствие недостаточной лабораторной диагностики АФС эти случаи не всегда своевременно диагностируются, что объясняет кажущуюся «экзотичность» катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС). Таким образом, КАФС часто не диагностируется и не применяются рекомендуемые методы терапии. Следует отметить, что летальность при КАФС, даже при своевременном лечении, чрезвычайно высока и достигает 50%.

Риск возникновения гестоза значительно возрастает при сочетании генетически обусловленных тромбофилий с АФС. Наличие иммунно-обусловленных нарушений в системе гемостаза может усугублять существующую тромбофилию, дополнительно способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, прокоагулянтного состояния, активации системного воспалительного ответа и оксидативного стресса – ключевых патогенетических процессов в формировании гестоза.

Согласно нашим данным, изолированные генетические дефекты системы гемостаза выявляются у 59% женщин с гестозами (у 44% – MTHFR C677T, у 13% – FV Leiden, у 2% – Pt G20210A), сочетание АФА и генетически обусловленной тромбофилии – у 10%, а комбинированные генетические дефекты – у 15% [5].

Ранняя терапия (начиная с фертильных циклов и ранних сроков беременности) с использованием противотромботических препаратов, антиоксидантов и витаминов у пациенток с генетической тромбофилией, АФС, а также комбинированными формами тромбофилии и тромбозами в анамнезе, позволяет предупредить развитие не только тромбоэмболических осложнений, но и повторных гестозов. Этот эффект, вероятно, связан с влиянием на ранние этапы имплантации плодного яйца, процессы инвазии трофобласта и плацентации: полноценность этих процессов в значительной степени позволяет избежать развитие эндотелиоза, снижения плацентарной перфузии и развития порочного круга патологических процессов, свойственных гестозу.

Таким образом, в свете современных представлений о роли тромбофилий в патогенезе гестоза, можно говорить об определенных резервах в профилактике и лечении гестоза, и таким образом, об эффективных способах сокращения материнской смертности.

8.5.2. Генетические тромбофилии и АФС как причина тромбоэмболических осложнений в акушерстве

В экономически развитых странах, где за последние несколько десятилетий удалось снизить материнскую смертность от кровотечений, тяжелых форм гестоза и сепсиса, тромбоэмболические осложнения вышли на первое место в структуре материнской смертности. Приблизительно одна треть смертельных случаев тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) возникает во время беременности и около двух третей в послеродовом периоде. Около половины смертей, возникающих в послеродовом периоде, происходят в первые 7 дней после родов, остальные 50% – между второй и шестой неделями после родов.

Факторами, предрасполагающими к развитию венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) во время беременности и в послеродовом периоде являются: возраст женщины, большое количество родов в анамнезе, избыточная масса тела и родоразрешение путем кесарева сечения. К группе риска также относят женщин после операции по перевязке труб и получавших эстрогены для подавления лактации.

Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск венозных тромбозов увеличивается в 6 раз. Это связано с тенденцией к стазу в результате гормональных и механических причин, а также с состоянием физиологической гиперкоагуляции вследствие повышения уровня факторов свертывания крови. При беременности развивается гиперфибриногенемия, повышение уровня факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, фактора фон Виллебранда, угнетение фибринолиза и уменьшение активности антикоагулянтной системы (развитие резистентности к активированному протеину С (APC), снижение уровня протеина S). Такие изменения в системе гемостаза призваны защитить организм матери от кровопотери при родах. При осложненном течении беременности адаптивное значение этого процесса утрачивается, что приводит к нарушению баланса в системе гемостаза, развитию прокоагулянтного состояния, и, как следствие, системной эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Эти универсальные механизмы лежат в основе патогенеза многих акушерских осложнений, включая тромбоэмболические.

И все же причина тромбоэмболических осложнений, несмотря на тщательный анализ факторов риска, остается неизвестной в половине случаев [19]. В связи с этим традиционно ВТЭ принято относить к непредотвратимым причинам материнской смертности.

В последнее время все больше внимания уделяется изучению генетических форм тромбофилии и АФС как факторов акушерских и тромбоэмболических осложнений. Важнейшая роль в возникновении тромбоэмболических осложнений принадлежит приобретенным и генетически обусловленным тромбофилиям. Группу высокого риска по развитию тромбоэмболий составляют беременные с отягощенным тромботическим анамнезом, однако стоит помнить, что впервые тромбоэмболический эпизод может манифестировать именно во время беременности, когда физиологическая гиперкоагуляция приводит к де-

компенсации существовавших бессимптомно дефектов системы гемостаза. Риск развития венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) зависит от типа тромбофилии и наличия других факторов риска. Наибольший риск тромбоэмболических осложнений связан с дефицитом АТ III [20]. При этом дефекте системы гемостаза риск ВТЭ у беременных при отсутствии лечения составляет 50%. У пациенток с дефицитом протеина С риск ВТЭ при беременности составляет 3–10%, а при дефиците протеина S – до 6%. Основной причиной резистентности к АРС является мутация FV Leiden. По данным Martinelli I. и соавт. (2002), относительный риск развития ВТЭ во время беременности составил 10,6 у пациенток с мутацией FV Leiden, 2,9 – при мутации протромбина и 13,1 – при генетических дефектах антикоагулянтной системы (дефиците АТ III, протеина С и S) [21].

Кроме того, риск ВТЭ значительно увеличивается при сочетании генетических тромбофилий с приобретенными факторами риска венозных тромбозов при беременности (оперативное вмешательство, развитие осложнений беременности, сопровождающихся ДВС-синдромом, ожирение, возраст старше 35 лет, подавление лактации с применением эстрогенов, длительная иммобилизация).

Анализ причин рецидивирующих тромбозов в анамнезе при обследовании беременных женщин (n=29) показал превалирование генетических и комбинированных форм тромбофилии: мутация FV Leiden – у 41% пациенток, АФА – у 14%, комбинированные дефекты – в 27% случаев [6] (рис. 44).

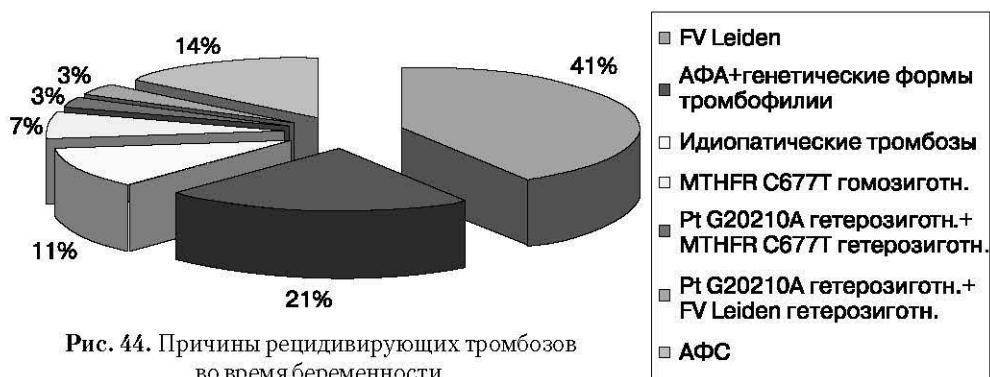


Рис. 44. Причины рецидивирующих тромбозов во время беременности.

8.5.3. Роль синдрома системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома и метаболического синдрома в патогенезе акушерских осложнений

Процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой и играют ключевую роль в развитии многих заболеваний. Активация свертывающей системы в ответ на воспаление служит защитным механизмом с целью ограничения участка повреждения тканей и предупреждения дальнейшего распрост-

ранения патогенного фактора в организме. В случае системного воспаления этот механизм теряет свое адаптивное значение. Так, при атеросклерозе наблюдается постоянная экспрессия провоспалительных цитокинов макрофагами в составе атеросклеротической бляшки. Эти цитокины активируют коагуляционный ответ и способствуют развитию тяжелых осложнений, таких как атеротромбоз, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия. При сепсисе вследствие неконтролируемого выброса провоспалительных цитокинов происходит генерализованная активация свертывающей системы крови, развивается ДВС-синдром. ДВС-синдром является ключевым фактором, обуславливающим развитие полиорганной недостаточности и смерти при ССВО. В свою очередь, многие компоненты коагуляционного каскада способны стимулировать воспалительный ответ. Таким образом, при ССВО замыкается порочный круг процессов воспаления и коагуляции, которые, действуя в совокупности и взаимно активируя друг друга, формируют тяжелейшую клиническую картину вплоть до развития полиорганной недостаточности.

В связи с развитием представлений о механизмах воспаления и коагуляции в последние годы получили широкое распространение взгляды на такие акушерские осложнения, как гестоз, тромбоэмболии, сепсис, как на проявление системного ответа на воспаление и ДВС-синдром.

Так, гестоз в настоящее время рассматривают как системное мультифакториальное заболевание, характеризующееся эндотелиальной дисфункцией, вазоспазмом, активацией окислительных и дефицитом антиоксидантных механизмов, гиперлипидемией и гиперкоагуляцией [10]. По современным представлениям, ключевую роль в патогенезе гестоза играет обусловленная ССВО эндотелиальная дисфункция, которая клинически проявляется классической триадой симптомов: гипертензией, протеинурией и отеками.

Степень активации системного воспалительного ответа определяет выраженность клинической картины: от бессимптомного становления патологического процесса при сохранении баланса между про- и противовоспалительными медиаторами, формирования тотальной эндотелиальной дисфункции и выраженных клинических проявлений гестоза, вплоть до развития синдрома ДВС и полиорганной недостаточности.

Становление гестоза происходит на ранних сроках беременности: ряд predisposing факторов приводят к нарушению инвазии трофобласта, развитию недостаточности маточно-плацентарного кровотока и ишемии плаценты.

Таким образом, патогенез гестоза включает три основные составляющие:

- ишемию плаценты, развивающуюся вследствие нарушения процессов плацентации;

- тотальную эндотелиальную дисфункцию как результат формирования системного воспалительного ответа организма беременной;

- плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты с развитием системного воспалительного ответа при гестозе. Несмотря на многочисленные исследования, это связующее звено еще не до конца изучено. Предполагается, что оксидативный стресс плаценты приводит к активации системного воспаления в организме матери за счет наруше-

ния баланса про- и противовоспалительных цитокинов, активации лейкоцитов. Ишемия плаценты, активированные лейкоциты, изменения липидного спектра, гипергомоцистеинемия, характерные для беременных с гестозом, приводят к развитию оксидативного стресса в организме матери, который неотделим от процессов воспаления.

При гестозе происходит постоянная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза с развитием хронического текущего синдрома ДВС, который является одной из главных причин интравиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока, возникновения фетоплацентарной недостаточности и нарушения функций различных органов. В результате генерализованного спазма артериол и образования тромбоцитарно-фибриновых микротромбов происходит блокада микроциркуляторного русла и нарушение транскапиллярного обмена, развивается гипоксия. Эти процессы приводят к формированию мультиорганных повреждений. Таким образом, диагностика гестоза неотделима от диагностики патологии системы гемостаза. Необходимо проводить развернутое исследование крови (включая определение D-димера, фрагментов протромбина F1+2, комплексов ТАТ, фибринопептида А, В).

Кроме того, ДВС-синдром является ключевым патогенетическим механизмом в развитии таких акушерских осложнений, как кровотечения, ПОНРП, эмболия околоплодными водами, разрыв матки. Важнейшим фактором, способствующим развитию ДВС-синдрома являются предшествующие нарушения в системе гемостаза. Так, по данным Brenner В. и соавт. (2000), которые согласуются и с полученными нами данными, ПОНРП связана с генетическими и комбинированными формами тромбофилии [7]. При сочетании субклинических нарушений в системе гемостаза с триггерными факторами (соматические заболевания, инфекция) становится возможным превышение «тромботического порога», происходит неконтролируемая активация процессов коагуляции и воспаления с развитием клинических проявлений ДВС-синдрома тромбгеморрагических осложнений и мультиорганной недостаточности.

Риск развития гестоза и тромботических осложнений существенно возрастает у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. Жировая ткань продуцирует широкий спектр гормонов и медиаторов, участвующих в регуляции процессов коагуляции, воспаления, влияющих на состояние эндотелия. Жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6), прокоагулянтных агентов – тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1. При ожирении выявляется повышенный уровень С-реактивного белка, что объясняется активацией системного острофазового ответа под действием провоспалительных цитокинов. Таким образом, при ожирении возникает прокоагулянтное состояние и повышение базальной активности процессов системного воспаления, что обуславливает благоприятный фон для развития эндотелиальной дисфункции и повышенную склонность к тромбозам. Можно утверждать, что ведущими механизмами нарушений в системе гемостаза в патогенезе тромбоземболических осложнений является метаболический синдром и синдром системного воспалительного ответа.

Заключение

Современные представления о механизмах процессов воспаления и коагуляции, о роли генетических форм тромбофилии и антифосфолипидного синдрома в патогенезе акушерских осложнений позволяют нам говорить о том, что акушерская патология является во многом вторичной по отношению к нарушениям в системе гемостаза. Таким образом, если ведущими прямыми причинами материнской смертности являются гестозы, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, то истинной причиной перечисленных акушерских осложнений являются генетические и приобретенные тромбофилии.

Если непрямые причины материнской смертности, такие как сердечно-сосудистые заболевания, врожденные и приобретенные пороки сердца, заболевания соединительной ткани и т. д. хорошо известны, то акушерские осложнения часто возникают на фоне скрытых генетических дефектов гемостаза, которые зачастую до беременности себя никак не проявляют. В условиях изменений гемостаза, характерных для беременности, возникают условия для развития клинических проявлений как протромботических, так и геморрагических тенденций. Многие патологические состояния, связанные с беременностью, получили свои названия десятки лет назад по ведущим симптомам: отслойка нормально расположенной плаценты, рвота беременных, нефропатия, когда еще не был известен их патогенез. Успехи в молекулярной медицине существенно облегчили представление о патогенезе многих этих состояний. В последние годы складывается представление о роли целого ряда системных синдромов, играющих ключевую роль в развитии осложнений беременности (генетические формы тромбофилии и АФС, метаболический синдром, ДВС-синдром, синдром системного воспалительного ответа). Интересно, что их открытие во многом связано с акушерством. В 1953 году McСау впервые предположил о наличии общих механизмов развития острых акушерских осложнений – так был открыт ДВС-синдром. Генетические формы тромбофилии и АФС были наиболее подробно изучены в связи с акушерскими патологиями, т.к. изменения гемостаза во время беременности выявляют генетическую предрасположенность к тромбообразованию. Studdiford и Douglas в 1956 г впервые описали клиническую картину септического шока на примере плацентарной бактериемии. Наступило время учитывать наличие этих синдромов. Например, гестоз в сочетании с АФС и метаболическим синдромом протекает совсем по-другому, нежели гестоз при отсутствии этих синдромов. Септический шок требует дифференциальной диагностики с КАФС. Если вы в деталях опишите проявления HELLP-синдрома, то обнаружится колоссальное сходство с катастрофической формой АФС. По современным классификационным критериям в понятие КАФС входят множественные микротромбозы различных органов. Не стоит забывать, что при беременности таким органом может быть плацента. При любом тяжелом осложнении беременности должна проводиться верификация на АФА, что, как известно, может существенно изменить подходы к терапии. Мы глубоко убеждены, что имеются очень большие резервы в диагностике, терапии и профилактике акушерской патологии и, следовательно, материнской смертности. Это возможно лишь при учете новых данных о патогенетических механизмах

тех состояний, которые определяют структуру материнской смертности. Эти данные позволили нам пересмотреть существующие взгляды на причины и структуру материнской смертности и утверждать, что ведущими её причинами являются универсальные механизмы, такие как антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром, метаболический синдром, синдром системного воспалительного ответа, наличие генетических форм тромбофилии, которые лежат в основе формирования акушерской патологии (рис. 45). Мы утверждаем, что ведущими в структуре материнской смертности являются именно не прямые причины, обусловленные в том числе и аномалиями системы гемостаза. То, что сегодня называют прямыми причинами материнской смертности (гестозы, кровотечения, тромбоэмболии) является ни чем иным, как симптомами четырех универсальных синдромом. С внедрением в клиническую практику методов диагностики АФС и генетических тромбофилий появилась возможность своевременной диагностики и профилактики нарушений системы гемостаза. Это позволяет перевести многие акушерские осложнения из категории непредотвратимых в предотвратимые. У всех пациенток с личным и семейным тромботическим анамнезом должен проводиться скрининг на генетические формы тромбофилии и АФС, желательно еще до наступления беременности. Проведение профилактики, направленной на предотвращение активации процессов коагуляции и воспаления (антикоагулянты, антиагреганты, антиоксиданты, витамины), как в фертильном цикле, так и во время гестационного процесса, позволяет предотвратить тяжелейшие осложнения беременности, включая акушерские кровотечения, ПОНРП, гестозы, тромбоэмболии, и успешно бороться с материнской и младенческой смертностью.

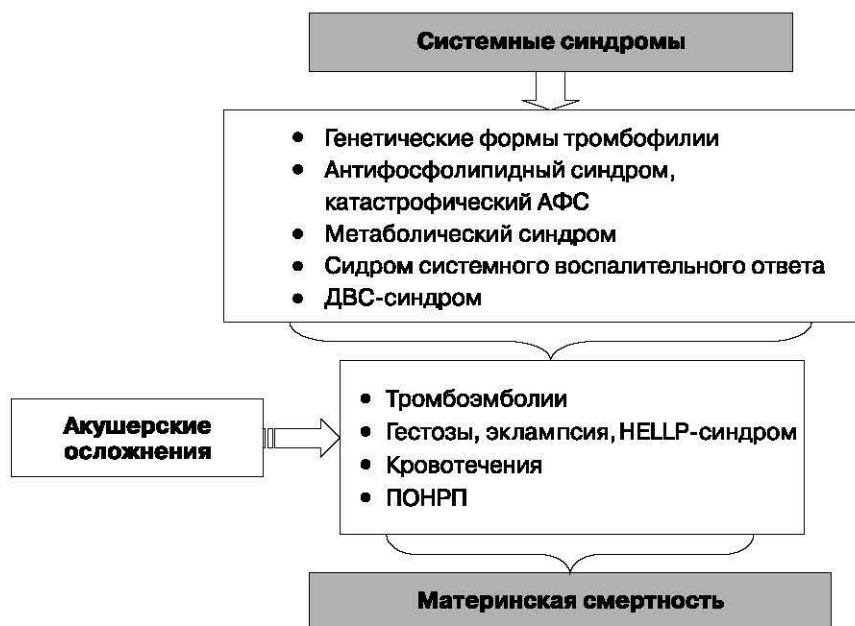


Рис. 45. Системные синдромы и материнская смертность.

Список литературы

1. Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. World Health Organization, Geneva 2004, p. 11.
2. European health for all database, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark. Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. World Health Organization, Geneva 2004. National Vital Statistics Reports, Vol. 52, No. 3, 2003, CDC-NCHS, U.S.
3. De Swiet M. Maternal mortality: Confidential inquiries into maternal deaths in United Kingdom. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 183: 1271; 2000.
4. Письмо о материнской смертности в Российской федерации в 2001 году № 2510/10836-02-32// 31 октября 2002 г.
5. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. д-ра мед. наук. М., 2003. 268 с.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада Х», 2003. 904 стр.
7. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol.* 2000 Sep;7(5):290-5.
8. Ben-Meir A, Schenker JG, Ezra Y. Cesarean section upon request: is it appropriate for everybody? *J Perinat Med.* 2005; 33(2):106-11.
9. Bullough C, Meda N, Makowiecka K, Ronsmans C, Achadi EL, Hussein J. Current strategies for the reduction of maternal mortality. *BJOG.* 2005 Sep;112(9):1180-8.
10. Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T. et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 2001; 38 (2): 718-722.
11. Hofmeyr GJ, Say L, Gulmezoglu AM. WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. *BJOG.* 2005 Sep;112(9):1221-8.
12. Lyepez-Jaramillo P., Casas J.P., Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2001; 34: 1227-1235.
13. Qureshi ZP. Safe motherhood in Africa: achievable goal or a dream? *East Afr Med J.* 2005 Jan;82(1):1-2.
14. Sangala V. Safe abortion: a woman's right. *Trop Doct.* 2005 Jul;35(3):130-3.
15. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
16. Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006 Sep;33(3):413-27.
17. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension.* 2005 Dec;46(6):1270-4.
18. Benedetto C, Marozio L, Salton L, Maula V, Chieppa G, Massobrio M. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Dec;81(12):1095-100.
19. Lewis G. Why Mothers Die 1994-1996. Report of confidential enquiry into maternal death in the UK. London: RCOG Press, 1998.
20. Greeg IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-65.
21. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost.* 2002 May;87(5):791-5.

Глава 9

Подходы к лечению патологических состояний, обусловленных АФС

9.1. Введение

На протяжении длительного времени с момента открытия триады Вирхова основными факторами риска тромбоэмболических осложнений традиционно считались травмы, оперативные вмешательства, пожилой возраст, онкологические заболевания, иммобилизация. Это принесло определенные положительные результаты в разработке диагностики и лечения тромбозов. Однако учет этих факторов не всегда раскрывал причину тромбоза; кроме того, были и неудачи лечения, частые рецидивы заболевания. Несмотря на подробное изучение механизмов развития тромбозов, причина половины из них оставалась неизвестной. Большой прогресс был достигнут после открытия и изучения наследственных и генетических форм тромбофилии и их роли в патогенезе тромбоэмболических осложнений. Таким образом, на сегодняшний день лучше известны причина и патогенез тромбоэмболий, которые раньше называли идиопатическими. Это позволяет разрабатывать патогенетически обоснованное лечение и профилактику тромбоэмболических осложнений.

Учитывая, 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].

Несмотря на большой интерес к проблеме АФС, общепринятые международные стандарты по лечению пациентов с различной клинической картиной АФС по-прежнему отсутствуют. Это связано с очень малым числом проспективных рандомизированных исследований по проблеме профилактики и лечения у пациентов с АФС, неоднородности клинической картины заболевания, разнообразием пусковых факторов, разными подходами к диагностике АФС.

Клиническая картина АФС крайне разнообразна. Условно по клиническим проявлениям можно выделить шесть вариантов течения АФС [1]:

- I – Венозные тромбозы (ТГВ, ТЭЛА)
- II – Артериальные тромбозы (кроме церебральных тромбозов)
- III – Тромбозы/ишемия сетчатки или головного мозга
- IV – Тромбозы смешанной локализации

V – Акушерские осложнения (синдром потери плода, тромбоэмболии, тромбоцитопения)

VI – Бессимптомная циркуляция АФА

Рассмотрим более подробно принципы терапии состояний, обусловленных АФС.

9.2. Терапия венозных тромбоэмболических осложнений при АФС

Тромбоэмболические осложнения являются одним из критериев АФС, причем характерны как венозные, так и артериальные тромбозы практически любой локализации. Наиболее часто в клинической практике встречаются ТГВ, ТЭЛА, инсульт, транзиторные ишемические атаки. При наличии АФА риск тромбозов значительно увеличивается. Так, у пациентов с СКВ без циркуляции АФА риск тромбозов составляет 10%, а при наличии АФА тромбоэмболические осложнения наблюдаются в половине случаев [1]. Считается, что больший риск венозных тромбозов связан с присутствием ВА, тогда как при циркуляции антикардиолипинов и антител к подгруппам фосфолипидов венозные и артериальные тромбозы развиваются примерно с одинаковой частотой [3], однако причина таких различий остается неизвестной.

Тактика в остром периоде тромбозов у пациентов с АФС не отличается от общепринятой (табл. 64, 65).

Основной проблемой является выбор антикоагулянтов для длительной терапии после эпизода ВТЭ, поскольку у пациентов с АФС риск рецидива тромбозов высокий. Данные одного из проспективных исследований свидетельствуют о развитии рецидива тромбоза в течение 4 лет у 29% пациентов с циркуляцией антикардиолипинов по сравнению с 14% у пациентов без АФА при приеме варфарина (МНО 2,0–2,85) в течение 6 месяцев после эпизода тромбоза;

Таблица 64. Тактика ведения пациентов в остром периоде ВТЭ

1. Определение АЧТВ, протромбинового индекса, общий анализ крови (количество тромбоцитов) до начала терапии.
2. Болюсное введение НГ 5000 ЕД (80 ЕД/кг).
3. Постоянная внутривенная инфузия НГ – 18 ЕД/кг/час (30000 ЕД за сутки при весе пациента 70 кг) в течение 5–7 дней.
Контроль АЧТВ в течение первых суток каждые 6 часов, и далее – каждый день для достижения и поддержания АЧТВ в 1,5–2,5 больше нормы.
или
НГ подкожно 17500 ЕД каждые 12 часов (250 ЕД/кг каждые 12 часов)
или
НМГ в лечебных дозах.
4. Ежедневно – контроль количества тромбоцитов для исключения ГИТ.
5. Начать прием варфарина в тот же день, что и прием гепарина.
6. Отменить гепарин при достижении МНО не менее 2,0 в течение 48 часов, но не меньше, чем через 5 дней после начала лечения.

Таблица 65. Рекомендации по терапии венозных тромбоэмболических осложнений при беременности

<ul style="list-style-type: none"> • НМГ в течение всей беременности (терапевтические дозы в течение 10–14 дней после развития симптомов ТГВ и профилактические дозы в течение всего оставшегося срока беременности и в течение 6 недель в послеродовом периоде)
или
<ul style="list-style-type: none"> • НГ внутривенно (болюсное введение с последующей постоянной инфузией под контролем АЧТВ) в течение 5 дней с переходом на подкожное введение НГ или НМГ в течение всей беременности. • Антикоагулянтную терапию с применением НГ/НМГ необходимо продолжать как минимум в течение 6 недель после родоразрешения. • Последняя инъекция НГ или НМГ проводится за 24 часа до кесарева сечения; антикоагулянтная терапия возобновляется через 6–8 часов после родоразрешения.

при этом летальность в группе пациентов с высоким титром антикардиолипидов была значительно выше, чем у пациентов без АФА и составила 15% и 6% соответственно [4]. У пациентов с АФС риск рецидива тромбоза при отсутствии антикоагулянтной терапии достигает 10–29% в год [5].

Относительно длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями и АФС на сегодня остается целый ряд нерешенных вопросов: 1) оптимальная длительность антикоагулянтной терапии; 2) интенсивность антикоагуляции при применении непрямых антикоагулянтов; 3) эффективность и безопасность длительного применения НМГ и новых антикоагулянтов (индапаринукса – пентасахарида с избирательной анти-Ха-активностью, и ксимелагатрана – перорального прямого ингибитора тромбина).

С момента открытия АФС взгляды на проблему связанных с ним тромбоэмболических осложнений существенно изменились.

В 1995 году в работе Khamashta M. и соавт. указывается на необходимость пожизненной антикоагулянтной терапии с применением варфарина в высоких дозах (целевое МНО >3,0) [6]. Авторы свидетельствуют о высокой частоте прогрессирования и рецидивов тромбозов у пациентов с АФС и неэффективности обычных уровней антикоагуляции (МНО = 2,0–3,0).

В ретроспективном исследовании Khamashta и соавт. (1995) [6] при наблюдении в течение 6 лет 147 пациентов и эпизодом артериального или венозного тромбоза в анамнезе частота рецидивов за период наблюдения составила 53%, а в аналогичной исследовании Rosove M. и Brewer P. (1992) при наблюдении в течение 5 лет 70 пациентов – в 69% случаев [7]. По сравнению с аспирином, низким уровнем антикоагуляции при применении варфарина или отсутствием лечения, только при применении варфарина в высоких дозах (МНО >3,0) наблюдался минимальный риск рецидивов (частота рецидивов составила 0,015 на одного пациента в год в исследовании Khamashta M.; в исследовании Rosove M. рецидивы отсутствовали). Общая частота рецидивов составила 1,3 на одного пациента в год, что значительно превышает таковую в общей популяции (0,05–0,35 на одного пациента в год). При этом частота геморрагических осложнений у пациентов с таким высоким уровнем антикоагуляции не была высокой (6 эпизодов тяжелых кровотечений на 100 пациентов в год). Возможно, это объясняет

ся участием в исследовании более молодых пациентов (по сравнению, например, с пациентами с фибрилляцией предсердий), а также, как было показано в дальнейшем, с более низким уровнем антикоагуляции на практике, чем предполагалось при планировании исследования. Это связано с тем, что ВА может удлинять протромбиновое время, существует вероятность получения высоких значений МНО у пациентов с реально низким уровнем антикоагуляции при использовании тромбопластинового реагента с высокой чувствительностью. Интересно, что у пациентов с рецидивами тромбозов уровень МНО был менее 3,0, однако не ниже 2,0, т.е. соответствовал признанному на сегодня терапевтическому уровню МНО.

Однако данные ретроспективные исследования не лишены методических недостатков, которые не позволяют экстраполировать их результаты на всех пациентов с АФС. Это связано с разнородностью пациентов, включением пациентов как с первичным, так и со вторичным АФС, разной длительностью терапии и периода наблюдения, отсутствием контрольной группы, учетом дополнительных факторов риска тромбозов, таких как генетические формы тромбофилии, и других проявлений АФС (акушерские осложнения, тромбоцитопения).

Более поздние проспективные рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что для профилактики рецидивов тромбозов достаточно поддерживать стандартные значения МНО (2,0–3,0). Частота рецидивов тромбозов при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 составляет 1,5%, что соответствует таковой у пациентов без АФА [8, 9]. Кроме того, при более высокой интенсивности антикоагуляции значительно повышается риск геморрагических осложнений. Так, было показано, что при увеличении значений МНО с 2,0–3,0 до 3,1–4,0 риск тяжелых жизнеугрожающих кровотечений возрастает в два раза [10].

Частота геморрагических осложнений у пациентов с ВА не превышает 1% в год. Однако существует ряд клинических ситуаций, когда риск геморрагических осложнений у пациентов с АФС может значительно возрастать, например, при выраженной тромбоцитопении или гипопротромбинемии.

Таким образом, согласно последним рекомендациям у пациентов с АФС следует поддерживать МНО на уровне 2,0–3,0 [11]. И все же вопрос об интенсивности антикоагулянтной терапии для пациентов с различными проявлениями АФС однозначно не решен, что требует строго индивидуального подхода в каждом случае. Так, в исследование Khamashta M. были включены пациенты с более тяжелым течением АФС, у многих из них АФС был вторичным, а у 69% пациентов наблюдались рецидивы тромбозов. Возможно, в этих случаях, более высокий уровень антикоагуляции является оправданным.

Другой важной проблемой является вопрос о длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС. Имеются данные о высоком риске рецидива тромбозов после отмены варфарина. В ретроспективном исследовании Derksen R. и соавт. (1993) во время терапии варфарином (МНО = 2,5–4,0) рецидивов не наблюдалось, однако после прекращения приема антикоагулянта тромбозы развились у 50% пациентов в течение 2 лет, а через 8 лет – у 75% [12]. Это свидетельствует о необходимости длительной терапии у пациентов с

тромбоэмболическими осложнениями и АФС. В связи с таким высоким риском рецидива польза от длительной и даже пожизненной антикоагулянтной терапии может превосходить ее риск. Необходимость длительной антикоагулянтной терапии была подтверждена и в дальнейших проспективных исследованиях [13, 4, 14].

Для разработки научно обоснованной тактики ведения пациентов с АФС необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования. До получения их результатов лечение пациентов с АФС должно прежде всего основываться на индивидуальном подходе с учетом таких дополнительных факторов риска тромбоза, как:

- наличие ВА (высокий риск рецидива в течение 3–6 месяцев после отмены варфарина);
- высокий титр АФА (> 40 GPL);
- сопутствующие заболевания и другие проявления АФС (сетчатое ливедо, акушерские осложнения, тромбоцитопения);
- наличие генетических форм тромбофилии.

В этих случаях показана длительная или даже пожизненная антикоагулянтная терапия. При этом польза при применении антикоагулянтной терапии превышает связанный с ней риск. После первого эпизода тромбоза прием антикоагулянтов нужно продолжать не менее одного года [15]. При отсутствии рецидивов тромбозов и новых клинических симптомов АФС в течение 12 месяцев у пациентов с единственным эпизодом тромбоза в анамнезе возможна отмена антикоагулянтов и переход на аспирин. При этом перед отменой антикоагулянтной терапии обязательным является повторное контрольное определение маркеров АФС; при сохранении повышенных титров АФА риск рецидива тромбозов продолжает оставаться высоким, что требует продолжения приема антикоагулянтов [16].

При определении длительности антикоагулянтной терапии перед клиницистами встает целый ряд важных вопросов, на которые до сих пор не всегда удается найти убедительный ответ: Можно ли предсказать и предотвратить рецидив тромбоза? Всем ли пациентам с АФС и первым тромботическим эпизодом показана пожизненная антикоагулянтная терапия; всегда ли потенциальная польза от применения антикоагулянтов выше, чем связанный с ним риск? Существуют ли маркеры, при помощи которых можно определить необходимость в дальнейшей антикоагулянтной терапии? В последнее время все большее внимание уделяется изучению роли маркеров тромбофилии (прежде всего D-димера, а также F1+2, ТАТ) в качестве прогностических факторов развития рецидивов тромбозов. Показано, что через 3 месяца после отмены варфарина повышенный уровень D-димера со специфичностью более 96% свидетельствует о высоком риске рецидива тромбоза [17].

В процессе дальнейшего изучения проблемы АФС было показано, что у 50–65% пациентов наблюдается резистентность к варфарину [1]. Кроме того, прогрессирование или рецидив тромбоза на фоне терапии варфарином может указывать на наличие АФС; в такой ситуации определение антифосфолипидных антител является обязательным. Кроме того, метод контроля

терапии варфарином – определение МНО – не всегда пригоден у пациентов с АФС. Нередко мы наблюдаем значительные колебания этого показателя, причем МНО может значительно превышать нормальные терапевтические значения при реально низком уровне коагуляции. Этот феномен обусловлен удлинением протромбинового времени у пациентов с ВА, что значительно затрудняет контроль терапии варфарином, снижает ее эффективность и безопасность. Согласно нашим данным, у пациентов с АФС крайне важно для контроля эффекта варфарина применять маркеры тромбофилии – D-димер, F1+2, ТАТ. Определение маркеров тромбофилии помогает выделить пациентов, входящих в группу высокого риска рецидива тромбоэмболических осложнений. Так, повышенный уровень D-димера, F1+2 и ТАТ во время терапии варфарином у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбозом в анамнезе является важным прогностическим фактором рецидива тромбозов [18]. Контроль маркеров тромбофилии во время терапии варфарином позволяет корректировать дозу препарата, кроме того, повышение маркеров тромбофилии заранее, еще до развития повторного тромбоза, могут свидетельствовать о необходимости поиска альтернативных методов профилактики в связи с высоким риском рецидива. При недостаточной эффективности варфарина (в частности, у пациентов с рецидивирующими тромбозами или повышенными маркерами тромбофилии на фоне терапии варфарином) возможно проведение комбинированной терапии непрямыми антикоагулянтами (МНО > 3,0) и антитромбоцитарными препаратами (аспирин, дипиридамол, гидроксихлорохин). Такая терапия возможна у молодых пациентов с низким риском кровотечений. При высоком риске кровотечений (тяжелая тромбоцитопения, гипопротромбинемия) такой комбинации следует избегать.

По нашему мнению, вследствие высокой частоты резистентности к варфарину у пациентов с АФС препаратом выбора для длительной профилактики рецидивов тромбозов является НМГ. При стабильном течении заболевания и отсутствии рецидивов в течение 12 месяцев терапии НМГ возможен переход на аспирин.

Крайне важно помнить о том, что глюкокортикоиды, хотя и снижают титр АФА, не способны предотвратить развитие тромбозов у пациентов с АФС. Глюкокортикоиды применяются только по строгим показаниям при одновременном наличии аутоиммунных заболеваний (например, СКВ). Так, недавно было показано, что высокие дозы глюкокортикоидов являются независимыми факторами риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКВ и ВА [19].

Таким образом, с современных позиций диагноз «тромбоз», за которым может скрываться целый ряд аномалий системы гемостаза, не может полностью удовлетворять клинициста. Диагноз тромбоза подобен диагнозу анемии, когда помимо характерных клинических симптомов для врача важны результаты лабораторных и инструментальных исследований для определения причины анемии (железодефицитная, В12-дефицитная анемия и т. д.) и назначения патогенетически обоснованного лечения. Точно так же и при развитии

тромбоза необходимо определить его причину и назначить специфическую терапию. Еще раз подчеркнем, что у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями, особенно молодого возраста, с отягощенным семейным анамнезом, при тромбозах неясной этиологии, а также при указании на осложненное течение беременности, крайне важными являются исследования на предмет генетических форм тромбофилии и АФС. Это позволяет определить дальнейший прогноз, выбрать тактику лечения и определить его длительность. Так, выявление АФА у пациента с тромбозом свидетельствует о необходимости длительной антикоагулянтной терапии с применением НМГ и желательно отказаться от длительной антикоагулянтной терапии варфарином, резистентность к которой наблюдается более чем у половины больных.

9.3. Терапия артериальных тромбозов при АФС

АФА являются признанным фактором риска преждевременного развития атеросклероза и артериальных тромбозов. В среднем окклюзия коронарных сосудов развивается у 6% пациентов с АФС [20]. В проспективном исследовании Brey B. и соавт. (2001) при наблюдении за пациентами с антителами к кардиолипинам в течение 20 лет было показано, что риск инсульта у исследуемых пациентов в течение 15 лет превысил таковой в общей популяции в 2,2 раза, через 20 лет – в 1,5 раза; риск инфаркта миокарда – в 1,8 и 1,5 раза соответственно [21]. Уменьшение различий с увеличением длительности наблюдений связано с появлением дополнительных факторов риска артериальных тромбозов у пациентов без циркуляции АФА и свидетельствует о связи АФС с развитием артериальных тромбозов у молодых больных.

В недавнем проспективном исследовании WARSS APASS в течение 2 лет при оценке частоты рецидивов инсультов при применении аспирина (325 мг в сутки) и варфарина (МНО= 2,2) не было выявлено статистических различий между двумя методами профилактики как у пациентов с циркуляцией АФА, так и без нее (частота рецидива во всех группах составила примерно 10%) [22]. Частота кровотечений в группах также не различалась. Таким образом, было показано, что выявление АФА у пациентов с инсультом не определяет прогноз заболевания и выбор терапии, и что аспирин (325 мг/сут) является таким же эффективным и безопасным как варфарин (МНО = 2,0) для профилактики повторных эпизодов. Однако вследствие ряда ограничений применить выводы, полученные в этом исследовании, ко всей популяции пациентов с АФС не представляется возможным. Так, средний возраст пациентов в исследовании WARSS APASS составил 63 года; в большинстве случаев в исследуемой группе выявлялись низкие титры АФА, а определение ВА не соответствовало международным рекомендациям, т. е. критерии диагноза АФС не были четкими, что могло привести к гипердиагностике. Возможно, худшие исходы наблюдались у пациентов с одновременным наличием ВА и антикардиолипинов. Кроме того, одинаковая эффективность варфарина и аспирина у таких больных может быть связана с недостаточной эффективностью низких доз варфарина для профилактики инсультов у пациентов с АФС. Таким образом, остается

спорным, насколько результаты исследования WARSS APASS применимы у молодых пациентов с классическими проявлениями АФС [23]. При выборе терапии следует учитывать дополнительные факторы риска рецидивов: наличие ВА, высокие титры АФА, возраст пациента, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Например, известно, что частота рецидивов инсультов очень высока при СКВ, и именно поражение ЦНС во многом определяет прогноз у таких больных [23]. У данной группы пациентов предпочтение следует отдавать более интенсивной антикоагулянтной терапии (варфарин + аспирин).

Таблица 66. Рекомендации по вторичной профилактике артериальных и венозных тромбозов у пациентов с АФС

Клинические проявления АФС	Терапевтическая тактика
1. Венозные тромбозы	Варфарин МНО 2,0–3,0 или НМГ (предпочтительно!) не менее 12 месяцев
Стабильное течение заболевания в течение 12 месяцев, отсутствие рецидивов, проба на ВА отрицательная, низкие титры АФА, тромбоз в анамнезе был связан с временными факторами риска тромбозов, отсутствуют генетические формы тромбофилии, маркеры тромбофилии отрицательные (D-димер, F1+2, ТАТ).	
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>да</p> <p>↓</p> <p>Переход на аспирин в низких дозах (81–150 мг/сут)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>нет</p> <p>↓</p> <p>Оптимальная терапия не известна Пожизненная антикоагулянтная терапия НМГ или варфарином (МНО>3)</p> </div> </div>	
Рецидив ВТЭ несмотря на терапию варфарином	Обязательное исследование на наличие АФА и генетических форм тромбофилии Замена варфарина на НМГ при наличии АФА или варфарин (МНО>3)+/- аспирин, дипиридамол
2. Артериальные тромбозы	
Ишемический инсульт	Аспирин 325 мг в сутки пожизненно или варфарин (2,2) – одинаковая эффективность и безопасность
Ишемический инсульт у пациентов с фибрилляцией предсердий, при наличии ВА, при высоком титре АФА, у молодых пациентов с тяжелым течением АФС, пациентов с СКВ	Варфарин (МНО = 2,0–3,0) + аспирин (160–325 мг/сут) пожизненно
Инфаркт миокарда	Варфарин (МНО = 2,0–3,0) + аспирин (160–325 мг/сут) пожизненно
Артериальные тромбозы других локализаций	Варфарин (МНО – 2,0–3,0) + аспирин (81 мг/сут) пожизненно Является ли интенсивная антикоагуляция (МНО>3) более эффективной, неизвестно

У пациентов с инфарктом миокарда и АФС для вторичной профилактики рекомендуется длительный прием варфарина в средних дозах (МНО = 2,0–3,0) и аспирина (325 мг в сутки) [24].

Крайне важным является диагностика и контроль других факторов риска артериальных тромбозов: гипергомоцистеинемии, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии. У таких пациентов требуется адекватный контроль артериальной гипертензии, настоятельно рекомендуется отказаться от курения и приема оральных контрацептивов. При гиперлипидемии перспективными препаратами являются статины, обладающие противовоспалительными и эндотелиопротективными свойствами. Гипергомоцистеинемия как наследственная, так и приобретенная может эффективно корригироваться при помощи фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Рекомендации по терапии артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений суммированы в таблице 66.

9.4. Профилактика и лечение акушерских осложнений у пациенток с АФС

Акушерские осложнения у пациенток с АФС весьма разнообразны и проявляются гестозами, ПОНРП, ВУЗРП, синдромом потери плода, бесплодием. Причем характерны как поздние потери морфологически здорового плода, так и ранние преэмбрионические потери, которые могут проявляться задержкой менструаций с последующими обильными кровянистыми выделениями, а также неудачи ЭКО. После одного спонтанного аборта риск повторной потери беременности составляет 15%, при двух – 25–30%, при трех и более – 35–40% [25]. У пациенток с синдромом потери плода АФА выявляются в 10–15% случаев [2].

Акушерские осложнения могут быть первым симптомом заболевания, когда на фоне физиологической гиперкоагуляции во время беременности создаются условия для развития клинических проявлений хронического протромботического состояния, обусловленного циркуляцией АФА. Отсутствие адекватной профилактики в дальнейшем может привести к прогрессированию АФС, развитию повторных акушерских осложнений и тромбоэмболий.

9.4.1. Выбор препарата для профилактики осложнений беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом

Глюкокортикоиды

Теоретическим обоснованием применения глюкокортикоидов является их противовоспалительная активность и снижение уровня АФА при их применении. Впервые для профилактики синдрома потери плода глюкокортикоиды (в дозе 40 мг/сут и более) были использованы около 20 лет назад для лечения

женщин с привычным невынашиванием беременности, ложно-положительной реакцией Вассермана и циркуляцией ВА [26]. Схема включала в себя также аспирин в дозе 75 мг/сут с целью подавления синтеза тромбоксана А₂ для профилактики тромботических осложнений. Исследование проводилось на небольшой группе в 6 человек, из которых у четверых была диагностирована СКВ и трое имели тромботические эпизоды в анамнезе. Предложенная схема позволила выносить беременность 5 пациенткам.

За этим первым исследованием последовала серия работ, в которых использовались различные дозы и комбинации глюкокортикоидов и аспирина. Дозы глюкокортикоидов варьировали от 5 до 80 мг/сут. Аспирин чаще всего применялся в малых дозах, но встречались схемы с применением 250–300 мг/сут. При такой тактике частота рождений живых детей достигала 65–70% [2].

Однако уже в 1989 году Lockshin M. и соавт. публикуют данные о неэффективности преднизолона у пациенток с синдромом потери плода и АФС [20]. Более того, было показано, что преднизолон не только не предотвращает репродуктивные потери, но и несет угрозу как для матери, так и для плода. Частота преждевременных родов при применении глюкокортикоидов достигает 65% [27]; со стороны матери при приеме глюкокортикоидов увеличивается риск развития гестозов, артериальной гипертензии, инфекционных осложнений, остеопороза, сахарного диабета. Особенно высокий риск у пациенток с гестозом в анамнезе, с уже имеющейся артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Кортикостероиды нарушают процесс коллагенообразования и ведут к истончению околоплодных оболочек и преждевременному излитию околоплодных вод. При этом надо учитывать риск развития восходящей инфекции на фоне подавленного длительным приемом препаратов иммунитета. Прием кортикостероидов во время беременности является независимым фактором, ведущим к рождению детей со сниженным весом, нарушенной адаптацией в раннем неонатальном периоде, а также на более отдаленных этапах развития. Длительное применение кортикостероидов ведет к реактивации вирусной инфекции и подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у матери с нарушением стрессорной адаптации.

Другими хорошо известными ятрогенными осложнениями являются нарушение толерантности к глюкозе, катаракта, изменение настроения и депрессии, бессонница, кожные проявления – стрии и алопеция, язвы желудочно-кишечного тракта (риск усиливается при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов).

Патогенез остеопороза и связанных с ним переломов, включая аваскулярный некроз, при приеме кортикостероидов многокомпонентный. Препараты нарушают функцию остеобластов, препятствуют их созреванию, а также повышают активность остеокластов. Вероятны нарушения по типу вторичного гиперпаратиреоза: повышение чувствительности к паратгормону и снижение абсорбции кальция из кишечника. Кроме того, риск остеопороза значительно повышается при одновременном применении гепарина и глюкокортикоидов во время беременности, поэтому такой комбинации препаратов следует избегать. Длительный прием кортикостероидов связан с высоким риском для мате-

ри и плода, который сохраняется даже при использовании меньших доз, чем требуется для подавления аутоиммунного процесса (0,3–0,8 мг/кг) с последовательным снижением дозы с середины второго триместра.

Отсутствие эффективности глюкокортикоидов при синдроме потери плода и АФС было показано и в дальнейших проспективных рандомизированных исследованиях при сравнении преднизолона (40 мг в сутки) с комбинацией аспирина и гепарина (20 000 ЕД/сут) и с монотерапией аспирином [28], преднизолона (20 мг в сутки) в сочетании с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином [29], преднизолона (0,5–0,8 мг/кг/сут) + аспирин по сравнению с плацебо [149]. При одинаковой частоте рождения живых детей в группах, где применялся преднизолон, значительно с большей частотой отмечались гестозы, ПОНРП, преждевременные роды, рождение детей с признаками морфофункциональной незрелости и нарушением постнатальной адаптации.

Таким образом, для профилактики осложнений беременности у пациенток с АФС глюкокортикоиды назначаться не должны. Исключение составляют пациентки с СКВ, иммунной тромбоцитопенической пурпурой и другими тяжелыми аутоиммунными заболеваниями, требующими назначения глюкокортикоидов по жизненным показаниям, а также при профилактике дистресс-синдрома легких у детей при угрозе преждевременных родов.

Аспирин

Аспирин блокирует фермент циклооксигеназу-1, что приводит к ингибированию синтеза из арахидоновой кислоты – важнейшего стимулятора агрегации тромбоксана-A₂ в тромбоцитах и простагличина (PGI₂) в эндотелии. В связи тем, что аспирин является необратимым ингибитором ЦОГ-1, снижение уровня тромбоксана наблюдается в течение всего времени жизни тромбоцитов в кровяном русле (примерно 10 дней), в то время как синтез простагличина в эндотелиальных клетках, которые в отличие от тромбоцитов, имеют ядра, быстро восстанавливается. Существует мнение, что помимо антитромботического эффекта, аспирин обладает и другими механизмами противотромботического действия. Эти механизмы не являются ЦОГ-зависимыми, зависят от дозы аспирина и обуславливают его антитромботическую, антитромбиную, фибринолитическую и противовоспалительную активность. Аспирин способен блокировать синтез циклооксигеназо-зависимых вазоконстрикторных факторов, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию в условиях повреждения эндотелия, что имеет место не только при атеросклерозе, но и при широком круге других заболеваний и патологических состояний (острый атероз при гестозе, эндотелиопатия вследствие гипергомоцистеинемии, циркуляции АФА, герпесвирусной инфекции и пр.). Аспирин снижает воспалительный ответ и способствует ингибции прогрессирования атероза и атеросклероза, предотвращая окисление липопротеидов низкой плотности. Такие эффекты аспирина делают его очень привлекательным для длительной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АФС, учитывая более высокий риск развития атеросклероза и атеротромбоза при циркуляции АФА.

Благодаря своим многочисленным эффектам аспирин способствует улучшению микроциркуляции, препятствует микротромбообразованию в сосудистом ложе плаценты, создает благоприятные условия для инвазии трофобласта, развития плаценты и плода. В исследованиях на животных с экспериментально воспроизведенным АФС было показано, что применение BMS, высокоселективного ингибитора рецепторов ТХА₂, способствует увеличению массы плаценты и плода, восстановлению количества тромбоцитов, снижению АЧТВ по нормам [30].

Показано, что аспирин в низких дозах способствует синтезу IL-3 – важного гуморального фактора роста и развития плаценты. IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ) способствуют формированию плаценты и росту плода. В исследованиях с экспериментально воспроизведенных АФС применение IL-3 позволяло предупредить потери плода и способствовало увеличению количества тромбоцитов [31]. Такой же эффект наблюдался и при введении мышам с АФС ципрофлоксацина, обладающего свойствами стимулировать продукцию IL-3 и ГМКСФ [32]. Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу, однако не влияет на липооксигеназу; при этом активируется метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути. Увеличение продукции лейкотриенов при применении аспирина приводит к активации синтеза цитокинов, в том числе и IL-3. Таким образом, одним из возможных механизмов действия аспирина является индукция IL-3. Кроме того, имеются данные о непосредственном влиянии гепарина и аспирина на процессы апоптоза в трофобласте, что может определять эффект этих препаратов для профилактики осложнений беременности [33]. Все эти данные позволяют говорить о патогенетически обоснованном его применении для профилактики потери плода.

В ранних исследованиях при использовании только аспирина частота рождения живых детей у женщин с двумя и более потерями плода в анамнезе составила 70% [34, 29]. Вслед за этим последовал целый ряд исследований по профилактике акушерских осложнений с применением аспирина в различных дозах, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с различными препаратами: НГ, НМГ, глюкокортикоидами, внутривенным иммуноглобулином. При этом эффективность терапии колебалась от 42 до 100% [2]. Представляется достаточно сложным сравнивать все эти исследования, т.к. они включали очень маленькие группы пациентов, больные подбирались по неравнозначным критериям, количество предыдущих потерь плода, титры антител, а также время начала терапии варьировали в зависимости от исследования.

Следует учитывать, что большего эффекта удастся достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и гепарином. Так, в исследовании Kutteh W. (1996) рождение живых детей наблюдалось у 44% женщин с АФС, принимавших на протяжении беременности низкие дозы аспирина, и у 80% женщин при применении одновременно аспирина и НМГ [35]. Согласно нашим данным, применение низких доз аспирина (75–81 мг в сутки), начиная с фертильного цикла в составе комплексной терапии (НМГ, фолиевая кислота, антиоксиданты), позволяет значительно улучшить исходы беременности у па-

циенток с генетическими формами тромбофилии и АФС и предотвратить развитие таких осложнений как гестозы, синдром потери плода, ПОНРП, тромбоэмболические осложнения более, чем в 90% случаев [36].

Наши данные согласуются и с результатами зарубежных исследований. В одном из последних была показана эффективность низких доз аспирина (81 мг в сутки) в сочетании с НМГ (клексаном), начиная с фертильного цикла, для профилактики осложнений беременности у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе. Интересно, что из 351 пациентки, только у 8% не были обнаружены аномалии в системе гемостаза. Терапия оказалась безопасной и эффективной почти в 100% случаев [1].

У пациенток с АФС при беременности аспирин применяется в низких дозах – 75–100 мг в сутки. Оптимальная доза аспирина не установлена; так, например, нет данных, что доза 75 мг/сут менее эффективна по сравнению с более высокими дозами. Данные метаанализов свидетельствуют о безопасности аспирина во втором и третьем триместрах беременности в дозе менее 150 мг/сут [37]. Полностью безопасность аспирина в первом и третьем триместрах до сих пор не доказана. Опасения вызывает также применение аспирина в третьем триместре, что может приводить к торможению родовой деятельности (вследствие ингибирования синтеза простагландинов), преждевременному закрытию артериального протока у плода, гиперплазии легочных сосудов и гипертензии в малом круге кровообращения. Мы рекомендуем назначать пациенткам с АФС аспирин в низких дозах (75–81 мг), начиная с фертильного цикла, затем во втором триместре и до середины третьего триместра беременности. Следует помнить о том, что аспирин выделяется с грудным молоком, повышает риск возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов. Аспирин следует с осторожностью применять у пациентов с АФС при тромбоцитопатиях, выраженной тромбоцитопении и кровотечениях.

Нефракционированный и низкомолекулярный гепарин

Нефракционированный гепарин был получен в 1916 г, а с 1940 г и по сей день применяется для профилактики и лечения различных тромбоэмболических расстройств. Гепарин является гликозаминогликаном с различной длиной цепей от 5000 до 30000 (в среднем 15000) за счет вариабельности остатка D-глюкозамина. Он не проникает через плацентарный барьер и не оказывает побочного эффекта на плод. Основной антикоагулянтный эффект гепарина обусловлен уникальной последовательностью пентасахарида в его составе, обладающего выраженной способностью связываться с антитромбином III, изменять его конфигурацию и таким образом усиливать способность антитромбина III инактивировать тромбин (фактор IIa), фактор Ха и фактор IXa, причем тромбин наиболее чувствителен к ингибиторному действию антитромбина III. Инактивировать тромбин способны молекулы гепарина определенной длины, достаточной для одновременной фиксации на своей поверхности тромбина и антитромбина III. Молекулы с длиной цепи менее 18 сахаридных остатков не влияют на тромбин, но оказывают свой антикоагулянтный эффект через фактор Ха. Однако надо отметить, что гепарин в комплексе с антитромбином III не

способен инактивировать фиксированные на поверхности фибрина и фосфолипидов тромбин и Ха фактор. С этим связаны некоторые ограничения антикоагулянтного эффекта.

Через гепарин-кофактор II гепарин способен оказывать дополнительное ингибирующее влияние на тромбин, но в значительно более высоких концентрациях, чем для реализации эффекта через антитромбин III.

Физические свойства гепарина (длина молекулы, выраженный отрицательный заряд и др.) определяют его ограниченную биодоступность. Гепарин плохо всасывается из подкожного депо. Молекулы гепарина с большей длиной цепей быстрее, чем низкомолекулярные выводятся из циркуляции. В организме человека гепарин неспецифически связывается с белками плазмы, в том числе с белками острой фазы, тромбоцитарным фактором IV (PF4), обуславливая развитие редкого, но тяжелого осложнения — иммунной формы гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ II), чреватой развитием тяжелых тромбозов. Этими особенностями объясняется различная степень выраженности антикоагулянтного эффекта при использовании гепарина в малых дозах.

Широкое использование гепарина для лечения АФС при беременности требует оценки риска и преимуществ терапии, включая возможность кровотечения, остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Кровотечения при применении профилактических доз гепарина крайне редки, однако риск геморрагических осложнений может повышаться при одновременном применении аспирина, при почечной недостаточности.

Гепарин-индуцированный остеопороз и связанные с этим переломы встречаются у 1–2% женщин, длительно получавших лечебные, но не профилактические дозы гепарина (обычно >15 000 ЕД в сутки). Патогенез остеопороза не до конца понятен. Возможно, это прямой эффект гепарина на клетки остеосинтеза, увеличение активности кислой фосфатазы в костной ткани или связывание гепарином ионов кальция и, как следствие, относительная гипокальциемия.

Субклиническое снижение костной плотности отмечается у 5% пациенток и полностью восстанавливается через 6–12 месяцев после родов [1]. Для профилактики остеопороза беременным женщинам, получающим гепарин, рекомендуется дополнительное потребление кальция (1,500 мг кальция карбоната в сутки) и витамина D, а также упражнения с нагрузкой на осевую скелет, как, например прогулки.

Применение гепарина в редких случаях вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ). Эта иммунная реакция обычно возникает через 3–15 дней после начала применения гепарина и встречается в 5% случаев, чаще в легкой форме. Однако у 0,5% пациентов возможно развитие тяжелой формы тромбоцитопении (падение количества тромбоцитов ниже 50 000, сопровождающееся парадоксальными артериальными и/или венозными тромбозами). У беременных ГИТ регистрируется относительно редко. Возможно, это связано с общим снижением иммунитета, характерным для гестационного периода. В целом риск ГИТ при беременности при применении НГ оценивается как средний (вероятность развития ГИТ 0,1–1%) [38].

Достаточно часто встречаются местные реакции (включая подкожные гематомы) при введении препарата, что вызывает негативную реакцию пациентов и значительно осложняет его длительное использование.

С целью контроля гепаринотерапии рекомендуется определение АЧТВ (терапевтический уровень АЧТВ должен в 1,5–2,5 превышать норму). В большинстве случаев гепарин используется для профилактики осложнений при АФС подкожно в дозе 10 000 ЕД 2 раза в день.

Количество осложнений при применении кортикостероидов повлекло за собой поиски альтернативных подходов к терапии. После публикаций результатов исследований, показавших, что при использовании преднизолона или гепарина исход беременностей одинаков и даже лучше на фоне терапии гепарином, а количество серьезных побочных эффектов меньше при его применении, использование гепарина в сочетании с малыми дозами аспирина (обычно 50–81 мг) практически полностью заменило применение кортикостероидов при лечении беременных женщин с АФС. В исследованиях 90-х годов частота рождения живых детей у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе при применении гепарина или гепарина в комплексе с аспирином (60–100 мг) составила 70–75% [35, 34]. Затем было доказано преимущество сочетания гепарина и малых доз аспирина по сравнению с лечением одним аспирином или только высокими дозами гепарина [35].

Принцип назначения гепарина при АФС – это профилактика тромбофилии и ее последствий: как локально, на уровне плаценты, так и в системном кровотоке.

Механизм действия гепарина при АФС недостаточно изучен. Данные о снижении титра АФА при терапии гепарином отсутствуют [27]. Возможно, в профилактических дозах гепарин предотвращает тромбоз и децидуальную васкулопатию. Кроме того, он снижает способность АФА связываться с отрицательно заряженными фосфолипидами и активирует ингибитор лимфоцитотоксичности. Достоверно доказано, что гепарин связывает некоторые белки плазмы (витронектин, липопротейны, фибронектин и фибриноген), а также белки, высвобождаемые из тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4 и низкомолекулярная субъединица фактора Виллебранда) и эндотелия (высокомолекулярная субъединица фактора Виллебранда).

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – это новый класс антикоагулянтов, которые впервые появились в 1995 году и на сегодняшний день заменяют нефракционированный гепарин при широком круге патологических состояний. НМГ получают из стандартного гепарина путем химической или ферментной деполимеризации (табл. 67). Способ получения НМГ во многом обуславливает не только молекулярную структуру, но и некоторые отличия фармакологических свойств различных НМГ. Одним из наиболее изученных и широко используемых НМГ является эноксапарин (клексан), который отличается от других НМГ как методом получения, так и химической структурой (рис.46).

Средняя молекулярная масса его составляет около 4,5 кДа, соотношение анти-Ха : анти-Па-активности – 3,8, что превосходит этот показатель у других НМГ. Модифицированные в результате деполимеризации гепарина концевые участки молекулы также отличаются. Отсюда и некоторые различия в клинических эффектах.

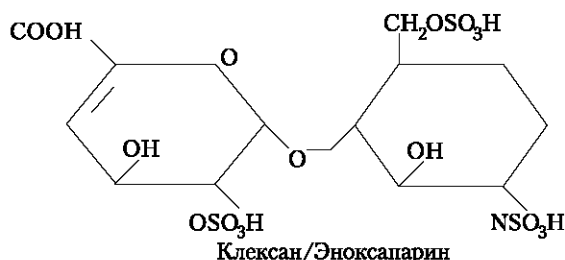


Рис. 46. Этерификация, β-элиминация.

Таблица 67. Основные виды НМГ

Торговые названия	Методы получения НМГ
Эноксапарин (Клексан, Ловенокс) 4,5 кДа	Этерификация карбоксильных групп, β-элиминация
Надропарин (Фраксипарин) 4,5 кДа	Деполимеризация азотной кислотой
Дальтепарин (Фрагмин) 5кДа	Деполимеризация азотной кислотой

Как и гепарин, НМГ гетерогенны по своей молекулярной массе и антикоагулянтной активности. Средняя молекулярная масса НМГ составляет 4,000-5,000, однако может колебаться от 1,000 до 10,000. По сравнению с нефракционированным гепарином, НМГ имеют ряд отличных характеристик, в основном, за счет изменения размера молекул и степени связывания с белками и клетками (таблица 68):

1. НМГ не оказывают выраженного эффекта на инактивацию тромбина из-за малого размера молекулы, но сохраняют способность инактивировать фактор Ха.
2. НМГ в меньшей степени связываются с белками плазмы, что обеспечивает их более предсказуемый антикоагулянтный эффект.
3. НМГ незначительно связываются с макрофагами и клетками эндотелия, и, следовательно, обладают большим периодом полувыведения и пролонгированным действием.
4. НМГ практически не взаимодействуют с тромбоцитами и PF4, что объясняет низкую частоту иммунной тромбоцитопении.
5. НМГ, возможно, меньше связываются с остеобластами, значительно меньше активизируют остеокласты и не вызывают остеопороз.

Таблица 68. Сравнительная характеристика НГ и НМГ

	Нефракционированный гепарин НГ	Низкомолекулярный гепарин НМГ
Молекулярная масса	В среднем 15–20 тыс. Да	В среднем 5400 Да
Биодоступность	30%	100%
Элиминация из организма	Клеточная сатурация	В основном, почки
Способность связываться с эндотелиальными клетками	+	–
Противотромбоэмболический эффект обусловлен	В основном, антитромбиновой активностью	На 30% – антиХа-активность, 70% – через высвобождение TF
Гипокоагуляция	Вызывает	Не вызывает
АЧТВ	Удлинит	В профилактических дозах не удлинит; в терапевтических – незначительно
Рикошетные тромбозы	+	–
Аутоиммунная тромбоцитопения	+	Очень редко
Необходимость лабораторного контроля	+	Очень редко
Трансплацентарный переход	–	–
Осложнения терапии: геморрагии, алопеция, остеопороз	+	Редко
Повышение проницаемости сосудистой стенки	+	–
Дозозависимый клиренс	+	–
Ингибирование связывания фактора Ха с тромбоцитами	–	+
Ингибирование функции тромбоцитов	++	++++
Количество сахаридных единиц	40–50	13–22

Противотромботический эффект НМГ долгое время связывали исключительно с преобладанием анти-Ха-активности над анти-IIa-активностью (у фраксипарина соотношение анти-IIa-активности и анти-Ха-активности равно 1:4). Позднее выяснилось, что только 30% противотромботической активности НМГ осуществляется через антитромбин III и 70% – через эффекты, связанные с эндотелием, в частности, с высвобождением из эндотелия естественного ингибитора внешнего пути свертывания TFP1 и антиагрегантных субстанций (простациклина) и др. К числу прочих эффектов, не связанных с антитромбином III, относят взаимодействие с гепарин-кофактором II, ингибирование прокоагулянтного действия лейкоцитов, активацию фибринолиза и другую модуляцию эндотелия сосудов (рецепторно и нерепрепторно обусловленную). Все это

во многом объясняет, почему у пациентов сохраняется «антитромботическое состояние» после однократного подкожного введения профилактической дозы НМГ в течение 24 часов, несмотря на то, что уже через 12 часов после инъекции, анти-Ха-активность не обнаруживается. Хотя НМГ довольно широко применяются во многих областях медицины, в первую очередь, в кардиологии и хирургии, в акушерской практике они начали использоваться сравнительно недавно, т.к. данные о трансплацентарном переходе НМГ долгое время отсутствовали. На сегодняшний день доказано, что НМГ не проходят через плаценту. Это открыло широкие возможности для применения НМГ в акушерской практике и, что особенно привлекательно, в группах, которым требуется длительная антикоагулянтная терапия во время беременности.

Ряд исследований, а также наш опыт, свидетельствуют о значительном ингибирующем эффекте НМГ на АДФ-, коллаген- и ристомидин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Безусловно, подавление агрегации тромбоцитов можно объяснить анти-Па-эффектом, который присущ гораздо в большей мере нефракционированному гепарину (известно, что тромбин (фактор Па) является мощным активатором тромбоцитов). Однако в случае с эноксапарином большую роль могут играть непосредственно прямые эффекты на функцию тромбоцитов. Согласно данным Xiao и Thearoux, которые сравнивали активацию и агрегацию тромбоцитов у пациентов, получавших НГ и клексан, экспрессия Р-селектина и GPIIb/IIIa (маркеров активации тромбоцитов) была повышена на поверхности тромбоцитов у пациентов, получавших НГ, но не клексан. Интересно, что после инфузии НГ агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ увеличивалась вдвое, в то время как клексан таким неблагоприятным эффектом не обладал. Возможно такая парадоксальная стимуляция активации тромбоцитов под действием НГ может ограничивать эффективность НГ в клинической практике, стимулировать тромбообразование и обуславливать развитие так называемых «rebound» или «рикошетных» тромбозов при отмене НГ.

Отличительной особенностью клексана является наличие «благоприятных» эффектов на сразу несколько важных с прогностической точки зрения процессов: а) снижение экспрессии тромбоцитарного рецептора, отвечающего за адгезию, GPIIb/IX; б) снижение уровня фактора фон Виллебранда; в) снижение TF-экспрессии LPS-стимулированными моноцитами, что крайне важно в акушерской практике.

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и его эндотелиопротективные свойства, что является крайне важным в условиях дисфункции эндотелия, хронического противовоспалительного статуса и состояния гиперкоагуляции, характерных для пациентов с АФС.

Механизмы противовоспалительной активности НМГ:

- ингибирование лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия [39];
- антицитокиновые свойства (подавление экспрессии TNF- α);
- подавление экспрессии TF на эндотелии [40].

Интересно, что, по последним данным, НМГ (в частности, клексан) обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с НГ. Так, в экспериментальном исследовании Vignoli A. и соавт. (2006) НМГ в большей

степени, чем НГ препятствовал экспрессии ТГ в культуре эндотелиальных клеток под действием компонента клеточной стенки бактерий липополисахарида, и в отличие от НГ способствовал экспрессии тромбомодулина [41].

НМГ обладает рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином и практически полностью вытеснил нефракционированный гепарин, особенно в случаях необходимости длительного применения антикоагулянтов (в том числе, и при беременности у пациенток с АФС).

Благодаря меньшей молекулярной массе и большей биодоступности НМГ дольше циркулирует в крови и обеспечивает продолжительный противотромботический эффект в значительно меньших суточных дозах. Поэтому возможно однократное подкожное введение препарата в сутки. Пик анти-Ха-активности достигает в течение 3–5 часов, при этом антикоагулянтный ответ на НМГ более предсказуемый, по сравнению с НГ. Период полувыведения НМГ более длительный, чем у НГ (5–6 часов) и не является дозозависимым.

Важнейшим преимуществом НМГ по сравнению с НГ является, безусловно, более предсказуемый антикоагулянтный эффект, что связано с большей биодоступностью.

Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НГ – способность существенно не удлинять такие показатели, как АЧТВ, ТВ и др., что связано преимущественно с воздействием на фактор Ха и ингибированием внешнего пути свертывания.

НМГ в гораздо меньшей мере подвержены влиянию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов, соответственно крайне редко вызывают тромбоцитопению и не вызывают гепарин-индуцированные тромбозы.

НМГ обладают рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином:

- Хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении.
- Более предсказуемое антикоагулянтное действие.
- Меньший риск геморрагических осложнений.
- Отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения. Возможность применения в лабораторных условиях.
- Длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 раза в сутки.
- Минимальный риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (менее 0,1%), так как НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и фактором 4 тромбоцитов.
- Меньший риск развития остеопороза.

Последние рандомизированные исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности комбинации НМГ и аспирина по сравнению с нефракционированным гепарином и аспирином [42]. Учитывая значительные преимущества низкомолекулярного гепарина по сравнению с обычным, НМГ практически полностью вытеснил нефракционированный гепарин и является препаратом выбора для терапии и профилактики тромбозомболических и акушерских осложнений, в том числе и у пациентов с АФС.

Следует отметить, что до появления НМГ контроль дозы НГ преследовал цель обеспечения адекватной дозировки во избежание опасных геморрагических осложнений. НМГ практически сняли проблему контроля неблагоприятных ги-

покоагуляционных эффектов. Однако так же, как и при терапии НГ, весьма актуальным является контроль эффективности терапии. Для этой цели могут быть использованы такие маркеры внутрисосудистого свертывания крови, как комплекс тромбин-анти тромбин ТАТ, фрагменты F1+2 протромбина и особенно продукты деградации фибрина/фибриногена (табл. 69,70).

Таблица 69. Методы контроля при лечении НГ и НМГ

Методы контроля	Характеристика и значение метода	НГ	НМГ
АЧТВ	Характеризует активацию внутреннего пути свертывания крови. Учитывает влияние комплекса гепарин-анти тромбин III на факторы: Ха, XIIa, XIa, IXa, Xa, т. е. анти тромботический эффект гепарина	+	-
г + к	Характеризует контактную фазу активации и учитывает также анти тромботический эффект гепарина	+	
ИТП — индекс тромбодинамического потенциала	Учитывает влияние гепарина и НМГ на структурные свойства сгустка крови	+	+
Анти-Ха	Характеризует анти-Ха-активность	+	+
Количество тромбоцитов	Учитывает побочные эффекты гепаринотерапии — иммунную тромбоцитопению и, как следствие, высокий риск тромбоза	1 раз в 2–3 дня в течение первых 2 недель терапии, далее — по показаниям	1 раз в неделю в I триместре, 1 раз в месяц во II-III триместрах [Bick et al., 2006]

Таблица 70. Контроль эффективности терапии НГ и НМГ

Методы контроля эффективности гепаринотерапии	Характеристика и значение метода
Комплекс тромбин—анти-тромбин (ТАТ)	Количество ТАТ-комплексов пропорционально количеству образующегося тромбина, ранний маркер тромбофилического состояния и начала внутрисосудистого свертывания крови. Снижение его уровня свидетельствует об эффективности терапии
1+2 фрагменты протромбина (F1+2)	Образуются при протеолитическом расщеплении протромбина, активированного Ха-фактором. Косвенный маркер образования тромбина; позволяет судить о наличии ДВС-синдрома и тромбофилии. При эффективной терапии гепаринами количество их уменьшается или исчезает
Продукты деградации фибрина/фибриногена ПДФ	Образуются в результате гипертромбинемии и репаративного фибринолиза. Маркер текущего ДВС или тромбофилии. При гепаринотерапии уровень снижается или исчезает.
D-димер	Характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Является одним из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза. Его уменьшение или исчезновение свидетельствует об эффективности терапии гепаринами

Согласно нашему опыту, НМГ является препаратом выбора для профилактики и лечения гестозов, протекающих с хроническим ДВС-синдромом; при АФС, гипергомоцистеинемии и синдроме потери плода; у больных с тромбозом в анамнезе и генетическими формами тромбофилии, а также для профилактики тромбоэмболических осложнений после операции кесарева сечения у беременных с высоким риском этих осложнений.

Варфарин

При выборе антикоагулянтного препарата следует, прежде всего, руководствоваться данными о его безопасности для плода. Большое преимущество варфарина состоит, безусловно, в том, что его можно применять перорально, однако большим недостатком является то, что он проникает через плаценту и оказывает неблагоприятный тератогенный эффект в первом триместре, а также увеличивает риск геморрагических осложнений как у матери, так и плода в конце беременности и в особенности во время родов.

Другая опасность, которая может подстергать беременную, находящуюся на варфаринотерапии, – urgentные акушерские ситуации, в частности, ПОНРП, которая может привести к смертельному кровотечению и гибели плода, кроме того, в подобных ситуациях необходимо экстренное кесарево сечение, а (за исключением концентрата факторов протромбинового комплекса), восстановить быстро уровень витамин К-зависимых факторов и полноценный гемостаз с помощью других методов невозможно (у витамина К отсроченный эффект – несколько часов; свежезамороженная плазма может быть необходима в больших количествах для восстановления достаточного уровня факторов свертывания, что может вызвать перегрузку объемом, учитывая, что ОЦК у беременных повышено). Кроме того, такое лечение не будет эффективно при значительном дефиците витамин К-зависимых факторов у плода. Это объясняется тем, что уровень витамин К-зависимых факторов у плода возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин.

Однако даже если исход urgentной ситуации успешный, после операции кесарева сечения может понадобиться возврат к антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбоэмболизма. Здесь также могут быть трудности. Так, если применялись высокие дозы витамина К для инверсии эффекта варфаринизации в течение нескольких последующих дней развивается резистентность к витамину К.

Неблагоприятные эффекты на плод связаны с тем, что ОАК проникают через плаценту и способствуют развитию характерной эмбриопатии, аномалий ЦНС и кровотечений плода. Кроме того, повышается и риск преждевременных родов и антенатальной гибели плода в результате дефекта гемостатической функции у плода и матери, что приводит к кровотечениям в области плаценты и как следствие ПОНРП.

При приеме варфарина в первом триместре беременности наиболее часто тератогенный эффект проявляется синдромом, характеризующимся патологи-

ческим развитием аномального остеогенеза и хрящевой ткани – «Chondrodysplasia punctata» – хотя это не единственная мальформация, характерная для варфарина. Существует мнение, что фениндион вызывает тератогенные эффекты реже, чем варфарин, однако все еще нет достоверных данных, подтверждающих эту гипотезу. Механизм нарушений остеогенеза связан с подавлением γ -карбоксилирования остеокальцина – основного белка костной ткани, синтезируемого остеокластами. Относительно же высокое содержание в норме остеокальцина в околоплодных водах свидетельствует о гораздо более быстрой минерализации костей у плода, чем у взрослых, поэтому так неблагоприятно подавление γ -карбоксилирования у плодов. Кумарин индуцированная эмбриопатия включает назальную гипоплазию, гипертеларизм, а также эпифизарные аномалии, обнаруживаемые в позвоночнике, стопах, бедренной и пяточной костях в период новорожденности и в детском возрасте, которые с ростом исчезают. Другие скелетные аномалии включают брахидактилию («паучьи пальцы»), гипоплазию конечных фаланг, лучевую девиацию пальцев, аномалии черепа и кифосколиоз. Перечисленные аномалии, как правило, описываются в случаях длительной экспозиции *in utero* оральных антикоагулянтов в первом триместре. Скелетные аномалии могут сопровождаться атрофией зрительных нервов, микроцефалией и в некоторых случаях олигофренией, однако эти проявления являются результатом микрогеморрагий в ткань мозга скорее во втором и третьем триместрах, чем в первом триместре.

Более редки сообщения в мировой литературе о других врожденных пороках – полидактилии, незаращенном Боталовом протоке, затылочном менингомиелоцеле, гидроцефалии, контрактуре локтей, макроглоссии, диафрагмальной грыже и аномалиях мочевого тракта. Однако достоверно не известно, являются ли эти пороки следствием варфаринотерапии.

Истинную частоту варфариновой эмбриопатии установить достаточно сложно, поскольку большинство литературных обзоров ретроспективны. Точная частота эмбриопатических эффектов варфарина не изучена и составляет, по данным разных авторов, от 1,3 до 6,4% и 7,4% [43, 44]. При этом возможна недооценка тератогенного эффекта варфарина, так как в большинстве исследований не проводилось оценки результатов патологоанатомического исследования погибших плодов. Длительное наблюдение за детьми, матери которых принимали непрямые антикоагулянты в течение беременности, показало, что у таких детей повышен риск развития минимальной неврологической дисфункции и снижение интеллекта (IQ менее 80%) [45].

В настоящее время все более укрепляется мнение, что риск варфарин-индуцированной эмбриопатии повышается при терапии высокими дозами и в период беременности между 6 и 12 неделями. Однако геморрагические осложнения и нарушения функций нервной системы варфарин способен вызывать при любом сроке гестации.

Практическому врачу следует ориентировать женщин, получающих варфарин, о возможных осложнениях при применении его во время беременности. Однако нередко у женщин, получающих варфарин, беременность наступает неопи-

данно, и они невольно, сами того не подозревая, будучи беременными, принимают варфарин. Конечно же, это не причина для прерывания беременности, поскольку до 5 недель риск развития эмбриопатии чрезвычайно низок; в то же время с 6 по 12 неделю следует заменить варфарин на гепарин; в случаях же, когда варфаринотерапия необходима, возобновлять ее можно лишь с 12 недели и вплоть до 35–36 недели, прикрыв дородовый и родовой период гепарином или НМГ.

Что же касается применения варфарина в послеродовом периоде, то многочисленные исследования по содержанию варфарина в материнском молоке, плазме новорожденных, а также исследования свертывающей активности продемонстрировали, что варфарин не проникает в материнское молоко и риск антикоагуляции у ребенка при грудном вскармливании отсутствует. Это позволяет применять варфарин после родов, когда необходима длительная, а у некоторых пациенток (например, с механическими протезами клапанов сердца) и пожизненная антикоагулянтная терапия.

Учитывая небезопасность варфарина для плода, повышенный риск геморрагических осложнений применение варфарина во время беременности оправдано лишь в исключительных случаях (беременные с искусственными клапанами сердца с высоким риском тромбоэмболических осложнений). Использование варфарина во время беременности у пациенток с АФС категорически не показано.

Внутривенный иммуноглобулин

Еще одним подходом к терапии невынашивания при АФС является применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). В 1985 году McVerry B. и соавт. продемонстрировали способность ВВИГ подавлять продукцию ВА у больных с тромбоцитопенией [46]. В это же время возрос интерес к роли ВВИГ в лечении других аутоиммунных заболеваний, включая СКВ, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аллоиммунную тромбоцитопению новорожденных, синдром Кавасаки, миастению, а также при терапии различных иммунодефицитных состояний.

Механизм действия ВВИГ при АФС вероятно является многофакторным.

Препарат гамма-глобулина содержит антиидиотипические АТ, которые связывают аутоантитела к фосфолипидам у пациентов с АФС при помощи фрагмента F(ab)2 по дозозависимому механизму, нарушая, таким образом, патогенное воздействие АФА и ускоряя их выведение с помощью ретикуло-эндотелиальной системы [47]. Однако быстрая нейтрализация АФА вследствие антиидиотипического взаимодействия приводит к быстрому уменьшению уровня АФА, но не объясняет длительного снижения титров АФА при применении ВВИГ. Вероятно, долгосрочные эффекты ВВИГ в отношении снижения уровня АФА связаны с подавлением АФА-продуцирующих клонов В-лимфоцитов. ВВИГ обладает такими свойствами, как блокирование рецепторов макрофагов, усиление Т-супрессорного ответа, уменьшение синтеза антител, регуляция активности комплемента. Согласно экспериментальному исследованию Pierangeli S. и соавт. (2001), применение ВВИГ приводит к подавлению АФА-индуцированной активации эндотелия, уменьшению титра АФА и прогрессированию тромбоза [48].

Однако если ВВИГ содержит антиидиотипические антитела, связывающие АФА, не содержит ли этот препарат антифосфолипидных антител? Не может ли применение АФА привести к обострению заболевания или индуцированию АФА при использовании ВВИГ по другим показаниям? Такие вопросы возникли у ученых после эксперимента Galli M. и соавт. (1991), в котором было показано, что нейтрализация ВА наблюдается не у всех пациентов при применении ВВИГ *in vivo*, тогда как ВА полностью нейтрализуется при добавлении ВВИГ к их плазме *in vitro* [49]. Гипотеза была проверена в эксперименте на животных. При иммунизации животных ВВИГ, содержащим АФА, наблюдалось увеличение титров антител, развитие тромбоцитопении и удлинение АЧТВ, однако ни в одном случае клинические проявления АФС не наблюдались [50]. Возможно, низкая патогенность АФА в составе ВВИГ объясняется низкой аффинностью чужеродных АФА к тканям организма. Кроме того, в недавнем исследовании Sherer Y. и соавт. (2001) в пяти коммерческих препаратах ВВИГ не было обнаружено повышенных титров аКЛ, анти- $\beta 2$ -GPI, антиядерных антител, антител к ДНК и ВА, что еще раз подтверждает безопасность ВВИГ [51].

Описано множество примеров успешного применения ВВИГ в комбинации с другими препаратами (аспирином, гепарином, глюкокортикоидами) в основном при неэффективности других методов терапии. Первое проспективное рандомизированное исследование по применению ВВИГ для профилактики синдрома потери плода было проведено в 2000 Branch D. и соавт. при сравнении исходов для матери и плода при терапии гепарином и аспирином в низких дозах в одной группе и при добавлении к этой терапии ВВИГ (1 г/кг в течение 2 дней подряд 1 раз в месяц) достоверных различий выявлено не было, однако в группе, где применялся ВВИГ, с меньшей частотой развивалась ВУЗРП [52]. При применении ВВИГ в фолликулярную фазу фертильного цикла и при наступлении беременности у 12 пациенток с 5 и более спонтанными абортами в анамнезе удалось добиться беременности у 10 пациенток и у 5 – рождения живого ребенка [53]. Сходные результаты были получены Marzusch K. и соавт. (1996): при применении ВВИГ у 38 пациенток с тремя и более спонтанными абортами в первом триместре удалось добиться рождения живых детей в 81,4% случаев [54].

Описана также эффективность ВВИГ у пациенток с АФС с неудачами ЭКО. Наиболее неблагоприятные исходы наблюдались у пациенток с антителами к фолфатидилэтаноламину и фосфатидилсерину: даже при применении комбинированной терапии гепарином и аспирином частота рождения живых детей после ЭКО составила 17%, тогда как при применении комбинации ВВИГ + гепарин + аспирин беременность закончилась рождением живых детей в 41% случаев [55].

Первые обзорные статьи, суммирующие данные отдельных сообщений и небольших сравнительных исследований по применению ВВИГ, свидетельствуют о хороших результатах применения ВВИГ у пациенток с АФС и синдромом потери плода. При применении ВВИГ в дозе 400 мг/кг/сут в течение 5 дней 1 раз в месяц или в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 дней 1 раз в месяц, начиная с первого триместра или в начале второго триместра беременности, наблюдалось значительное снижение титров аКЛ и ВА, при этом удавалось добиться

рождения живого плода в 70–100% случаев (при этом у части пациенток применялись и другие методы профилактики: аспирин, гепарин) [56].

Интересно, что при сравнении ВВИГ с комбинированной терапией преднизолоном и аспирином у женщин с АФС и синдромом потери плода частота рождения живых детей достоверно не отличалась (составила 76 и 78% соответственно), тогда как частота осложнений беременности (гестационный диабет, гипертензия) чаще развивались в группе пациенток, принимающих преднизолон (14% по сравнению с 5% в группе ВВИГ) [57]. Это исследование еще раз подтверждает, что глюкокортикоиды у пациенток с АФС связаны с большим риском для матери и плода, чем с пользой.

В недавнем рандомизированном исследовании была показана большая эффективность комбинированной терапии аспирином и гепарином (84%) по сравнению с ВВИГ (57%) у пациенток с 3 и более спонтанными абортами в анамнезе и АФС [58].

ВВИГ обычно хорошо переносится, но может вызывать транзиторное увеличение креатинина крови и не рекомендуется пациентам с нарушенной почечной функцией, т.к. может спровоцировать острую почечную недостаточность. Нарушения функции почек возникают в основном при применении высоких доз ВВИГ вследствие повреждения проксимальных канальцев почек в условиях высокого уровня IgG, наблюдаемого после введения препарата. Осложнение описано в основном у пациентов с предшествующими терапии поражениями почек. Одним из серьезных недостатков ВВИГ является относительно кратковременный терапевтический эффект, что в ряде случаев требует повторного введения препарата. Из побочных эффектов отмечены гриппоподобный синдром, легко купируемый назначением парацетамола, а из более серьезных осложнений – асептический менингит, довольно редкое осложнение, обусловленное образованием иммунных комплексов. Данное осложнение наиболее часто наблюдается при применении высоких доз ВВИГ у пациентов с мигренями в анамнезе примерно через 48 часов после введения препарата. Улучшение наступает самопроизвольно, либо при назначении кортикостероидов. При применении ВВИГ возможно развитие аллергических реакций вплоть до анафилактического шока, вазомоторных симптомов (тахикардия, гипотензия, головная боль, озноб, тошнота). Частота этих реакций снижается при медленном введении препарата. Кроме того, при использовании ВВИГ существует риск передачи инфекционных заболеваний. Даже несмотря на применение новейших систем противовирусной очистки препаратов крови, учитывая то, что в состав одной дозы препарата входят компоненты крови от нескольких тысяч доноров, полностью риск передачи инфекций (в частности, гепатита С) исключить нельзя. Поэтому в мире существует тенденция к ограничению использования ВВИГ и применению только при состояниях, когда терапевтическая эффективность этого метода доказана в широко спланированных исследованиях и не подлежит сомнению [59]. Высокая стоимость терапии также является значимым лимитирующим фактором применения ВВИГ.

Как показывает практика, применение ВВИГ является эффективным дополнительным средством в случаях, когда стандартная терапия не дает положительных результатов. Клинически выраженная и резистентная к кортикостероидам тромбоцитопения при АФС может быть одним из таких показаний.

Препараты натурального прогестерона

В патогенезе акушерских осложнений при АФС играют роль не только тромботические, но и целый ряд нетромботических эффектов АФА: изменение адгезивных характеристик эмбриона, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта, подавление продукции хорионического гонадотропина, который стимулирует синтез прогестерона, ответственного за поддержание беременности, разрушение защитного слоя аннексина V на поверхности плаценты [60].

Вторичный дефицит прогестерона при АФС может играть важную роль в патогенезе невынашивания беременности у пациенток с АФС. Наиболее безопасным методом коррекции дефицита прогестерона у пациенток с АФС является использование препаратов натурального прогестерона. Утрожестан – препарат натурального прогестерона, который получают из растительного сырья диоженина (экстрагируется из мексиканского растения дикий Ямс). Микронизация прогестерона позволила повысить его биодоступность и эффективность, а также применять натуральную форму прогестерона как перорально, так и вагинально.

Одной из главных особенностей Утрожестана является его метаболизм, абсолютно идентичный метаболизму эндогенного (яичникового) прогестерона, что предопределено его химической формулой, которая не отличается от таковой эндогенного прогестерона.

Отсюда и наличие эффектов, не свойственных ни одному из синтетических прогестинов (ципротерона ацетат, медроксипрогестерон, дидрогестерон, левоноргестрел и пр.). Прежде всего – это способность натурального прогестерона образовывать α - и β -метаболиты, отсутствие андрогенной активности ребаунд-эффекта. Все метаболиты Утрожестана так же, как и эндогенного прогестерона, образуются благодаря взаимодействию с 5α - и 5β -редуктазами, дополняя и усиливая свойства натурального прогестерона. Тем не менее, каждый из метаболитов обладает определенными особенностями и ни один не имеет побочных эффектов.

Прежде чем перейти к описанию эффектов метаболитов, следует указать клинические эффекты Утрожестана как натурального прогестерона.

Прогестерон – стероидный гормон из группы C21-стероидов. Его источником в организме женщины являются яичники и кора надпочечных желез. Он образуется из холестерина во всех стероидпродуцирующих клетках. В ходе овариально-менструального цикла и при беременности возникают временные образования, вырабатывающие прогестерон – желтое тело и трофобласт.

В матке прогестерон вызывает секреторную трансформацию эндометрия, подготавливая его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Он противодействует эстрогензависимой пролиферации клеток эндометрия путем умень-

шения содержания рецепторов эстрогенов, ингибирования митотической активности эпителиоцитов, местного повышения активности ферментов (17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, сульфотрансферазы), которые превращают эстрадиол в менее активные эстрогены – эстрон и эстрона сульфат. Часть эффектов прогестерона на эндометрий опосредована влиянием на стромальные клетки, где под его воздействием изменяется синтез факторов роста, цитокинов и протеолитических ферментов (матричных металлопротеаз).

Прогестерон ингибирует вызываемую эстрогенами пролиферацию и корнизификацию эпителия слизистой влагалища, уменьшает образование и повышает вязкость шеечной слизи, снижает тонус миометрия, его возбудимость. В молочных железах гормон оказывает влияние на железисто-альвеолярные структуры, подавляет пролиферативный и секреторный процессы в протоках молочных желез. Он участвует в регуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза по типу отрицательной обратной связи, ингибирует овуляцию путем воздействия на нейроэндокринные центры мозга, влияет на психофизиологические функции. Известны многочисленные проявления влияния прогестерона на иммунную систему (супрессия), обмен веществ, мочевыделительную функцию почек и т. д.

Общеизвестна ключевая роль прогестерона в гестационном процессе, в частности, для сохранения беременности. Оплодотворение яйцеклетки и образование трофобласта предотвращает лизис желтого тела. Его структура и активность поддерживается и стимулируется хорионическим гонадотропином. Прогестерон, вырабатываемый желтым телом беременности во все возрастающем количестве, обеспечивает развитие и сохранение беременности на протяжении первых 8 недель. После 10 недели основным источником прогестерона становится трофобласт. Динамика содержания прогестерона в крови беременной характеризуется непрерывным ростом; с 25 нг/мл на 5 день беременности до 130–160 нг/мл в конце 38 недели. После этого срока уровень гормона снижается. Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, ее имплантации в эндометрий и последующего развития. Повышая порог возбудимости маточной мускулатуры, он предотвращает отторжение эмбриона, т. е. обеспечивает охранение беременности. Большое значение имеет иммуносупрессивный эффект прогестерона для обеспечения толерантности иммунной системы материнского организма к антигенам плода.

Помимо специфической гестагенной активности, прогестерон проявляет высокую антиэстрогенную активность, умеренный антиандрогенный и достаточно выраженный антиминералокортикоидный эффекты, которые обусловлены взаимодействием с клеточными рецепторами андрогенов и альдостерона, с 5 α -редуктазой стероидов.

Благодаря наличию в молекуле двойной связи между 4 и 5 атомами углерода, прогестерон проявляет значительное, сравнимое со спиронолактоном, сродство к рецепторам альдостерона в канальцах почек, эндотелии коронарных и других сосудов. В этом отношении он практически не имеет конкурентов среди других прогестинов. Конкуренцией с альдостероном за места связывания на молекуле рецептора объясняется выраженная способность прогестерона

усиливать диурез и экскрецию натрия с мочой. Тем самым он препятствует задержке избытка жидкости, которую в организме беременной женщины провоцируют эстрогены и минералокортикоиды.

Полностью повторяя химическую формулу прогестерона, Утрожестан конкурентно взаимодействует с рецепторами альдостерона, регулирует водно-электролитный баланс, способствует выведению жидкости и натрия. Прием 200 мг Утрожестана аналогичен приему 25–50 мг спиронолактона.

Особенностью 5 α - и 5 β -метаболитов натурального прогестерона, в отличие от синтетических прогестинов, является наличие антиандрогенного, токолитического и анксиолитического эффектов. Прогестерон способен конкурировать с тестостероном за 5 α -редуктазу стероидов. Этот фермент превращает тестостерон в значительно более активный андроген – 5 α -дигидротестостерон, а прогестерон – в 5 α -дигидропрогестерон (5 α -прегнандион). Благодаря конкурентным взаимоотношениям, прогестерон ослабляет образование активного андрогенного метаболита, т. е. проявляет антиандрогенную активность. Синтетический прогестин дигидротестостерон таким свойством не обладает. Антиандрогонный эффект проявляется еще и во взаимодействии естественного метаболита 5 α -прегнандиона с рецепторами тестостерона в эндометрии (защитное действие метаболита на эндометрий второй уровень регуляции).

Избыток андрогенов у беременной может неблагоприятно сказаться на течении беременности, обмене веществ. Защитное действие прогестерона в отношении андрогенов материнского организма является достаточно существенным, поскольку во время беременности активизируется образование андрогенных стероидов в коре надпочечников (наряду с кортикостероидами), и они свободно проникают к плоду через плаценту. Кроме того, повышенный уровень эндогенных андрогенов в материнском организме практически неизбежен, если у женщины имеется врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром поликистозных яичников.

Интересной особенностью 5 α -прегнандиона является его способность ингибировать возбуждающее действие эндогенного окситоцина на миометрий путем блокады окситоциновых рецепторов. В этом состоит один из важнейших механизмов токолитического действия прогестерона, способствующий профилактике выкидыша. Синтетические же прогестины не превращаются в 5 α -прегнандион.

Таким образом, можно выделить следующие механизмы токолитического действия метаболитов прогестерона (5 β -прегненолон, 5 β -прегнандиол, 5 β -прегнандион):

- Ингибция связывания эндогенного окситоцина с рецепторами в матке (5 β -прегнандиол)
- Конкуренция с активаторами сокращения — окситоцин, серотонин, ацетилхолин, простагландин E₂; (5 β -прегненолон)
- Повышение бета-адренергического ответа за счет снижения количества альфа-адреналовых рецепторов в матке

Прогестерон оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, однако это действие реализуется лишь при физиологических уровнях прогестерона в отли-

чие от сверхсильной стимуляции рецепторов эндотелия в процессе лечения синтетическими прогестинами. Усиленная стимуляция рецепторов эндотелия синтетическими прогестинами приводит к изменению его функции, влияя на вазодилатацию, транспорт липидов, адгезию белков и, как следствие, на морфологическое состояние сосудистой стенки. В противоположность этому прогестерон в физиологической концентрации благоприятно влияет на пролиферацию клеток эндотелия и гладкой мускулатуры стенки артерий и активность макрофагов.

Положительным моментом применения Утрожестана у беременных является снижение чувства тревоги за счет анксиолитического действия нейростероидов – естественных метаболитов прогестерона, которые образуются в головном мозге.

Следует остановиться на роли прогестерона в предотвращении иммунного конфликта между организмами матери и эмбриона, что привело бы к его отторжению. Прогестерон проявляет иммуносупрессивную активность, направленную на системы клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты) иммунного ответа. В частности, он ингибирует пролиферацию лимфоцитов периферической крови при стимуляции их различными митогенами, а также провоспалительными цитокинами – TNF- α , IL-1, которые являются непосредственными факторами повреждения эндотелия. Во время беременности под влиянием аллогенных антигенов плода резко возрастает количество лимфоцитов периферической крови, имеющих рецепторы к прогестерону, причем относительное содержание таких лимфоцитов при ранних спонтанных абортах и поздних выкидышах значительно ниже, чем при нормально протекающей беременности.

Недавно обнаружен специфический блокирующий фактор, индуцируемый прогестероном (PIBF), который вырабатывается в децидуальной оболочке лимфоцитами CD56+, а также имеющими прогестероновые рецепторы активированными лимфоцитами периферической крови беременной женщины. Он запускает каскад иммунологических процессов, ведущих к формированию иммунологической толерантности организма матери по отношению к наследуемым от отца чужим антигенам эмбриона. В частности, благодаря PIBF изменяется Th1/Th2 баланс в сторону усиления продукции цитокинов лимфоцитами Th2 (IL-4, IL-10, которые ассоциируются с нормальным развитием беременности) и подавление развития Th1 лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6, TNF- α , которые ассоциируются с осложненным течением беременности, повреждением эндотелиальных клеток. На протяжении всей беременности содержание PIBF в крови постоянно растет, а после 40 недель он исчезает из крови (вероятно, в связи с предшествующим резким снижением уровня прогестерона). Таким образом, натуральный прогестерон во время беременности выступает в роли естественного иммунодепрессанта: подавляет развитие Т-лимфоцитов, угнетает их пролиферативный ответ, блокирует реакции клеточной цитотоксичности и снижает эффективность фагоцитоза.

Показания к применению

Прогестерон как лекарственный препарат используют в акушерско-гинекологической практике с целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания, при гиперпластических процессах в эндометрии, дисфункциональных маточных кровотечениях, климактерическом и предменструальном синдромах, недостаточности желтого тела, аменорее и по другим показаниям.

Утрожестан обладает бесспорным преимуществом у беременных женщин с угрозой прерывания, а также для поддержки лютеиновой фазы в программах оплодотворения *in vitro*. Капсулы с микронизированным прогестероном являются удобной лекарственной формой для интравагинального применения.

С целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания и для профилактики привычных выкидышей рекомендуется ежедневное интравагинальное применение Утрожестана по 2–3 капсулы в сутки на протяжении 12 недель. В дальнейшем риск прерывания беременности из-за неполноценности желтого тела снижается, т. к. функция выработки прогестерона переходит к плаценте. Однако наш опыт свидетельствует, что длительный прием Утрожестана вплоть до 28–30 недель беременности значительно снижает риск позднего выкидыша и преждевременных родов, что, по-видимому, связано в том числе и с токолитическими эффектами Утрожестана [61].

Показаниями для интравагинального применения Утрожестана, кроме невынашивания беременности, являются также бесплодие, связанное с недостаточностью желтого тела, и необходимость поддержки лютеиновой фазы при выполнении вспомогательных репродуктивных технологий. С целью восполнения дефицита прогестерона в спонтанном или индуцированном менструальном цикле Утрожестан назначают по 2–3 капсулы в сутки в 2 приема, начиная с 17 дня цикла в течение 10 дней. В случае задержки менструации или при наступлении беременности прием препарата следует возобновить. При использовании Утрожестана в циклах ЭКО его вводят в удвоенной дозе, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина до 12 недель беременности.

Независимо от способа введения, микронизированный прогестерон не обладает антигонадотропной активностью и не подавляет продукцию прогестерона яичниками, также не имеет ребаунд-эффекта при отмене. Важным свойством препарата является отсутствие отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, свертывание крови, артериальное давление и массу тела; в отличие от препаратов синтетических прогестинов не способствует развитию депрессии и в отличие от масляного раствора прогестерона (инъекционная форма) отлично переносится.

Перечисленные выше свойства натурального прогестерона Утрожестана обуславливают его эффективность и безопасность не только у беременных с эндокринными факторами, но и у беременных с тромбофилией, эндотелиопатией, свойственных АФС и гипергомоцистеинемии.

«Полезные» особенности Утрожестана как натурального прогестерона у беременных с наследственными и приобретенными тромбофилиями:

1. Отсутствие побочных метаболических влияний на систему гемостаза.
2. Отсутствие побочных эффектов на функцию печени.

3. Отсутствие негативного эффекта на углеводный и липидный обмен.
4. Антицитокиновый эффект (снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-1, TNF α).
5. Отсутствие негативного влияния на половую дифференцировку плода.
6. Физиологическая регуляция уровня андрогенов (антиандрогенный эффект).
7. Токолитический эффект.
8. Отсутствие ребаунд-эффекта.
9. Положительный нейротропный эффект.

Как уже указывалось, в последние годы были открыты новые механизмы токолитического эффекта натурального прогестерона с участием его естественных метаболитов – 5 β -прегнанола и 5 β -прегнандиола. И потому Утрожестан применяется как токолитический препарат наряду с классическими токолитами – бета-миметиками. Это позволяет значительно снизить как дозу бета-миметиков, так и продолжительность их применения, а соответственно уменьшить побочные эффекты (повышение артериального давления, учащение ЧСС и другие, связанные с активацией симпатической нервной системы), что крайне важно у пациенток с тромбофилией, а также при наличии экстрагенитальных заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, системная красная волчанка и пр.).

Согласно нашему опыту, одновременное применение Утрожестана с НМГ, витаминами группы В, антиоксидантами и полиненасыщенными жирными кислотами вплоть до 28–30 недель беременности у пациенток с комбинированными формами тромбофилии, в том числе у женщин с эндокринными нарушениями, позволяет существенно повысить эффективность профилактики повторных репродуктивных потерь, гестоза, отслойки плаценты. При этом отмечается протективный эффект Утрожестана в ранние сроки беременности и токолитический – в поздние, благодаря чему нам удается избежать назначения бета-миметиков и связанных с ними побочных эффектов, что является решающим фактором выбора натурального прогестерона Утрожестана в качестве гормональной терапии выбора у пациенток как с АФС и гипергомоцистеинемией, так и с другими формами тромбофилии [61].

Подводя итог вышеизложенному, считаем целесообразным особо отметить, что в условиях эндотелиопатии и тромбофилии наиболее эффективная профилактика акушерских осложнений, согласно нашему опыту, возможна при условии начала терапии еще на этапе прегравидарной подготовки.

Витамины, микроэлементы и антиоксиданты

Наши данные свидетельствуют о повышении риска развития гестозов, синдрома потери плода, ПОНРП и ВТЭ при наличии как генетических, так и приобретенных форм тромбофилии (АФС, гипергомоцистеинемия). Причиной тому является «оксидативный стресс», эндотелиальная дисфункция и хроническое состояние гиперкоагуляции.

Адекватное обеспечение микронутриентами необходимо еще в период предгравидарной подготовки для профилактики эндотелиальной дисфункции. Оно способствует формированию нормального антиоксидантного ре-

зерва организма, профилактике/коррекции микронутриентного дефицита. На сегодняшний день на рынке присутствует достаточное количество качественных и безопасных поливитаминных комплексов для беременных и кормящих женщин.

Дотация витаминов и минералов должна проводиться в течение всего периода беременности. В группах риска по развитию гипергомоцистеинемии необходим дополнительный постоянный прием витаминов группы В и фолиевой кислоты.

Благодаря витамину В возникло само понятие «витамин» – в 1912 г. польский ученый Казимир Функ выделил из рисовых отрубей вещество, названное им витамином и отнесенное впоследствии именно к группе В. Витамины группы В получили свое собирательное название потому, что в природных продуктах всегда существуют вместе. Совместно витамины группы В решают свою главную функцию – участие в тканевом дыхании и выработке энергии.

По принятой в России номенклатуре к витаминам группы В относят: тиамин (В₁), рибофлавин (В₂), пиридоксин (В₆), кобаламин (В₁₂), ниацин (РР), фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту и биотин. Витамины этой группы выполняют в организме функцию коферментов или простетических групп ферментов и в этом качестве участвуют в важнейших метаболических процессах: энергетическом обмене (витамины В₁ и В₂), биосинтезе и превращениях аминокислот (витамины В₆ и В₁₂), жирных кислот (пантотеновая кислота), пуриновых и пиримидиновых оснований (фолиевая кислота). Соответственно, недостаток в рационе этих компонентов питания приводит к нарушениям во всех системах организма.

Дефицит витаминов группы В широко распространен, что связано с основным их источником – ростками и оболочкой семян злаковых культур, паточкой, которые удаляются в процессе очистки продуктов питания и выбрасываются на корм скоту. Так, из полезного неочищенного риса получается «пустой» полированный рис, а из ценной пшеницы – белая мука, в которой отсутствуют многие необходимые организму вещества (если в 1 грамме пшеничных зерен содержится 3,5 микрограмма тиамина (витамина В₁), то в пшеничной муке его всего лишь 0,8 микрограмма).

К сожалению, дефицит этих витаминов в России повсеместен и по витаминам В₁, В₂, В₆, фолиевой кислоте обнаруживается у 40–60% россиян, что может показаться странным, т.к. основным пищевым источником витаминов группы В (за исключением витамина В₁₂) являются зерновые культуры. Причина наблюдаемого дефицита состоит в том, что на пути от поля до готовых продуктов теряется до 90% витаминов. Дефицит витаминов группы В могут усугублять потребление сахара и кондитерских изделий, алкоголя, некоторых лекарств, большие физические нагрузки, недостаток в пище других витаминов и минералов.

Витамины группы В – жизненно важные соединения, участвующие во всех клеточных процессах. Они относятся к группе водорастворимых витаминов, поэтому их одновременный прием с некоторым количеством воды обеспечивает наилучшее усвоение и более эффективную работу.

Тиамин (витамин В1) – входит в состав коферментов ряда ферментов, играющих важную роль в углеводном и энергетическом обмене, особенно в нервных и мышечных тканях. Недостаток тиамина приводит к развитию синдромов бери-бери (специфический полиневрит) и Вернике (полиневрический психоз). Даже незначительный дефицит витамина В1 приводит к усталости, головной боли, бессоннице, потере аппетита, сердцебиению, одышке при движении. При длительной хронической недостаточности возникают мышечная слабость и неуверенность в ногах, болезненность икроножных мышц при надавливании, неприятные ощущения в мышцах рук и ног.

Суточная потребность в тиамене взрослого человека составляет 1,3–2,6 мг (потребность для женщин – 1,1–1,5 мг). Источники: свинина, говядина, птица, брокколи, яичные желтки, рыба, соя, крупы.

Рибофлавин (витамин В2), как антиоксидант, способствует репарации эпителия и слизистой. Участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, обмена жиров, белков и углеводов, а также в поддержании нормальной зрительной функции.

Содержится прежде в молоке и молочных продуктах, мясе, рыбе, птице, отрубях и темно-зеленых листовых овощах и салатах. В отличие от тиамина (витамина В1) рибофлавин устойчив к нагреванию и воздействию кислот, но чувствителен к свету. Если бутылка с молоком простоит три с половиной часа на свету, в ней разрушается до 70% молекул рибофлавина. При пастеризации и конденсации молока также теряется много витамина В2.

Суточная потребность в витамине В2 взрослого человека составляет 1,5–3 мг.

Пиридоксин (витамин В6) повышает умственную и физическую работоспособность, регулирует уровень глюкозы в крови, нормализует работу щитовидной железы, надпочечников и половых желез, улучшает обмен веществ в нервной ткани.

Суточная потребность в пиридоксине взрослого человека составляет 1,5–3 мг. Источники: яйца, рыба, шпинат, морковь, мясо, курица, грецкие орехи.

Цианкобаламин (витамин В12) обладает иммуномодулирующим, противоаллергическим, антиатеросклеротическим действиями, оказывает благоприятное влияние на функции печени, нервной системы, активизирует процессы свертывания крови, обмен углеводов и липидов. Витамин В12 может накапливаться в печени. Недостаток витамина В12 вызывает злокачественную анемию и дегенеративные изменения нервной ткани.

Суточная потребность взрослого человека в витамине В12–3 мкг. Источники: говяжья и телячья печень, мясо крабов.

Ниацин (витамин В3, никотиновая кислота, витамин РР) участвует в образовании ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, обмен липидов и углеводов, оказывает сосудорасширяющее действие и снижает содержание атерогенных липидов в крови, регулирует функции щитовидной железы и надпочечников, а также оптимизирует баланс возбуждения и торможения в ЦНС. Ниацин необходим для синтеза NAD (никотинамид-адениндинуклеотида).

Суточная потребность – 15–20 мг. Источники: говядина, свинина, рыба, молоко, сыр, картофель, помидоры.

Фолиевая кислота (витамин В9) необходима для нормального течения процессов роста, развития и пролиферации тканей, в частности, для кроветворения и эмбриогенеза. Фолиевая кислота активно участвует в процессе обмена гомоцистеина и метионина. Она же стимулирует выработку соляной кислоты в желудке. Повышает умственную и физическую работоспособность. Суточная потребность – 200–400 мкг.

Пантотеновая кислота (витамин В5) нормализует липидный состав крови, улучшает метаболизм в тканях миокарда, регулирует функции надпочечников и половых желез, участвует в построении кофермента А – универсального акцептора и переносчика ацильных групп, который задействован во всех химических реакциях в клетке.

Суточная потребность – 10–15 мг.

Биотин (витамин В5) участвует в качестве кофермента в функционировании ферментов карбоксилаз, катализирующих реакций метаболизма глюкозы и биосинтеза жирных кислот. Потребность в биотине почти полностью удовлетворяется за счет его синтеза кишечной микрофлорой, но при дисбактериозе следует принимать его дополнительно.

Суточная потребность – 200–400 мкг.

Холин (витамин В4) входит в состав важнейшего нейромедиатора ацетилхолина и является основной структурной частью лецитина. Обладает выраженным липотропным действием, предотвращает образование желчных камней, восстанавливает структуру нервной ткани, нормализует сон. Холин участвует в синтезе аминокислоты глицина.

Суточная потребность – 250–600 мг.

Инозитол действует как антидепрессант, участвует в обменных процессах нервной ткани, нормализует сон, оказывает дерматотропное действие.

Суточная норма не установлена.

ПАБК (парааминобензойная кислота, витамин Н1) участвует в процессе усвоения белка, продукции эритроцитов, является фактором роста для некоторых микроорганизмов, которые синтезируют из нее фолиевую кислоту.

Таблица 71.

Витамины	Суточная потребность
В1 (тиамин)	1,5 мг
В2 (рибофлавин)	1,7 мг
В3 (ниацин)	20 мг
В5 (пантотеновая кислота)	10 мг
В6 (пиридоксин)	2 мг
В9 (фолиевая кислота)	0,4 мг
В12 (цианкобаламин)	6 мкг

Женский организм в разные периоды жизни нуждается в достаточном поступлении витаминов группы В. К примеру, женщинам ежедневно требуется около 1,2 миллиграмма витамина В2. Во время беременности и кормления грудью – 2 и более миллиграммов.

В растительной пище содержится достаточное количество витаминов группы В. Витамин В9 (фолиевая кислота) в наибольшем количестве содержится в овощах с зелеными листьями, бобах, горошке, фруктах, апельсиновом соке, авокадо, арахисе, а также в зернах злаковых. Однако в некоторых странах, например США, большинство изделий из зерен злаковых (хлеб, мука, крупы, макароны и т.п.) дополнительно обогащаются (фортифицируются) фолиевой кислотой, так чтобы в организм человека дополнительно поступало не менее 100 мкг фолиевой кислоты. Мясо, жирная рыба, зерна злаковых, пивные дрожжи, соя, бананы, арахис, авокадо и арбуз богаты витамином В6 (пиридоксин). Продукты животного происхождения: мясо, молоко и изделия из него, яйца, рыба богаты витамином В12 (цианкобаламином).

Нормальное течение беременности невозможно при дефиците в организме женщины витаминов В2 (рибофлавина) и В9. Так, недостаток рибофлавина вызывает нарушение обмена веществ на уровне ядер клеток развивающегося плода. При этом замедляется его рост и происходит дегенерация нервных тканей, повышается угроза развития самопроизвольного аборта. Дефицит фолиевой кислоты может обусловить как потерю плода, так и развитие других серьезных акушерских осложнений и образование у плода врожденных пороков (spina bifida, анэнцефалия). Витамины группы В (В6, В2 и фолиевая кислота) неразрывно связаны с обменом гомоцистеина. Их дефицит может вызвать повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови и развитию одной из форм тромбофилии – гипергомоцистеинемии. При этом дефицит витаминов может как приводить к развитию приобретенной гипергомоцистеинемии, так и усугублять имеющуюся наследственную форму (мутация MTHFR C677T и др.). Основным патогенетическим аспектом гипергомоцистеинемии является развитие эндотелиальной дисфункции вследствие «оксидативного стресса». Фолиевая кислота влияет на синтез эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота (NO). Фолиевая кислота повышает синтез оксида азота, а ее дефицит приводит к снижению синтеза NO и повышенному образованию токсичных для эндотелия свободно радикальных форм кислорода, запускающих «оксидативный стресс», и развитию эндотелиальной дисфункции. Именно эти процессы лежат в основе развития таких грозных осложнений беременности как гестозы, невынашивание, отслойка плаценты и др. Ситуация еще больше усугубляется при наличии у пациентки других форм тромбофилии, прежде всего АФС, который сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией.

По последним данным, уровень гомоцистеина, наряду с титром АФА, является важным прогностическим фактором развития атеросклероза у пациентов с АФС [Ames 62]. Таким образом, пациентки с АФС нуждаются в фолиевой кислоте и витаминах группы В не только во время беременности и в период лактации, но, возможно, и в постоянном приеме этих препаратов для профилак-

тики эндотелиальной дисфункции, раннего развития атеросклероза и атеротромбоза.

Метионин-синтаза переводит гомоцистеин в метионин, используя в качестве донора метильной группы 5-метилтетрагидрофолат и метилкобаламин, коферментную форму цианкобаламина (витамина В12) в качестве катализатора. Для функционирования ферментной системы также необходима система удаления продукта для поддержания максимальной эффективности. Важным продуктом реакции, катализируемой МС, является тетрагидрофолат, активная форма фолиевой кислоты. Тетрагидрофолат, реагируя с серином, приводит к формированию глицина и 5,10-метилентетрагидрофолата. Эта реакция катализируется В6-зависимой серин-глицин-гидроксиметилтрансферазой (СГГМТ). 5,10-метилентетрагидрофолат превращается в дальнейшем в 5-метилтетрагидрофолат под влиянием В2-зависимого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) с участием НАДФ(Н) в качестве субстрата.

Дефицит витаминов В6 и В12 также может явиться причиной развития стойкой анемии, в том числе, и во время беременности, особенно, у женщин с гипергомоцистеинемией.

Но и избыточное поступление в организм женщины некоторых витаминов группы В является нежелательным. Так, при избыточном поступлении в организм пиридоксина возможно повреждение, в том числе и необратимое, нервных окончаний с появлением таких симптомов, как нарушение чувствительности, силы в конечностях, неустойчивая походка (периферическая полинейропатия). Избыток фолиевой кислоты может приводить к вздутию живота (метеоризму), чувству тяжести после еды, тошноте, снижению аппетита, неприятному вкусу во рту.

Таким образом, для профилактики осложнений беременности и дефектов развития плода мы рекомендуем назначение витаминных комплексов для беременных, содержащих витамины группы В, фолиевой кислоты, как до зачатия, так и в течение всей беременности (400 мкг/сут) и всего периода лактации (260–280 мкг/сут). При гипергомоцистеинемии, гомозиготной форме мутации МТНФР С677Т дозу фолиевой кислоты необходимо увеличить до 4 мг/сут.

Одним из основных макроэлементов в организме человека является *магний*.

Магний, как и другие элементы, в организме не синтезируется, а поступает с пищей. Магний служит обязательным кофактором для более трехсот ферментов, регулирующих различные функции организма. Магний играет ведущую роль в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, участвует в обмене белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул. В частности, от наличия достаточного количества магния в организме зависят нормальное функционирование рибосом и связывание с ними информационной РНК – ключевого механизма биосинтеза белка. Кроме того, магний принимает участие в обмене фосфора, синтезе АТФ, регуляции гликолиза, построении костной ткани и т.д.

Особо важна роль магния в процессах мембранного транспорта, где он является естественным антагонистом кальция. Магний способствует торможению

нию сократительной активности гладкой и поперечной мускулатуры за счет расслабления отдельных клеток (миоцитов) путем блокады кальцийзависимого взаимодействия сократительных белков. Помимо этого, магний служит естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе и снижает чувствительность организма к внешним воздействиям.

Потребность женщин репродуктивного возраста в магнии – 280 мг/сут. В кишечнике абсорбируется 30% поступившего магния. Усиливает всасывание магния витамин В6.

Клинически дефицит магния проявляется множеством симптомов и синдромов:

- склонность к тромбообразованию и нарушениям сердечного ритма, вплоть до фатальных, повышение общего и периферического сосудистого сопротивления,
- увеличение уровня холестерина в крови и ускорение развития атеросклероза, синдром хронической усталости,
- головные боли,
- снижение умственной работоспособности,
- утомляемость,
- бессонница, депрессия, ухудшение иммунного ответа,
- возможны судороги скелетных мышц, мышц кишечника, бронхоспазм,
- повышение сократимости матки,
- усугубление остеопороза, размягчение зубной эмали,
- стимулируется образование оксалатных камней в почках.

Особое место занимают комбинированные препараты, содержащие магний и витамин В6, в акушерской практике. Гипомагниемия при беременности обусловлена, как уже упоминавшейся потребностью в этом элементе, необходимым для обеспечения полноценного роста и развития плода, так и повышенным выделением магния почками. Особенно актуальна данная проблема в третьем триместре беременности. Наиболее низкие значения концентрации магния в крови беременных женщин выявляются при поздних гестозах, в частности, при эклампсии. Важным фактором, усугубляющим гипомагниемия и соответственно клиническое течение патологических состояний, патогенетически тесно связанных с дефицитом магния в организме, является наличие в анамнезе гипертонической болезни. Не менее значима роль дефицита магния в невынашивании беременности. В этих условиях происходит патологическая активация кальцийзависимых контрактильных реакций в миометрии и возрастает угроза прерывания беременности, особенно во втором-третьем триместрах. Кроме того, гипомагниемия способствует развитию повышенной возбудимости ЦНС, что провоцирует центральные механизмы спастической реакции матки. При сопутствующей гипертонической болезни нарушается кровоснабжение плаценты и фетоплацентарного комплекса, повышается содержание в крови вазоконстрикторных факторов (ренин, ангиотензин II, простагландины Р, серотонин), что усугубляет риск невынашивания беременности. Следует помнить, что магний является физиологическим регулятором продукции альдос-

терона. Недостаточность магния ведет к увеличению секреции альдостерона, задержке жидкости в организме и развитию отеков.

Продemonстрирована высокая эффективность комбинированных препаратов, прежде всего в лечении невынашивания беременности во втором и третьем триместрах. Комбинированные препараты, содержащие магний и витамин B6, оказались весьма эффективны не только в лечении, но и в профилактике невынашивания беременности, поздних гестозов, в частности, эклампсии. При длительном профилактическом приеме (начиная с 14–16-й недели беременности вплоть до родов) действие комбинированных препаратов, очевидно, связано не только со спазмолитическими свойствами, но и с благоприятным влиянием на психоэмоциональное состояние женщины, ослабляя негативные последствия различных стрессовых воздействий, а также, нормализуя гормональный баланс, прежде всего, устраняя прогестероновую недостаточность.

Магне В6 – это наиболее эффективная комбинированная лекарственная форма магния. Одна таблетка содержит 48 мг лактата магния и 5 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина B6), облегчающего усвоение магния.

Терапия Магне В6 используется в акушерской практике при осложненном течении беременности (угроза прерывания, замедление развития плода и др.) и помогает нормализации течения беременности, в том числе и у беременных с метаболическим синдромом и гипергомоцистеинемией.

Метаболические эффекты Магне В6:

1. Устранение магниевых дефицита.
2. Уменьшение периферического сопротивления сосудов.
3. Уменьшение судорожной активности мышц.
4. Снижение агрегации тромбоцитов.
5. Нормализация липидного обмена.

Недостаток микронутриентов, оксидативный стресс, АФС, гипергомоцистеинемия приводят к эндотелиальной дисфункции и истощению антиоксидантной защиты организма. Дополнительная терапия при подготовке к беременности включает назначение полиненасыщенных жирных кислот (омега-3).

Омега-3 – натуральная пищевая добавка, содержащая полиненасыщенные жирные кислоты. В состав препарата входят концентрат рыбьего жира – 1000 мг. В 3-х капсулах содержится эйкозапентаеновая кислота – 570 мг, декозагексаеновая кислота – 350 мг. *Фармакологическое действие:*

- входит в состав мембран клеток серого вещества мозга и сетчатки глаза, обеспечивает нервную передачу между нейронами мозга;
- улучшает усвоение кальция и магния клетками, обеспечивая транспорт этих минералов через мембраны;
- снижает уровень холестерина и триглицеридов в крови;
- при оптимальном сочетании с омега-6-маслом примулы вечерней (соотношение 1 к 4) обеспечивает адекватный синтез простагландинов, снижает уровень тромбоксанов, что приводит к понижению агрегации тромбоцитов и уменьшению вязкости крови, а также тормозит действие циклооксигеназы, что снижает уровень лейкотриенов, вызывающих воспалительные и аллергические реакции;

- обладает онкопротекторным действием, особенно при гинекологических заболеваниях.

Препарат применяется по 2–3 капсулы в день во время еды на прекоцепционном этапе. Berger A. и соавт. (1992) показали, что количество ненасыщенных связей в составе АФА может иметь большое значение при взаимодействии антител с мишенями [63]. В экспериментальных исследованиях были показаны иммуносупрессивные свойства омега-3 полиненасыщенных кислот: при их применении наблюдалось улучшение клинической картины АФС, достоверное снижение частоты потерь плода, уменьшение титра АФА. Помимо влияния на гуморальный ответ была выявлена модулирующая активность омега-3 в отношении клеточного иммунного ответа: снижение активации Т-клеток под влиянием АФА [64]. Таким образом, применение омега-3 приводит к улучшению клинических и лабораторных параметров АФС и является перспективным методом лечения в составе комплексной терапии.

Гидроксихлорохин

Аминохинолиновые (противомалярийные) препараты могут быть эффективны для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС. Гидроксихлорохин (плаквенил) обладает противовоспалительной, иммуносупрессивной активностью, ингибирует свободнорадикальные процессы и обладает антитромбоцитарными свойствами. Гидроксихлорохин ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и ристоцетином, снижает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, снижает уровень триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛОНП, маркеров воспаления (IL-6, свободных рецепторов CD8 и IL2) [65, 66]. Антитромботический эффект гидроксихлорохина был доказан и в экспериментах на животных: при применении препарата у мышей с индуцированным АФС наблюдалось увеличение времени, необходимого для образования тромба, и уменьшение размера тромба [67]. В исследованиях *in vitro* было показано, что гидроксихлорохин по дозозависимому механизму ингибирует экспрессию маркеров активации тромбоцитов GPIIb/IIIa (CD41a) и GPIIb (CD61), индуцированную АФА и субоптимальными дозами пептидного агониста тромбиновых рецепторов [68]. Таким образом, гидроксихлорохин блокирует основные механизмы активации и агрегации тромбоцитов.

Появились данные о безопасности применения гидроксихлорохина у беременных с СКВ [69]. У 8 пациенток, продолжающих принимать гидроксихлорохин во время беременности для профилактики обострения СКВ, наблюдалось 9 случаев рождения живых детей без врожденных аномалий развития. Отсутствие тератогенного эффекта было подтверждено и в других более крупных исследованиях [70, 71].

Согласно недавнему проспективному исследованию при сравнении пациенток с СКВ, не принимавших во время беременности гидроксихлорохин (n=163), продолжающих принимать гидроксихлорохин (n=56) и прекративших прием препарата (в период от 3 месяцев до второго триместра беременности, n=38), частота синдрома потери плода, преждевременных родов и анома-

лий плода в группах статистически достоверно не отличалась, однако у пациенток, прекративших прием гидроксихлорохина, чаще наблюдались обострения СКВ, чаще развивалась протеинурия и тромбоцитопения, требовались большие дозы глюкокортикоидов [72]. Авторы свидетельствуют об отсутствии неблагоприятных эффектов гидроксихлорохина у плода и рекомендуют не прерывать лечение во время беременности при активном течении с СКВ в связи с возможным риском обострения заболевания. По данным последнего систематического обзора 8 исследований по применению гидроксихлорохина во время беременности у пациенток с СКВ и ревматоидным артритом, препарат является безопасным для плода [73].

Помимо антитромбоцитарного эффекта гидроксихлорохина, описаны его гиполипидемические эффекты. Это свойство особенно важно в связи с повышенным риском развития атеросклероза у пациентов с СКВ и АФС. Кроме того, весьма привлекательным может оказаться свойство гидроксихлорохина нивелировать неблагоприятное влияние глюкокортикоидов на метаболические процессы.

Гиполипидемические свойства гидроксихлорохина могут оказывать благоприятный эффект с точки зрения профилактики атеросклероза, атеротромбоза и тромбоэмболических осложнений, т. е. с точки зрения долгосрочного прогноза и у пациентов с СКВ [74, 75].

Гидроксихлорохин рекомендуется назначать в качестве базисной противовоспалительной терапии при ревматоидном артрите и пациентам с СКВ при наличии кожных проявлений, поражении суставов и конституциональных нарушениях (слабость, снижение массы тела, лихорадка, анорексия). Его применение предотвращает развитие обострений СКВ. Однако гидроксихлорохин обладает рядом серьезных побочных эффектов: со стороны опорно-двигательной и нервной систем (миопатия или нейромиопатия, приводящие к миастении и атрофии проксимальных групп мышц, сенсорные нарушения, снижение сухожильных рефлексов, мышечная слабость, головная боль, головокружение, нервозность, психоз, судороги), со стороны органов чувств (шум в ушах, тугоухость, фотофобия, нарушение остроты зрения, нарушение аккомодации, отек и помутнение роговицы, скотомы, при длительном применении больших доз – ретинопатия, атрофия зрительного нерва). Перед началом и во время терапии необходимо проводить не реже 1 раза в 6 месяцев офтальмологическое обследование. При возникновении неблагоприятных реакций со стороны зрения препарат следует немедленно отменить. Во время терапии рекомендуется контролировать состояние мышечной системы (сухожильных рефлексов). При выявлении отклонений от нормы препарат отменяют. Со стороны сердечно-сосудистой системы возможно развитие АВ-блокады, снижение сократимости миокарда, гипертрофии миокарда, миокардиодистрофии. Возможны также осложнения со стороны системы кроветворения: нейтропения, апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Поэтому во время терапии рекомендуется периодический контроль клеточного состава крови. К серьезным побочным эффектам относятся также возможные гепатотоксические эффекты и по-

бочные эффекты со стороны кожных покровов (алопеция, фотосенсибилизация, сыпь, в т. ч. буллезная и генерализованная, пустулезная и т. д.).

Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. При беременности препарат должен применяться только по показаниям (СКВ, ревматоидный артрит), когда польза для матери превышает возможный риск для плода. При необходимости в дальнейшем применении препарата следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания (препарат может вызывать у плода или младенца повреждения ЦНС, ретинальное кровотечение и патологическую пигментацию сетчатки; обладает ототоксическим эффектом).

Плазмаферез

В мировой практике плазмаферез у пациентов с АФС используется только для лечения катастрофических форм, в том числе и сопровождающегося HELLP-синдромом и резистентного к другим видам терапии [76]. При этом в основном используется непрерывно-проточный плазмаферез. В нашей стране показания к применению плазмафереза и плазмофильтрации значительно расширены и широко используется прерывистый режим плазмафереза. Показания к проведению плазмафереза и плазмофильтрации в акушерско-гинекологической практике, предлагаемые Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН [77], включают следующие состояния:

- Ранние и поздние гестозы.
- Резус-сенсибилизация.
- Вирусоносительство.
- АФС.
- Заболевания почек, печени, артериальная гипертензия и др. экстрагени- тальная патология.
- Эндогенные интоксикации (послеродовый пельвиоперитонит, эндомет- рит, сальпингоофорит, септические состояния).

Возможный механизм работы этого метода при АФС – удаление аутоанти- тел, цитокинов и др. медиаторов, что нарушает взаимодействие между ФЛ-проте- иновыми комплексами и эндотелиальными клетками. Вероятно, эти эффекты объясняют успешное применение плазмафереза при катастрофическом АФС.

Дополнительно плазмаферез влияет на эритроциты и макрофаги, иммуно- компетентные клетки, повышая их функциональную активность, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови.

Противопоказаниями к применению плазмафереза являются выраженные органические изменения сердечно-сосудистой системы, анемия (гематокрит ниже 30%), гипопротеинемия (общий белок ниже 55 г/л), гипокоагуляция, иммуноде- фицитные состояния, а также отсутствие венозного доступа, флебит, аллергичес- кие реакции на антикоагулянты, коллоидные и белковые препараты.

Осложнения различной степени выраженности при проведении плазмафе- реза встречаются в 28% случаев. Осложнения включают:

- сердечно-сосудистые и дыхательные нарушения: коллапс, сердечная не- достаточность, инфаркт, тяжелая аритмия, бронхоспазм, отек легких, воздуш- ная эмболия;

- цитратную интоксикацию;
- непереносимость инфузионных средств (самое часто встречающееся осложнение): от гипертермии и озноба до анафилактического шока;
- инфекционные осложнения (в 2,5% случаев);
- электролитные нарушения: гипокалиемию, гипокальциемию, и, как следствие, судорожный синдром, сердечную аритмию, тетанию.
- анемию и симптомы стенокардии;
- тромбоз магистральных сосудов, тромбирование иглы, тромбофлебит, склерозирование кубитальных вен.

Анализ 140000 лечебных процедур плазмафереза в США, Франции, Англии и Канаде показал, что частота смертельных исходов непосредственно от плазмафереза составляет 3 на 10000 сеансов. Проведение процедур требует обязательного присутствия врача и медицинской сестры, прошедших специальную подготовку по использованию эфферентных методов терапии.

Применение плазмафереза и плазмофильтрации для терапии невынашивания при АФС на сегодня не имеет достаточного обоснования с учетом соотношения стоимости и эффекта метода, доступности процедуры, частоты осложнений. В качестве терапии выбора плазмаферез может использоваться лишь у пациентов с катастрофическим АФС в рамках комбинированной терапии совместно с глюкокортикоидами и антикоагулянтами. Возможными показаниями к применению плазмафереза являются тяжелые жизнеугрожающие проявления при СКВ, резистентные к другим терапевтическим методам: тяжелое поражение почек, выраженная психоневрологическая симптоматика, катастрофический АФС в рамках СКВ, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [78].

9.4.2. Принципы профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС

Нами разработана тактика ведения пациенток с тромбофилией и АФС во время беременности. Если ранее антикоагулянты использовались только для профилактики и лечения венозного тромбоэмболизма, то в настоящее время благодаря изучению роли тромбофилий и АФС не только в патогенезе венозных тромбозов, но и широкого круга других заболеваний и патологических состояний, НМГ применяется в акушерстве с целью профилактики типично акушерских осложнений – привычного невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода, тяжелого гестоза и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток с АФС и/или генетическими формами тромбофилии. При этом одновременно осуществляется профилактика венозного тромбоэмболизма. В настоящее время значительно расширились взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии, что связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта. Таким образом, патогенетически оправданным является начало антитромботической терапии еще на этапе подготовки к беременности для обеспечения нормальных процессов имплантации эмбриона, инвазии тро-

фобласта и плацентации, что предопределяет дальнейшее нормальное течение беременности. Это предотвращает развитие таких тяжелых акушерских осложнений, как гестозы, ВУЗРП, ПОНРП, которые клинически проявляются во II–III триместрах беременности, а фактически закладываются на ранних сроках. Профилактика тромбоэмболических и акушерских осложнений у пациенток с АФС и генетическими формами тромбофилии заключается в предгравидарной подготовке с применением фолиевой кислоты (от 400 мкг/сут до 4 мг/сут при гипергомоцистеинемии и/или мутации MTHFR C677C), аспирина в низких дозах (75–81 мг/сут), натурального прогестерона, витаминов группы В, антиоксидантов (омега-3 полиненасыщенных жирных кислот), НМГ при повышенных маркерах тромбофилии. В дальнейшем во время беременности мы применяем натуральный прогестерон по показаниям вплоть до 28–30 недели беременности, аспирин в низких дозах во II и до середины III триместра, Магне-В6, поливитамины и НМГ на протяжении всего периода гестации под контролем D-димера и как минимум в течение 10 дней после родов (табл. 72). Мы имеем опыт ведения более 1000 пациенток с генетическими тромбофилиями и АФС, у которых мы с успехом применяли данную тактику. Ее эффективность, по нашим данным, достигает 90% у пациенток с СПП, 96% у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе (гестоз, ВУЗРП). Рецидива ВТЭ при беременности не было отмечено ни в одном случае.

Таблица 72. Рекомендации по профилактике тромбоэмболических и акушерских осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС

Фертильный цикл	I триместр	II–III триместры	Послеродовой период
Аспирин (75–81 мг) Витамины группы В Фолиевая кислота (400 мкг/сут – 4 мг/сут при гипергомоцистеинемии, мутации MTHFR C677T, НМГ при повышенных маркерах тромбофилии (D-димер, ТАТ, F1+2)* Омега-3 Натуральный прогестерон Гирудотерапия +/-	НМГ под контролем D-димера Фолиевая кислота Натуральный прогестерон Поливитамины для беременных	НМГ под контролем D-димера** Аспирин (75–81мг) (до 38 недели) Фолиевая кислота Натуральный прогестерон (до 28–30 недели) Поливитамины для беременных Магне В6 (с 12–14 недели)	НМГ не менее 10 дней после родов Переход на варфарин по показаниям Мультивитамины для беременных и кормящих матерей

* Для профилактики остеопороза одновременно с НМГ рекомендуется назначать препараты кальция (в дозе 1500 мг в день).

** НМГ отменяется за 24 часа до кесарева сечения или с началом родовой деятельности и возобновляется через 6–8 часов после родоразрешения.

Однако в мире однозначных рекомендаций по ведению пациенток с АФС во время беременности до сих пор не разработано. Это прежде всего относится к

пациенткам с бессимптомной циркуляцией АФА без предшествующих акушерских и тромбоэмболических осложнений. Одни авторы придерживаются активной тактики ведения беременности с применением гепарина и аспирина, другие же больше склоняются в пользу динамического наблюдения за пациентками и назначению аспирина в низких дозах. Во многом разногласия связаны с тем, что влияние различных подклассов антифосфолипидных антител и их титров на исходы беременности еще мало изучено, при этом предсказать развитие осложнений беременности бывает крайне трудно, а риск противотромботической терапии во время беременности у данной группы пациенток может таить в себе большую угрозу, чем пользу.

Так, антитела к подгруппам фосфолипидов (в частности, анти- $\beta 2$ -GPI и антител к аннексину V) играют большую роль в патогенезе репродуктивных потерь, чем наличие ВА или антикардиолипинов [79]. Остается спорным вопрос о тактике ведения пациенток при отсутствии антител к подгруппам фосфолипидов и с низким титром антикардиолипинов (<20 GPL). То же относится и к пациенткам с низким титром АФА IgG и высоким титром АФА IgM, которые не проникают через плаценту, и, вероятно, оказывают не столь значительное влияние на течение беременности. С одной стороны, было показано, что худшие исходы беременности наблюдались при высоких по сравнению со средними уровнями АФА даже при проведении терапии [80]. В то же время при анализе факторов неблагоприятных исходов беременности у пациенток АФА не было выявлено влияние низких и средних титров антикардиолипинов [81].

В таких случаях мы рекомендуем индивидуально оценивать факторы риска акушерских и тромбоэмболических осложнений. У данной группы пациенток мы считаем необходимым определение генетических форм тромбофилии. Терапия в полном объеме показана пациенткам с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе даже при низком титре АФА на момент обследования, при наличии генетических форм тромбофилии, при наличии дополнительных факторов риска тромбозов (метаболический синдром, возраст старше 35 лет, заболевания, протекающие с хроническим ДВС-синдромом, например, сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, хронические инфекции и т. д.). При наличии дополнительных факторов риска, с нашей точки зрения, активная тактика является обязательной.

9.4.3. Тактика ведения пациенток с АФС при планировании ЭКО

АФС является одной из наиболее частых причин бесплодия, поэтому в клинической практике такие пациентки часто прибегают к помощи искусственных методов зачатия. Кроме того, в связи с неблагоприятным влиянием АФА на процессы имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, АФС является важнейшей причиной неудач ЭКО, что нередко требует повторных попыток искусственного оплодотворения. По нашим данным, АФА выявляются у 35% пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе, при общей частоте тромбофилий (генетические + приобретенные), у таких больных превышает 80% [82].

Следует помнить о том, что при стимуляции овуляции уровень эстрадиола в плазме крови увеличивается в 10–20 раз, это может приводить к развитию тромбоэмболических осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС. При индукции овуляции у пациенток с АФС, постоянно принимающих варфарин, необходимо перейти на гепарин за 2 недели до индукции, за 12–24 ч до забора яйцеклетки отменить гепарин и возобновить его прием через 6–8 ч после забора.

При подготовке пациенток с тромбофилиями к ЭКО мы придерживаемся следующей тактики. Подготовка к беременности начинается в фертильном цикле с учетом выявленных дефектов в системе гемостаза. До наступления беременности мы применяли гирудотерапию (до 12 сеансов). Состав секрета медицинской пиявки уникален; на сегодня известно более 60 его компонентов, главным из которых является гирудин. Пиявка обладает рядом преимуществ перед лекарственными препаратами:

- является натуральным средством
- обладает сбалансированным антиагрегантным, тромболитическим, антикоагулянтным эффектом
- улучшает микроциркуляцию и лимфоотток
- обладает рефлекторным воздействием
- в отличие от антикоагулянтных препаратов не вызывает кровотечений.

Одновременно под контролем маркеров тромбофилии (D-димер, ТАТ) назначался НМГ, фолиевая кислота до 5 мг/сут и витамины группы В при гипергомоцистеинемии и мутации MTHFR C677T, антиоксиданты (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), низкие дозы аспирина. Задача патогенетически обоснованной комплексной терапии на этапах подготовки к беременности – синхронизация процессов фибринообразования и фибринолиза, играющих огромное значение в период имплантации эмбриона и инвазии трофобласта, и борьба с целым рядом неблагоприятных эффектов АФА на процессы имплантации. В результате проведенной терапии беременность самопроизвольно наступила у 69% пациенток с ранними преэмбрионическими потерями и неудачами ЭКО в анамнезе (n=77). На фоне массивной гормонотерапии в рамках программы ЭКО наблюдается пораженная гиперкоагуляция и высокие концентрации маркеров тромбофилии. У пациенток с трубным бесплодием, отсутствием обеих маточных труб и другими абсолютными показаниями к ЭКО (n=24) мы придерживались следующей тактики:

Начало лечения за 3–4 недели до ЭКО с применением НМГ в составе комплексной терапии, подбор которой осуществлялся с учетом выявленных дефектов гемостаза;

Продолжение антикоагулянтной терапии на фоне гормональной нагрузки в процессе программы ЭКО;

Контроль эффективности и корректировка дозы антикоагулянтной терапии при помощи маркеров тромбофилии (ТАТ, D-димер, F1+2, РКФМ) каждые 2 недели, по показаниям – повторное определение уровня гомоцистеина и функции протеина С;

Продолжение антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде.

Во время беременности угроза прерывания в I триместре наблюдалась у 33% пациенток, во II половине – у 8%, преждевременные роды – в 4% случаев, гестозы легкой степени – в 16%, ВЗРП I степени – в 8%. Достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($n=150$) выявлены только по частоте гестозов и угроз прерывания беременности в I триместре. Во всех случаях беременность закончилась рождением живого ребенка. Тромбоэмболических осложнений не было отмечено ни в одном случае.

Таким образом, патогенетически обоснованная профилактика начиная с фертильного цикла, позволила не только добиться наступления беременности, но и предотвратить акушерские осложнения у пациенток с тромбофилией, а также тромбоэмболические осложнения на фоне гормональной перегрузки в рамках программы ЭКО.

9.5. Терапевтическая тактика при бессимптомной циркуляции АФА

Спорным вопросом остается тактика пациентов с лабораторными признаками АФА без клинических проявлений заболевания. Четкие рекомендации по ведению таких пациентов на сегодняшний день отсутствуют. Лечение при бессимптомной циркуляции АФА не является обязательным, однако следует помнить о том, что риск развития клинических проявлений заболевания у пациентов с только лабораторными признаками АФС в течение последующих 3 лет составляет 40%. У таких пациентов важно определить дополнительные факторы риска тромбозов, как приобретенные (ожирение, сахарный диабет, курение, применение оральных контрацептивов), так и генетические (тромбофилии). Генетические формы тромбофилии являются важным прогностическим фактором развития тромбоэмболических осложнений при бессимптомной циркуляции АФА. По данным Forastiero R. и соавт. (2001), клинические проявления АФА чаще развиваются у пациентов с одновременным наличием генетических аномалий гемостаза (мутаций FV Leiden, протромбина, MTHFR, PAI-1) [83]. Важную роль в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС играет борьба с корригируемыми факторами риска. В условиях хронического состояния гиперкоагуляции, связанного с АФС, любой дополнительный стимул может стать причиной декомпенсации и развития клинической картины тромбозов. Однако эффективность устранения корригируемых факторов риска для профилактики прогрессирования АФС на настоящий момент не определена.

В связи с высоким риском акушерских и тромбоэмболических осложнений во время беременности у пациенток с циркуляцией АФА мы рекомендуем придерживаться активной тактики. Оценить состояние системы гемостаза, риск развития тромбоэмболических и акушерских осложнений и определиться с терапевтической тактикой еще до наступления беременности помогает определение маркеров тромбофилии (D-димер, F1+2, ТАТ). В прекоцепционный пе-

риод назначаются низкие дозы аспирина, фолиевая кислота, витамины группы В, омега-3, натуральный прогестерон, НМГ при повышенных маркерах тромбофилии. Далее в течение всей беременности необходимо продолжить терапию. Базовыми препаратами во время беременности являются аспирин в низких дозах (75–81 мг/сут) и НМГ. По нашему мнению, наиболее информативным с точки зрения прогноза и коррекции дозы НМГ во время беременности является определение молекулярных маркеров тромбофилии. Антикоагулянтную профилактику продолжают в течение как минимум 10 дней после родов. В дальнейшем для профилактики осложнений АФС может быть эффективным длительное применение низких доз аспирина (75 мг/сут). Так, по данным Erkan D. и соавт. (2001), при наблюдении в течение 8 лет за женщинами с акушерскими осложнениями в анамнезе тромбоэмболические осложнения развились у 10% женщин, принимавших низкие дозы аспирина, и в 59% случаев при отсутствии профилактики [84]. Следует помнить о том, что оральные контрацептивы у пациенток с АФС категорически противопоказаны.

9.6. Терапия при патологии клапанов сердца при АФС

Патология клапанов сердца у пациентов с АФС, по разным данным, выявляется с частотой от 35–50% [85] до 82% [86], при этом клинически значимые нарушения, требующие оперативного вмешательства, развиваются у 5% пациентов. По данным Neshet G. и соавт. (1997), аномалии клапанов выявляются в 36% при первичном АФС, в 48% при вторичном АФС на фоне СКВ и в 35% при СКВ без признаков АФС [87]. Все пациенты с поражением клапанов при АФС входят в группу высокого риска по артериальным тромбоэмболическим осложнениям. У пациентов с АФС отмечается высокая летальность после операций на сердце (20%), а также в отдаленном периоде вследствие необходимости повторных операций и тромбоэмболических осложнений [88].

Наиболее часто наблюдается утолщение створок клапанов с формированием недостаточности или стеноза клапана. В 60% случаев поражаются створки митрального клапана, в 30% одновременно с митральным поражается и аортальный клапан, а в 8% – трикуспидальный клапан. Повышенные титры антикардиолипидов коррелируют с более высокой частотой поражения клапанов сердца. В качестве основного механизма патогенеза рассматривается отложение на поверхности створок клапанов комплексов из антител и компонентов компонента. При гистопатологическом исследовании в створках клапанов выявляются отложения фибрина, сосудистая пролиферация, фиброз и кальциноз.

Тактика ведения пациентов с АФС и патологией клапанов сердца представляет значительные трудности и окончательно не разработана. Патогенетически обоснованным является применение антикоагулянтов и антиагрегантов, что особенно важно для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Тем не менее, антикоагулянтная терапия, вероятно, не способствуют обратному развитию клапанных поражений. По данным исследования Espinola-Zavaleta N. и соавт. (1999), при повторном проведении чреспищеводной

ЭхоКГ через год после первого обследования при терапии аспирином (100 мг/сут) и/или варфарином (МНО>3,0) в течение периода наблюдения у 13 пациентов с первичным АФС состояние клапанов осталось прежним у 46% больных, а у 54% наблюдалось прогрессирование клапанных поражений [89]. Тем не менее, были описаны казуистические случаи уменьшения регургитации и вегетаций при интенсивной терапии варфарином [90, 91].

В настоящий момент не существует ни одного систематического исследования об эффективности иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии при поражении клапанов сердца при АФС. Существуют данные об эффективности преднизолона (40–60 мг/сут) при остром развитии сердечной недостаточности у пациентов с митральной регургитацией и утолщением створок клапана. Терапия приводила к улучшению функций клапана за счет уменьшения регургитации и толщины створок клапана [92]. В то же время, по другим данным, терапия глюкокортикоидами при поражении клапанов не эффективна [85]. Возможно, применение глюкокортикоидов целесообразно при потенциально обратимых поражениях клапанов при их остром развитии, сопровождающихся нарушением гемодинамики. Имеются данные, что глюкокортикоиды способствуют исчезновению вегетаций, однако их применение может приводить к значительной рубцовой деформации и дисфункции клапана [85].

При отсутствии клинических проявлений у пациентов с аномалии клапанов сердца при АФС рекомендуется постоянный прием аспирина для профилактики артериальных тромбоэмболий. У пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе рекомендуется длительная терапия варфарином или НМГ (табл. 73).

9.7. Терапевтическая тактика пациентов с АФС и легочной гипертензией

Впервые связь между циркуляцией АФА и развитием легочной гипертензии была обнаружена в 1983 году Asherson R. и соавт. [147]. Клинические проявления легочной гипертензии развиваются у 1,8% пациентов с вторичным АФС на фоне СКВ и у 3,5% пациентов с первичным АФС [93]. В то же время при более тщательном обследовании с применением чреспищеводной ЭхоКГ легочная гипертензия была выявлена у 16% больных с СКВ [92]. При хронической легочной гипертензии циркуляция АФА обнаруживается примерно у 10–50% пациентов [68].

Основным механизмом развития легочной гипертензии при АФС является хроническая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Кроме того, описаны такие патогенетические факторы, как активация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов легких под действием АФА. АФА активируют эндотелиальные клетки, стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6), протромботических факторов (PAI-1, фактор активации тромбоцитов PAF), эндотелина 1, мощнейшего вазоконстриктора и стимулятора пролиферации мышечных клеток сосудов.

Таблица 73. Рекомендации по ведению больных с поражением сердца и легких при АФС

Заболевание	Частота при первичном АФС	Частота при вторичном АФС	Тактика ведения
Поражения клапанов	35–50%	35–50%	При бессимптомном течении – аспирин 75 мг/сут пожизненно При тромбозомболических осложнениях варфарин (МНО2,0–3,0) или НМГ длительно При остро развившейся сердечной недостаточности, потенциально обратимом поражении клапанов возможно применение глюкокортикоидов
Внутрисердечный тромб	Частота не определена		Оптимальная тактика неизвестна. Варфарин (МНО>3) и/или оперативное вмешательство
Диастолическая дисфункция левого желудочка	Не определена	23–32%	Оптимальная терапия неизвестна
Хроническая легочная гипертензия	1–3%	4% клинически выраженная, 16% по данным чреспищеводной ЭхоКГ	Варфарин (МНО 2,0–3,0) Установка кава-фильтра при рецидивирующих ТЭЛА Оксигенотерапия, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, дигоксин. Эпопростенол, бозентан при легочной гипертензии III-IV функционального класса

Терапия у пациентов с хронической легочной гипертензией и АФС должна включать пожизненный прием антикоагулянтов для профилактики рецидивирующих тромбозов. При клинически явных рецидивах тромбозов на фоне адекватной терапии варфарином возможна установка кава-фильтра.

Широко применяются при легочной гипертензии блокаторы кальциевых каналов, обладающие вазодилатирующими свойствами, оксигенотерапия, диуретики, дигоксин. Обычно для достижения клинического эффекта блокаторы кальциевых каналов требуется применять в дозах, в 5–10 раз превышающих дозы, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Препаратами нового поколения для лечения легочной гипертензии являются аналоги простагличина. *Эпопростенол* позволяет увеличить сердечный выброс, повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить выживаемость при хронической легочной гипертензии [94]. Недостатками препарата является необходимость ежедневного внутривенного введения через постоянный катетер, необходимость периодической оценки состояния гемодинамики при помощи инвазивных методов с целью контроля эффективности и профилактики передозировки препарата, его высокая стоимость. В процессе лечения необходим подбор дозы в зависимости от переносимости и эффективности эпопростенола. Возможно формирование толерантности к препарату, что требует

увеличения его дозы. При прекращении приема препарата возможен эффект отмены с резким ухудшением состояния. Эпопростенол одобрен FDA для терапии у пациентов с хронической легочной гипертензией III-IV функционального класса.

Проводились рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по применению и других аналогов простаглицлина у пациентов с хронической легочной гипертензией: трепростенила (простаноид для подкожного применения) [95], берапроста (простаноид для перорального применения) [96], илопроста (ингаляционный простаноид) [97]. Через 12 недель терапии проводилась оценка функционального класса сердечной недостаточности, переносимости физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой, параметров гемодинамики. В результате была показана умеренная эффективность препаратов, а эффект от терапии сохранялся в течение 18 месяцев в группе трепростенила и в течение года в группе берапроста. Пока ни один из этих препаратов не был одобрен FDA и не нашел широкого применения.

Недавно FDA одобрила применение антагониста рецептора эндотелина бозентана для лечения пациентов с хронической легочной гипертензией III-IV функционального класса [98].

К сожалению, летальность у пациентов с хронической легочной гипертензией и АФС продолжает оставаться высокой. Однако описаны случаи выживаемости у таких пациентов в течение более 20 лет [99].

9.8. Терапия при тромбоцитопении у пациентов с АФС

Тромбоцитопения выявляется примерно у 20–40% пациентов с АФС [100]. В большинстве случаев у пациентов с АФС наблюдается умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов не менее $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$), не требующая специального лечения, однако в 10% случаев тромбоцитопения достигает критических значений ($<50 \times 10^9/\text{л}$) и расценивается как тяжелая. Очень важно помнить о том, что тромбоцитопения не предупреждает развитие тромбозов при АФС. Так, даже при тяжелой тромбоцитопении у пациентов с АФС геморрагические осложнения развиваются лишь в 6% случаев, а тромбоэмболические – в 9% случаев [100].

При количестве тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ режимы антикоагулянтной терапии менять не следует. При тромбоцитопении менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в связи с риском кровотечений рекомендуется уменьшить дозу варфарина и начать терапию глюкокортикоидами ($0,5\text{--}1\text{ мг/кг/сут}$). Однако длительная ремиссия при терапии стероидами наступает лишь примерно в 15% (так же как и у пациентов с иммунной тромбоцитопенией без циркуляции АФА) [101]. Одним из возможных методов терапии тромбоцитопении у пациентов с АФС является применение ВВИГ. Назначение ВВИГ в дозе $0,4\text{ мг/кг/сут}$ в течение 5 дней или 1 мг/кг/сут в течение 2 дней подряд позволяет значительно уменьшить выраженность тромбоцитопении и остановить прогрессирующее снижение уровня тромбоци-

тов, в том числе и при тромбоцитопении у пациенток с АФС во время беременности. К сожалению, эффект ВВИГ часто не сохраняется на длительное время, что требует повторного введения препарата. В связи с риском осложнений терапии ВВИГ, в том числе и вследствие возможной передачи вирусных инфекций, препарат должен применяться в случае неэффективности глюкокортикоидов.

При резистентности к терапии глюкокортикоидами и ВВИГ эффективным методом лечения является спленэктомия, которая позволяет добиться устойчивого эффекта более чем у 70% пациентов. Однако оперативное вмешательство у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией на фоне АФС само по себе представляет высокий риск в отношении развития как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Тактика при геморрагических осложнениях у пациентов с тромбоцитопенией четко не определена. Наиболее обоснованным является применение глюкокортикоидов и свежезамороженной плазмы.

Кроме того, теоретически обоснованным при тромбоцитопении, сопровождающей АФС, является применение целого ряда других препаратов, способных подавить активность тромбоцитов. Так, при применении варфарина снижается образование тромбина – мощного активатора тромбоцитов и, следовательно, потребление тромбоцитов. Низкие дозы аспирина снижают способность тромбоцитов к агрегации и могут быть эффективны при тромбоцитопении, обусловленной наличием антител к тромбоцитарному гликопротеину IIb/IIIa, активирующих агрегацию [102]. Агрегация тромбоцитов снижается также под действием гидроксихлорохина. Наконец, даназол, антигонадотропный препарат со слабой андрогенной активностью, показал свою эффективность в лечении рефрактерной тромбоцитопении [150]. Даназол модулирует экспрессию Fc-рецепторов на поверхности макрофагов и препятствует опсонизации и захвату тромбоцитов макрофагами. Следует помнить о том, что даназол усиливает антикоагулянтный эффект варфарина.

9.9. Терапия при сложных клинических ситуациях у пациентов с АФС

Несмотря на большой интерес к проблеме АФС и огромное число исследований, посвященных патофизиологическим механизмам АФС, о лечении АФС до сих пор известно недостаточно. На сегодняшний день имеется немного проспективных и совсем мало рандомизированных исследований, посвященных АФС, поэтому лечение АФС во многом проводится эмпирически. Клиницисты часто сталкиваются с ситуациями, научно-обоснованных решений, которых разработано не было.

Наибольшие трудности вызывает ведение пациентов с рецидивирующими тромбозами при адекватной антикоагуляции, терапия некоторых нетромботических проявлений АФС, ведение пациентов с АФС при необходимости оперативного вмешательства.

Клинические ситуации, при которых возникают трудности ведения пациентов с АФС:

- 1) Рецидивирующие тромбозы на фоне адекватной антикоагулянтной терапии варфарином ($MNO > 3$);
- 2) Длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС, у которых тромбоз развился на фоне дополнительных временных факторов риска тромбоза или у пациентов со стабильным течением заболевания после первого эпизода тромбоза;
- 3) Ведение пациентов с когнитивными аномалиями, не связанными с инсультом;
- 4) Лечение кожных проявлений;
- 5) Ведение пациентов с ВА и гипопротромбинемией;
- 6) Антикоагулянтная терапия у пациентов при необходимости оперативного вмешательства (вопрос подробно рассмотрен в главе, посвященной КАФС, в разделе профилактика).

9.9.1. Рецидивирующие тромбозы на фоне адекватной антикоагулянтной терапии

Ранее большинство экспертов рекомендовали добиваться более высоких значений MNO (3,0–4,0) при применении варфарина у пациентов с ВТЭ и АФС по сравнению со стандартными значениями MNO (2,0–3,0), которые следует поддерживать для профилактики рецидивов ВТЭ у больных при отсутствии АФА. Эти рекомендации основывались на 2 ретроспективных исследованиях Khamashta M. и соавт. (1995) [6] и Rosove M. и соавт. (1992) [7], в которых было показано, что при обычной интенсивности антикоагуляции частота рецидивов тромбозов в течение года составляет 20%, тогда как при более интенсивном уровне антикоагуляции – 5%. Однако последние проспективные рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что частота рецидивов тромбозов при поддержании MNO на уровне 2,0–3,0 составляет 1,5%, что соответствует таковой у пациентов без АФА [8, 9]. Кроме того, при более высокой интенсивности антикоагуляции значительно повышается риск геморрагических осложнений. Таким образом, согласно последним рекомендациям у пациентов с АФС следует поддерживать MNO на уровне 2,0–3,0 [11].

Однако единое мнение по данному вопросу отсутствует до сих пор. Так, у некоторых пациентов рецидивы тромбозов развиваются даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Такая клиническая ситуация представляет большие трудности для дальнейшего ведения таких больных.

Частота резистентности к стандартным дозам варфарина у пациентов с АФС достигает 50–65% и может быть связана с целым рядом факторов: лекарственным взаимодействием, наличием дополнительных факторов риска тромбозов, как приобретенных (курение, применение эстроген-содержащих препаратов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, избыточный вес), так и наследственных (генетические формы тромбофилии, гипергомоцистеинемия). Таким образом, важную роль в профилактике рецидивов тромбозов у пациентов с АФС является изменение образа жизни (рациональное питание, снижение массы тела, отказ от курения), контроль артериального давления, отказ от применения

оральных контрацептивов. Важное значение имеет определение содержания гомоцистеина в плазме крови, уровень которого можно очень эффективно контролировать с помощью таких простых, дешевых, безопасных и эффективных методов, как применение фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Кроме того, у пациентов с АФА нередко отмечаются резкие колебания значений МНО, что является фактором риска как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений.

Особого внимания требуют пациенты, получающие несколько препаратов одновременно. Например, азатиоприн снижает эффективность варфарина вследствие индукции синтеза печеночных ферментов.

Одним из возможных подходов к решению проблемы резистентности к варфарину является добавление низких доз аспирина (81–325 мг/сут) к варфарину (МНО=3,0–4,0) или использование более высоких доз варфарина (МНО 4,0–5,0) с или без одновременного применения аспирина. Эффективность такого подхода для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, резистентных к проводимой до этого терапии варфарином, не известна, однако при более интенсивном уровне антикоагуляции (более высоких значениях МНО), да еще и при параллельном назначении аспирина значительно возрастает риск геморрагических осложнений.

Более предпочтительным при неэффективности варфарина является переход на гепарин, желательно НМГ. Такой подход является патогенетически обоснованным и не связан с высоким риском геморрагических осложнений [103].

При неэффективности варфарина возможно также дополнительное назначение гидроксихлорохина. При применении данного препарата было показано уменьшение риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКВ [104]. Кроме того, на животных моделях было показано уменьшение титра АФА при использовании гидроксихлорохина [67].

Еще одним альтернативным подходом является применением ВВИГ. Этот препарат показал свою эффективность у беременных пациенток при слабом ответе на терапию гепарином и аспирином [52] и у пациентов с КАФС. Одним из механизмов действия препарата является снижение синтеза и увеличения катаболизма АФА. Обычно ВВИГ применяется в дозе 0,4 мг/кг в течение 2–5 дней.

При неэффективности варфарина возможно назначение плазмафереза. Предполагается, что данный метод позволяет удалить из кровотока АФА. Эффективность плазмафереза была показана у пациентов с КАФС. Обычно удаляется по 2–3 л плазмы 3 раза в неделю.

Вопрос о применении кортикостероидов является спорным. С одной стороны, при КАФС кортикостероиды одновременно с антикоагулянтами, ВВИГ и плазмаферезом являются терапией выбора. С другой стороны, кортикостероиды сами по себе не предотвращают развитие тромбозов [2]. Таким образом, при неэффективности терапии варфарином предпочтение следует отдавать другим методам терапии.

Циклофосфамид является мощным иммуносупрессивным препаратом. Применение циклофосфамида коротким курсом после плазмафереза или терапии ВВИГ уменьшает продукцию вновь образующихся АФА [105].

Таким образом, из-за отсутствия на настоящий момент более эффективных методов лечения, применение глюкокортикоидов и циклофосфида может быть показано у пациентов с тяжелым течением АФС при развитии жизнеугрожающих ситуаций.

У пациентов с АФС и рецидивирующими тромбоэмболиями, несмотря на антикоагулянтную терапию, может быть рекомендовано установление кава-фильтра. При этом особое внимание следует уделить подбору более эффективной схемы антикоагулянтной терапии, т. к. сам по себе кава-фильтр, естественно, не предотвращает тромбообразование.

В последнее время все больше обсуждаются эндотелиопротективные и противовоспалительные свойства статинов. Одним из эффектов статинов является предотвращение активации эндотелиальных клеток под влиянием анти- β_2 -GPI [106]. Кроме того, холестеринснижающие препараты особенно актуальны у пациентов с АФС, которые в большей степени по сравнению с общей популяцией подвержены развитию атеросклероза. Способны ли статины предотвращать рецидивы тромбозов, пока неизвестно. Однако данный вопрос интенсивно изучается.

Предстоит также изучение эффективности и безопасности новых антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов у пациентов с АФС (клопидогрела, дипиридамила, гирудина, перорального ингибитора тромбина ксимелагатрана).

Согласно нашим данным, у большинства пациенток с тромбоэмболическими осложнениями одновременно выявляются АФА и генетические формы тромбофилии, что представляет собой наиболее неблагоприятное сочетание в отношении развития тромбозов и акушерских осложнений. Наличие генетических аномалий гемостаза значительно усугубляет состояние хронической гиперкоагуляции, обусловленное АФА, и может являться одной из основных причин неэффективности традиционной терапии. В такой ситуации из перечисленных альтернативных методов при неэффективности терапии варфарином препаратом выбора должен быть НМГ.

Возможные подходы к ведению пациентов при неэффективности стандартной терапии варфарином для вторичной профилактики тромбозов суммированы в табл. 74.

Таблица 74. Тактика ведения пациентов с АФС при неэффективности стандартной терапии варфарином

Препараты неэффективны-сти варфарина	1) Резистентность к варфарину — генетические факторы — взаимодействие с другими лекарственными препаратами 2) Резкое колебание МНО, необходимость контроля ЛДНО 3) Дополнительные факторы риска тромбозов — курение, ожирение, аутоиммунные заболевания, прием ораль-ных контрацептивов, гиперхолестеринемия, артериальная гипер-тензия — генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden, му-тация протромбина G20210A, генетическая полиморфизмы PAI-1, C66A, дефицит протеинов C, S и др.) 4) Генетически обусловленная (мутация MTHFR C67T) или приобретенная гиперомоцисте-мия	
	Препараты	Комментарии
Возможные методы тера-пии при неэффектив-ности варфарина	Возросшие дозы варфарина (МНО 4,0-5,0)	Эффективность для профилак-тики тромбозов не доказана, повышенные риска кровотечений
	Варфарин (МНО – 3,0–4,0 или ЛДНО – 4,0–5,0) + низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)	Препарат выбора, особенно при сочетании АФС с генети-ческой тромбофилией
	Замена варфарина на НМГ	0,4 мг/кг/сут 2–5 дней
	Внутривенный иммуноглобу-лин*	
	Глюкокортикоиды*	Хороший эффект при терапии КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состоя-ниях
	Плазмаферез*	Хороший эффект при терапии КАФС
	Циклофосфамид*	Сильный иммунодепрессив-ный эффект при КАФС. Возмо-жно применение при жизнеугро-жающих состояниях
	Установка кава-фильтра + антикоагулянтная терапия	Показана при рецидивирую-щих венозных тромбозах, не поддающихся антикоагулянтной терапии
	Статины* антикоагулянтная терапия	Эндотелиопротективные, про-тивовоспалительные свойства. Активно изучается

Возможные методы терапии при неэффективности варфарина	Препараты	Комментарии
	Высокие дозы варфарина (МНО 4,0–5,0)	Эффективность для профилактики тромбозов не доказана, повышение риска кровотечений
	Варфарин (МНО = 3,0–4,0 или МНО = 4,0–5,0) + низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)	
	Замена варфарина на НМГ	Препарат выбора, особенно при сочетании АФС с генетическими тромбофилиями
	Внутривенный иммуноглобулин*	0,4 мг/кг/сут 2–5 дней
	Гидроксихлорохин*	
	Глюкокортикоиды*	Хороший эффект при терапии КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях.
	Плазмаферез*	Хороший эффект при терапии КАФС.
	Циклофосфамид*	Сильный иммунодепрессант. Отсутствие положительного эффекта при КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях.
	Установка кава-фильтра + антикоагулянтная терапия	Показана при рецидивирующих венозных тромбозах, несмотря на антикоагулянтную терапию
	Статины+ антикоагулянтная терапия	Эндотелиопротективные, противовоспалительные свойства. Активно изучаются.
Вторичная профилактика тромбозов у пациентов с АФС.	1) Длительное применение варфарина (МНО 2,0–3,0) 2) Регулярный контроль МНО раз в месяц и чаще при резких колебаниях МНО; при резких колебаниях МНО эффективность контроля варфаринотерапии повышается при определении маркеров тромбофилии (D-димер, ТАТ, F1+2) 2) Изменение образа жизни (отказ от курения, снижение веса, рациональное питание) 3) Контроль АД, уровня холестерина 4) Оральные контрацептивы и ЗГТ абсолютно противопоказаны! 5) Фолиевая кислота и витамины группы В при гипергомоцистемии.	

* – В сочетании в варфарином (МНО=3,0–4,0).

9.9.2. Определение длительности антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики ВТЭ у пациентов с АФС

Хорошо известно, что у пациентов с АФС риск рецидива тромбозов превышает таковой в общей популяции. Так, после отмены варфарина у больных с циркуляцией АФА тромбозы развиваются в 2 раза чаще, чем у пациентов без АФС [2].

Спорным остается вопрос о длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС и тромбоэмболическими осложнениями, развившимися на фоне дополнительных временных факторов риска тромбозов (травма, оперативное вмешательство) и у пациентов со стабильным течением заболевания на фоне терапии варфарином после эпизода тромбоза в течение 1 года и более.

У таких пациентов возможными подходами является переход на более безопасную терапию низкими дозами аспирина при стабильном течении заболевания при применении варфарина в течение 1 года. При снижении титров АФА возможна также полная отмена варфарина (при этом в качестве переходного этапа при прекращении приема варфарина рекомендуется гепаринотерапия) (табл. 75).

Таблица 75. Тактика ведения пациентов со стабильным течением АФС на фоне применения варфарина

Тактика	Возможные показания, комментарии
Отмена варфарина или переход на низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Стабильное течение АФС в течение 1 года и более после эпизода тромбоза на фоне терапии варфарином, при тромбозе, связанном с временными факторами риска (операция, травма) 2) Низкий уровень АФА, ВА отсутствует 3) Отсутствие других факторов риска тромбозов (как генетических, так и приобретенных) 4) Отсутствие сопутствующих заболеваний 5) При артериальном тромбозе в анамнезе предпочтение следует отдавать переходу на аспирин 6) В течение нескольких дней при отмене варфарина необходимо назначение гепарина

При определении дальнейшей тактики необходимо индивидуально у каждого пациента оценить риск тромбозов: наличие дополнительных факторов риска тромбозов, возраст, сопутствующие заболевания, концентрация АФА, локализация тромбоза. Так, предсказать локализацию тромбоза (в венозном или артериальном русле) у пациентов с циркуляцией АФА при отсутствии тромбоэмболических осложнений в анамнезе невозможно. В то же время, если у пациента наблюдался тромбоэмболический эпизод в анамнезе, то можно с определенной долей уверенности утверждать, что «венозный тромбоз следует за венозным, а артериальный тромбоз за артериальным». Так как антитромбоцитарная терапия большую роль играет в профилактике артериальных тромбозов, нежели венозных, у пациентов с артериальными тромбозами предпочтительно перейти с варфарина на гепарин, нежели просто отменить варфарин.

Для дальнейшего изучения вопроса о длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС крайне необходимы проспективные исследования.

9.9.3. Ведение пациентов с когнитивными аномалиями, не связанными с инсультом

Нередко у пациентов с АФС отмечается развитие нарушений когнитивных функций: ухудшение памяти, нарушение концентрации внимания и др. Патологические механизмы данного явления не до конца ясны. Когнитивные аномалии при АФС могут быть связаны как с тромбозом сосудов головного мозга (ишемические повреждения), так и с непосредственным влиянием АФА на нейроны, при этом на МРТ патологические изменения могут не выявляться.

Согласно рекомендациям Asherson R. et al. (2002), при отсутствии ишемических очагов на МРТ показано применение низких доз аспирина, а при их наличии – терапия варфарином [2].

Хотя применение глюкокортикоидов при АФС считается неэффективным, есть данные о регрессировании деменции и хореи при применении преднизолона, аспирина и гидроксихлорохина [107]. Поэтому предполагается, что глюкокортикоиды могут оказывать положительное влияние при нарушении когнитивных функций нетромботического генеза.

Данные о положительном влиянии гепарина у этой группы пациентов отсутствуют. В недавнем исследовании Cuadrado M. и соавт. (2003) применение НМГ в течение 2 недель у пациентов с хроническими головными болями и АФС не привело к достоверному снижению интенсивности болей и улучшению качества жизни по сравнению с плацебо [108]. Однако в дальнейшем представляется целесообразным изучение эффектов длительного применения НМГ у таких пациентов.

9.9.4. Терапия при кожных проявлениях АФС

Наиболее частыми кожными проявлениями АФС является сетчатое ливедо и кожные язвы. При кожных язвах выявляется обширный некроз кожи, обусловленный тромбозами микроциркуляторного русла при отсутствии васкулита.

При небольших кожных поражениях показали свою эффективность аспирин и дипиридамол. При рецидивирующих кожных поражениях, резистентных к антиромбоцитарной терапии, рекомендуется начать прием варфарина или НМГ.

До сих пор не найдено эффективного метода борьбы с незаживающими кожными язвами у пациентов с АФС. Усиленные режимы варфарина ($MNO > 3$) оказываются эффективными далеко не у всех пациентов. Эффективность НМГ и ВВИГ у таких пациентов не доказана. Применение глюкокортикоидов и других иммуносупрессивных препаратов (циклоsporин) может быть эффективно только у пациентов с сопутствующим васкулитом, подтвержденным гистологически. При обширных кожных дефектах при отсутствии эффективности других методов терапии возможна пересадка аутологичной кожи. Описан случай успешного применения тканевого активатора плазминогена у пациента с инфарктами кожи при резистентности к высоким дозам антикоагулянтов [109]. Однако понятно, что для

окончательного определения тактики ведения таких пациентов необходимы дальнейшие исследования.

При распространенном некрозе кожи и/или гангрене пальцев требуется интенсивная терапия гепарином. В случае ее неэффективности, возможно применение илопроста и/или плазмафереза, а также тромболитической терапии (тканевого активатора плазминогена) [2]. При использовании плазмафереза одновременно возможно назначение глюкокортикоидов и/или циклофосфамида для предотвращения ребаунд-эффекта.

Важно помнить о том, что обширные кожные некрозы и гангрена пальцев рассматриваются как большие тромботические эпизоды и требуют длительного применения варфарина (МНО 2,0–3,0).

Проблемой остается и ведение пациентов с АФС и сетчатым ливедо. Ни один из методов, предлагаемых для терапии клинических проявлений АФС, не показал свою эффективность при этом виде кожного поражения. Ливедо может появляться и увеличиваться в размерах несмотря на антикоагулянтную и антиагрегантную терапию [2]. Прогностическое значение ливедо и его ассоциация с другими проявлениями АФС уже давно привлекает внимание специалистов в этой области. Сетчатое ливедо встречается в рамках симптома Снеддона, которой помимо кожных проявлений включает рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов (ишемические инсульты) и артериальную гипертензию. Кроме того, имеются и данные об ассоциации ливедо при АФС с венозными тромбозами. Так, недавно было показано, что сетчатое ливедо является предиктором развития рецидивирующих тромбозов и поражений клапанов сердца [110]. Таким образом, пациенты с сетчатым ливедо требуют повышенного внимания, более тщательного обследования и, возможно, более интенсивной антикоагулянтной терапии. По возможности у пациентов с сетчатым ливедо имеет смысл оценить состояние клапанов сердца при помощи ЭхоКГ, назначить МРТ головного мозга для выявления бессимптомной ишемии, оценить функцию почек, тщательно контролировать артериальное давление. При выявлении патологии в процессе обследования назначение варфарина (МНО 2,0–3,0) является обязательным.

9.9.5. Ведение пациентов с ВА и гипопротромбинемией

Синдром ВА-гипопротромбинемия встречается достаточно редко, однако требует повышенного внимания в связи с высоким риском кровотечений (особенно при оперативных вмешательствах, родах). Этот феномен обусловлен образованием антител к протромбину. Хотя антитела к протромбину выявляются у 67–74% пациентов с СКВ и ВА, геморрагические осложнения развиваются лишь в единичных случаях при некомпенсируемом клиренсе комплекса антитело–протромбин. У таких пациентов наблюдается значительное увеличение протромбинового времени и АЧТВ и снижение концентрации протромбина (значительное увеличение протромбинового времени выявляется при уровне протромбина менее 30%).

Препаратом выбора у пациентов с ВА-гипопротромбинемией являются глюкокортикоиды. Считается, что они препятствуют клиренсу комплексов протромбин-антипротромбин. В случае неэффективности глюкокортикоидов возможно применение азатиоприна.

Тщательный контроль протромбинового времени необходим у пациентов, подвергающихся оперативному вмешательству. Следует помнить о том, что увеличение протромбинового времени у пациентов с АФС может отражать не истинное снижение концентрации протромбина, а быть связано с феноменом ВА. Поэтому при значительном удлинении протромбинового времени необходимо определять концентрацию протромбина в плазме крови.

Пациенты с ВА-гипопротромбинемией входят в группу повышенного риска не только кровотечений, но и тромбоэмболических осложнений. Хотя применение варфарина и гепарина у пациентов с ВА и гипопротромбинемией при тромбоэмболических осложнениях сопряжено с повышенным риском кровотечений, в то же время является обязательным. У беременных пациенток с ВА и гипопротромбинемией показана эффективность аспирина [111].

9.10. Течение и прогноз антифосфолипидного синдрома

Ряд исследований, посвященных проблеме АФС, позволяют нам сделать выводы о течении первичного и вторичного АФС, его прогнозе и влиянии терапии на течение и исходы патологического процесса.

Развитие тромбоэмболических осложнений, деменции, надпочечниковой недостаточности, поражение клапанов сердца, развитие легочной гипертензии и вовлечение почек позволяет говорить об АФС как о тяжелом синдроме с мультиорганным поражением.

При анализе течения СКВ у 1000 пациентов в течение 10 лет было показано, что в первые 5 лет главной причиной смерти у этих пациентов является обострение основного заболевания и инфекционные осложнения (28,9%), а в последующие 5 лет – тромбоэмболические осложнения (26,1%) [112]. Влияние на прогноз заболевания оказывают также и дополнительные факторы риска тромбозов, в том числе и генетически обусловленные. Так, недавно была доказана роль мутаций FV Leiden и протромбина в развитии венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКВ и вторичным АФС [113]. Таким образом, одним из важнейших факторов, определяющих исход у пациентов с СКВ и АФС являются тромбоэмболические осложнения. Пациенты с СКВ входят в группу высокого риска в отношении развития тромбоэмболических осложнений, причем риск этот значительно выше у пациентов с ВА и антикардиолипинами, т. е. при наличии маркеров АФС. Большой риск венозных тромбозов наблюдался при наличии ВА по сравнению с циркуляцией антикардиолипинов. Так, при наблюдении за пациентами с СКВ в течение 20 лет венозные тромбозы наблюдались у 34% при результатах теста на ВА (dRVVT) более 37 секунд, причем частота этого осложнения при увеличении времени в тесте dRVVT колебалась от 21 до 63%. При циркуляции антикардиолипинов частота тромбозов составила от 11% при низком титре и до 53% при высоком титре антител

(в среднем – 34%) [114]. Результаты недавнего метаанализа свидетельствуют об увеличении риска тромбозов у пациентов с СКВ в 2 раза при циркуляции антикардиолипинов и в 6 раз у пациентов с СКВ и ВА [115].

Прогноз у пациентов с СКВ и АФС хуже, по сравнению с пациентами с СКВ и без АФС. Установлено, что ВА является одним из факторов, уменьшающих выживаемость у больных с СКВ [116].

Характерными симптомами АФС являются венозные и артериальные тромбозы, тромбоцитопения, анемия, сетчатое ливедо, кожные язвы, легочная гипертензия, поперечная миелит. Наоборот, лимфопения не является характерной для АФС, и при ее появлении следует заподозрить СКВ.

При анализе 62 пациентов с СКВ было показано, что симптомы АФС могут быть как первым проявлением СКВ, развиться после появления признаков СКВ, а также наблюдаться одновременно с симптомами СКВ. В среднем АФС проявляется в течение одного года после установления диагноза СКВ. Критерии, достаточные для установления диагноза АФС и СКВ, устанавливаются в течение 0,2–3,9 лет. При вторичном АФС в 40% случаев тромбозы развиваются в течение первого года заболевания. Оклюзия церебральных сосудов в большинстве случаев относится к более поздним проявлениям.

Нередко симптомы СКВ присоединяются к «первичному» АФС. Возникновение АФС происходит с частотой $9,3 \pm 3,8$ на 1000 пациентов в год [2]. При этом наиболее вероятно развитие СКВ в течение первых 4 лет с момента появления симптомов АФС. В то же время авторы отмечают ряд различий между первичным и вторичным АФС: более высокие титры АФА у пациентов с первичным АФС, специфическая клиническая картина для первичного и вторичного АФС (так для первичного АФС более характерны артериальные и венозные тромбозы и синдром потери плода, а для вторичного – гемолитическая анемия, тромбоцитопения, сетчатое ливедо, гипокомplementемия).

Однако при последнем пересмотре классификации термин первичный и вторичный АФС был подвергнут критике [117]. В настоящее время остается не ясным, являются ли АФС и СКВ двумя отдельными заболеваниями, служит ли СКВ фоном для развития АФС или СКВ и АФС являются проявлением одного и того же патологического процесса. Связь между АФА и СКВ требует дальнейших исследований. Однако на сегодня более важным является диагностика сопутствующей иммунной патологии у пациентов с АФС, а не разделение АФС на первичный и вторичный.

При наблюдении за пациентами с вторичным АФС на фоне СКВ было отмечено, что наиболее часто сочетаются друг с другом следующие симптомы: тромбоцитопения и анемия (синдром Эванса), тромбоцитопения и венозные тромбозы, венозные тромбозы и сетчатое ливедо, гемолитическая анемия и сетчатое ливедо. При наличии одного клинического симптома АФС вторичный в среднем развивается через 3 года. При наличии венозного тромбоза в анамнезе существует большая вероятность рецидива тромбоза именно в венозном русле, такая же закономерность характерна и для артериальных тромбозов, и что интересно, и для нетромботических проявлений АФС, таких как гемолитическая анемия, синдром потери плода, поражение нервной систе-

мы. Возможно, это свидетельствует о различии патогенетических механизмов проявлений АФС или обусловлено разной специфичностью антифосфолипидных антител.

Риск развития клинических проявлений АФС (тромбозов, осложнений беременности и т. д.) выше у пациентов с постоянно высоким уровнем АФА по сравнению с пациентами с интермиттирующим повышением титров АФА. Содержание АФА зависит от активности патологического процесса и может снижаться при лечении. Снижение концентрации антикардиолипинов наблюдается при терапии глюкокортикоидами и другими иммунодепрессантами. Показано, что для подавления IgM нужны меньшие концентрации глюкокортикоидов, чем для уменьшения титров IgG [118]. Однако эффективность иммуносупрессивной терапии для профилактики тромбозов у пациентов с вторичным АФС на фоне СКВ остается неизвестной. В то же время польза от снижения уровня АФА может не оправдывать риск, связанный с побочными эффектами такой терапии.

Следует отметить, что концентрация анти- $\beta 2$ -GPI, IgM и IgG аКЛ может значительно снижаться в острой фазе тромбозов, что связано с потреблением этих антител в процессе тромбообразования и указывает на их непосредственное участие в патогенезе тромбозов. Таким образом, при получении отрицательных результатов анализов на наличие АФА в острый период тромбозов, анализ следует повторить еще раз через несколько недель. Снижение уровня АФА наблюдается также и у пациентов с СКВ при нефротическом синдроме, сопровождающимся значительной потерей белка. Точно так же у пациенток с АФС анти- $\beta 2$ -GPI может не обнаруживаться в крови при тяжелой форме гемолитического анемического синдрома, однако выявляться в высоких концентрациях в моче.

Наличие АФС у пациентов с СКВ является одним из факторов, приводящих к снижению продолжительности жизни. Согласно исследованию Drenkard С. и соавт.(1994), такие проявления, как тромбоцитопения, артериальные и венозные тромбозы, гемолитическая анемия ассоциируются с уменьшением выживаемости [119]. Наличие АФС не только влияет на выживаемость, но и утяжеляет течение симптомов, характерных для СКВ. При наблюдении в течение 2 лет за пациентами с СКВ с неврологической и психиатрической симптоматикой было показано, что более неблагоприятное течение заболевания, большая площадь фокальных поражений белого вещества головного мозга и худший прогноз наблюдается у пациентов с АФС [120]. Нарушение когнитивных функций под влиянием АФА обусловлено как микротромбозами, так и непосредственным воздействием АФА на ткани мозга. Кроме того, поражение почек при АФС, имеющее тромботическую природу, усугубляет течение волчаночного нефрита, а фиброз и атрофия ткани почек, связанные с ишемией коркового вещества почек, приводят к развитию злокачественной гипертензии и при отсутствии волчаночного нефрита. У 75% пациентов с АФС при поражении почек развивается хроническая почечная недостаточность, а в 50% случаев – злокачественная гипертензия. АФА являются фактором риска развития атеросклероза и могут способствовать увеличению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ряд исследований свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды не только не оказывают положительного влияния у пациенток с АФС, но и связаны с развитием тяжелых побочных эффектов [20, 28, 29].

Летальность у пациентов с первичным и вторичным АФС в течение 10 лет составляет 10%. При анализе течения первичного АФС в течение 10 лет было показано, что у 38% больных выявляются органические поражения, а у 20,5% отмечается значительное снижение работоспособности [121].

9.11. Альтернативные подходы и новые перспективы терапии АФС

Благодаря все возрастающему интересу к проблеме АФС были открыты и продолжают изучаться различные патогенетические механизмы этого заболевания. Параллельно ведутся эксперименты по разработке новых патогенетически обоснованных методов терапии. Этот раздел посвящен различным новым методам терапии АФС, которые изучаются на экспериментальных моделях, исследуются у пациентов в небольших клинических исследованиях, но эффективность которых еще не была доказана в крупных исследованиях с высоким уровнем доказательности.

Пересадка костного мозга

Идея о пересадке костного мозга при АФС основана на теории о возможной роли дефектов предшественников гемопоэтических клеток в развитии аутоиммунных заболеваний. В экспериментальных исследованиях при помощи данного метода удалось воспроизвести как клиническую картину заболевания при пересадке костного мозга от больных животных к здоровым, так и вызвать толерантность к аутоантителам при пересадке костного мозга от здоровых животных. Так, при пересадке костного мозга от мышей с экспериментально воспроизведенным АФС у реципиентов обнаруживались высокие титры АФА и развивались клинические проявления АФС [122]. Однако при пересадке костного мозга, лишенного предшественников Т-клеток, заболевание не развивалось [123]. При пересадке костного мозга мышам с экспериментальным АФС после облучения (при этом уничтожались предшественники Т-клеток) наблюдалось снижение титра АФА, улучшение клинической картины заболевания и развитие резистентности к АФА при попытке повторно воспроизвести заболевание. Эти данные свидетельствуют о большой роли гемопоэтических клеток, в особенности Т-лимфоцитов и их предшественников, в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Продолжаются экспериментальные исследования по формированию **толерантности к АФА** при помощи перорального применения поликлональных иммуноглобулинов [124], изучение возможностей **генной терапии** при аутоиммунных заболеваниях.

Новые антикоагулянты

Делом будущего является изучение возможности применения при АФС новых антикоагулянтов, таких как селективные непрямые ингибиторы фактора Ха (фондапаринукс, индапаринукс), прямые ингибиторы тромбина (гирудин, лепаирудин, и пероральный ингибитор тромбина ксимелагатран).

Фондапаринукс представляет собой пентасахарид, селективно ингибирующий фактор Ха через связывание с антитромбином III. Благодаря своей высокой селективности он обладает предсказуемым антикоагулянтным эффектом и лишен таких серьезных побочных эффектов, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Недостатком препарата является несколько больший риск геморрагических осложнений по сравнению с НМГ и отсутствие антидота. Проведены первые клинические испытания по применению фондапаринукса для профилактики тромбоэмболических осложнений (фондапаринукс оказался еще более эффективен, чем НМГ) [125], лечения тромбоэмболий [126] и артериальных тромбозов [127]. Исследования по применению фондапаринукса во время беременности отсутствуют. В литературе описано лишь несколько случаев успешного применения препарата при противопоказаниях к гепаринотерапии, причем неблагоприятных эффектов ни у плода, ни у матери не было выявлено [128, 129]. Вероятно, фондапаринукс *in vivo* может проникать через плаценту; в пуповинной крови обнаруживается небольшое увеличение анти-Ха-активности [130]. Применение препарата у пациентов с АФС практически не изучено. В литературе имеются единичные данные по применению фондапаринукса при гепарин-индуцированной тромбоцитопении у пациентов с АФС [131]. Весьма заманчива перспектива использования сульфатированного производного индапаринукса у пациентов с АФС, которые нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии. Препарат вводится подкожно один раз в неделю и не требует лабораторного контроля.

Ксимелагатран является мощным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина. Препарат ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином тромбин, а также тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Огромным преимуществом препарата является возможность перорального приема (2 раза в день), предсказуемый антикоагулянтный эффект и отсутствие необходимости в лабораторном контроле. Уже проведены успешные клинические испытания ксимелагатрана у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (пациенты, подвергающиеся ортопедическим операциям) [132], кроме того, возможности применения ксимелагатрана изучались для лечения тромбоэмболических осложнений, вторичной профилактики ВТЭ (в течение 6 месяцев) [133], у пациентов с фибрилляцией предсердий. Весьма перспективным кажется применение ксимелагатрана и у пациентов с АФС вследствие возможности перорального приема препарата и отсутствия необходимости в лабораторном контроле.

Наиболее серьезным побочным эффектом ксимелагатрана, ограничивающим его применение, является повышение уровня печеночных ферментов (наблюдается у 4–10%). Несмотря на то, что гиперферментемия при приме-

нии ксимелагатрана, вероятнее всего, имеет доброкачественную природу, необходимы дальнейшие исследования по этому вопросу. Возможным выходом из ситуации является контроль уровня трансаминаз в начале лечения ксимелагатраном, подобно тому, как это делается при терапии статинами. При изменении показателей возможно прерывание терапии или более частый контроль за функциями печени.

Моноклональные антитела

Антитела к CD4 обладают способностью блокировать активацию, пролиферацию Т-лимфоцитов, продукцию цитокинов, индуцировать толерантность к растворенным антигенам [134]. При иммунотерапии с применением анти-CD4-антител наблюдалось подавление аутоиммунного ответа как в эксперименте на животных, так и у людей [135, 136].

Недавно был описан удачный опыт применения ритуксимаба – моноклональных антител к CD-20 у пациента с аутоиммунной гемолитической анемией и АФС, рефрактерной к терапии высокими дозами кортикостероидов [137]. В результате четырехнедельного курса терапии удалось не только добиться стойкого значительного увеличения количества тромбоцитов, избежать потенциально опасной в отношении как тромботических, так и геморрагических осложнений спленэктомии, но и значительно снизить дозу глюкокортикоидов. Кроме того, результатом терапии стало значительное снижение уровня антикардиолипидов. Эффект моноклональных антител к CD-20 при АФС, вероятно, обусловлен снижением уровня В-лимфоцитов и блокированием продукции патологических антител. Применение этого препарата кажется весьма привлекательным у пациентов с осложнениями АФС, резистентными к традиционной терапии, особенно в случае иммунной анемии и тромбоцитопении. Однако на настоящий момент дать четкие заключения и рекомендации по применению ритуксимаба при АФС не представляется возможным вследствие крайне ограниченного опыта использования этого препарата у пациентов с АФС (опыт ограничивается несколькими случаями АФС и КАФС при резистентности к другим видам терапии) [138].

Бромокриптин

Бромокриптин является антагонистом дофаминовых рецепторов с антипролактинотропной активностью, обладающим иммунорегулирующими свойствами. Его применение у животных с экспериментально воспроизведенным АФС приводит к уменьшению продукции АФА и клинических проявлений заболевания [139]. Действие бромокриптина не является специфичным только в отношении АФС: его иммуносупрессивные свойства были также продемонстрированы на животных с СКВ [148]. Возможным механизмом действия бромокриптина является неспецифическая индукция пролиферации CD8 супрессорных лимфоцитов. Перенос CD8-клеток от мышей, получавших бромокриптин, приводит к улучшению клинической картины у мышей с АФС и СКВ [139, 148].

Статины

В последнее время активно обсуждаются плейотропные эффекты статинов. Помимо гиполипидемического эффекта статины обладают также и противовоспалительной активностью, улучшают микроциркуляцию и обладают эндотелиопротективными свойствами. Одним из ведущих патогенетических факторов при АФС является активация эндотелия под действием АФА с формированием провоспалительного и протромботического потенциала. АФС является доказанным фактором риска раннего развития атеросклероза и его осложнений. Таким образом, статинам на сегодняшний день все больше уделяется внимание в качестве возможных перспективных препаратов для профилактики осложнений АФС.

Эндотелиопротективные свойства статинов были установлены в экспериментальных исследованиях. Статины ингибируют экспрессию маркеров активации эндотелия (молекул адгезии: Е-селектина, ICAM-1; провоспалительных цитокинов: IL-6, TNF- α , IL-1; прокоагулянтных факторов: TF, PAI-1), индуцированную АФА, за счет ингибирования основного фактора транскрипции противовоспалительных факторов NF-kB [106]. Известен еще целый ряд механизмов эндотелиопротективного действия статинов. Статины предотвращают ингибирование фермента эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) [140]. Недавно появились данные и о благоприятном влиянии статинов на систему фибринолиза. Показано, что статины способны активировать фибринолиз и повышать чувствительность сгустков к профибринолитическим факторам [141]. В одном из ретроспективных исследований показано снижение риска венозных тромбоэмболических осложнений более чем на 20% при применении статинов у лиц старше 65 лет [142]. Учитывая роль воспаления в процессах атеросклероза и тромбообразования, большой интерес представляют антиоксидантные свойства статинов. Статины предотвращают образование свободнорадикальных форм кислорода, перекисное окисление липидов, образование окисленных форм ЛПНП, вероятно, являющихся одним из ключевых факторов раннего развития атеросклероза у пациентов с АФС [143, 144]. Кроме того, статины обладают способностью блокировать еще один фактор развития атеросклероза – процессы пролиферации в сосудистой стенке. Статины ингибируют пролиферацию макрофагов, индуцированную окисленными ЛПНП [145], пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [146].

Таким образом, на сегодняшний день накоплен целый ряд теоретических и экспериментальных данных относительно плейотропных эффектов статинов. В дальнейшем предстоит исследование по изучению эффективности статинов для профилактики атеросклероза, в том числе и у пациентов с АФС, а также для лечения и профилактики других связанных с АФС осложнений.

Список литературы

1. Bick RL, Frenkel EP, Backer WF, Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. UK, Cambridge University press, 2006. p. 604.
2. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome II. Autoimmune thrombosis. Elsevier Science B.V., Netherlands, 2002, 457 p.
3. Wahl D.G., Guillemin F., de Maistre E., Perret-Guillaume C., Lecompte T., Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus*. 1998;7(1):15–22.
4. 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.
5. Galli M., Barbui T. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: strength of association. *Hematol J*. 2003;4(3):180–6.
6. 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.
7. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*. 1992 Aug 15;117(4):303–8.
8. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1133–8.
9. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D'Angelo A, Tognoni G, Barbui T. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005 May;3(5):848–53.
10. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ*. 2002 Oct 12;325(7368):828–31.
11. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res*. 2005;115(1–2):3–8.
12. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis*. 1993 Sep;52(9):689–92.
13. Prandoni P, Simioni P, Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost*. 1996 May;75(5):859
14. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):901–7.
15. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep; 126 (3 Suppl):401–428 S.
16. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, Rodriguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1560–7.

17. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost*. 2002 Jan;87(1):7–12.
18. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica*. 2005 May;90(5):713–5.
19. Calvo-Alen J, Toloza SM, Fernandez M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, McGwin G Jr, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2060–8.
20. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Feb;160(2):439–43.
21. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, Kittner SJ. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu heart program. *Stroke*. 2001 Aug;32(8):1701–6.
22. Redman AR, Allen LC. Warfarin versus aspirin in the secondary prevention of stroke: the WARSS study. *Curr Atheroscler Rep*. 2002 Jul;4(4):319–25.
23. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 12;164(1):77–82.
24. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE; Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):109–13.
25. Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence. *Clin Obstet Gynecol*. 1994 Sep;37(3):625–34.
26. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet*. 1983 Jun 18;1(8338):1361–3.
27. Cowchock S. Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*. 1996 Oct;5(5):467–72.
28. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 May;166(5):1318–23.
29. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Dec;169(6):1411–7.
30. Shoenfeld Y, Blank M, Sherer Y. Induction and treatment of the antiphospholipid syndrome—lessons from animal models. *Eur J Clin Invest*. 2001 Aug;31(8):736–40.
31. Fishman P, Falach-Vaknine E, Zigelman R, Bakimer R, Sredni B, Djaldetti M, Shoenfeld Y. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3. *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1834–7.
32. Blank M, George J, Fishman P, Levy Y, Toder V, Savion S, Barak V, Koike T, Shoenfeld Y. Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression. *Arthritis Rheum*. 1998 Feb;41(2):224–32.
33. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, Huppertz B. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jan;192(1):23–30.
34. Balasch J, Carmona F, Lopez-Soto A, Font J, Creus M, Fabregues F, Ingelmo M, Vanrell JA. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod*. 1993 Dec;8(12):2234–9.

35. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 May;174(5):1584–9.
36. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. д-ра мед. наук. М., 2003. 268 с.
37. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 1998 Nov;114(5 Suppl):524–530 S.
38. Warkentin T. E., Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* 2004; 126: 311–37.
39. Salas A., M. Sans, A. Soriano, J.C. Reverter, D.C. Anderson, J.M. Piqui, and J. Panis. Heparin attenuates TNF- α induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. *Gut* 2000;47:88–96.
40. Gao Y, Li N, Fei R, Chen Z, Zheng S, Zeng X.P-Selectin-mediated acute inflammation can be blocked by chemically modified heparin, RO-heparin. *Mol Cells.* 2005 Jun 30;19(3):350–5.
41. Vignoli A, Marchetti M, Balducci D, Barbui T, Falanga A. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica.* 2006 Feb;91(2):207–14.
42. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005 Mar;83(3):684–90.
43. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med.* 2000;160(2):191–6.
44. Frewin R, Chisholm M. Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(7):683–6.
45. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, Touwen BC, Sauer PJ, Van der Veer E. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):609–13.
46. McVerry BA, Spearing R, Smith A.SLE anticoagulant: transient inhibition by high dose immunoglobulin infusions. *Br J Haematol.* 1985 Nov;61(3):579–80.
47. Caccavo D, Vaccaro F, Ferri GM, Amoroso A, Bonomo L. Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J Autoimmun.* 1994 Aug;7(4):537–48.
48. Pierangeli SS, Espinola R, Liu X, Harris EN, Salmon JE. Identification of an Fc gamma receptor-independent mechanism by which intravenous immunoglobulin ameliorates antiphospholipid antibody-induced thrombogenic phenotype. *Arthritis Rheum.* 2001 Apr;44(4):876–83.
49. Galli M, Cortelazzo S, Barbui T. In vivo efficacy of intravenous gammaglobulins in patients with lupus anticoagulant is not mediated by an anti-idiotypic mechanism. *Am J Hematol.* 1991 Nov;38(3):184–8.
50. Krause I, Blank M, Shoenfeld Y. Anti-DNA and antiphospholipid antibodies in IVIG preparations: in vivo study in naive mice. *J Clin Immunol.* 1998 Jan;18(1):52–60.
51. Sherer Y, Wu R, Kraus I, Peter JB, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibody levels in intravenous immunoglobulin (IVIg) preparations. *Lupus.* 2001;10(8):568–70.
52. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jan;182(1 Pt 1):122–7.
53. Carp HJ, Ahiron R, Mashiach S, Schonfeld Y, Gazit E, Toder V. Intravenous immunoglobulin in women with five or more abortions. *Am J Reprod Immunol.* 1996 Apr;35(4):360–2.

54. Marzusch K, Dietl J, Klein R, Hornung D, Neuer A, Berg PA. Recurrent first trimester spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a pilot study of treatment with intravenous immunoglobulin. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996 Nov;75(10):922–6.
55. Sher G, Matzner W, Feinman M, Maassarani G, Zouves C, Chong P, Ching W. The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody-positive women undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol*. 1998 Aug;40(2):74–82.
56. Harris EN, Pierangeli SS. Utilization of intravenous immunoglobulin therapy to treat recurrent pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome: a review. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1998;107:97–102.
57. Vaquero E, Lazzarin N, Valentini H, Menghini S, Di Pierro G, Cesa F, Romanini C. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol*. 2001 Mar;45(3):174–9.
58. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):728–31.
59. Murphy MF, Pamphilon DH. *Practical transfusion medicine*. Blackwell Science Ltd, London, 2001, p. 366.
60. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliendo D, De Carolis CS, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GR, Balestrieri G, Tincani A, Casali P, Caruso A. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):140–50.
61. Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистемия и осложнения беременности. М.: Триада-X, 2005–215 с.
62. Ames PR, Margarita A, Delgado Alves J, Tommasino C, Iannaccone L, Brancaccio V. Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2002;11(4):208–14.
63. Berger A, German JB, Gershwin ME. Implications of modifying cardiolipin acyl composition by diet. 1. Cardiolipin acyl chain is an important determinant in the binding to antiphospholipid antibodies in SLE sera. *J Autoimmun*. 1992 Apr;5(2):229–41.
64. Reifen R, Amital H, Blank M, Sklan D, Berkovich Z, Gershwin E, Shoenfeld Y. Linseed oil suppresses the anti-beta-2-glycoprotein-I in experimental antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2000 Nov;15(3):381–5.
65. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus*. 1993 Feb;2 Suppl 1:S13–5.
66. Tam LS, Li EK, Lam CW, Tomlinson B. Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease. *Lupus*. 2000;9(6):413–6.
67. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation*. 1997 Dec 16;96(12):4380–4.
68. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):195–8.
69. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1996 Oct;23(10):1715–8.

70. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis.* 1996 Jul;55(7):486–8.
71. Khamashta MA, Buchanan NM, Hughes GR. The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience. *Lupus.* 1996 Jun;5 Suppl 1:S65–6.
72. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3640–7.
73. Vroom F, de Walle HE, van de Laar MA, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future. *Drug Saf.* 2006;29(10):845–63.
74. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med.* 1994 Mar;96(3):254–9.
75. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus.* 1996 Jun;5 Suppl 1:S16–22.
76. Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2005 Aug;33(1):11–7.
77. Агаджанова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома при невынашивании беременности // Вести. Росс. ассоц. Акушер-гинеколог. 1999. №2. С. 1–9
78. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus.* 2005;14(11):871–7.
79. Kutteh WH, Lyda EC, Abraham SM, Wacholtz MC. Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus. *Fertil Steril.* 1993 Sep;60(3):449–55.
80. Ogasawara M, Sasa H, Katano K, Aoyama T, Aoki K, Suzumori K. Recurrent abortion and moderate or strong antiphospholipid antibody production. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998 Aug;62(2):183–8.
81. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct;80(4):614–20.
82. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии повторных потерь плода, обусловленных приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Дис. Д-ра мед. наук. М., 2006. 260 с.
83. Forastiero R, Martinuzzo M, Adamczuk Y, Varela ML, Pombo G, Carreras LO. The combination of thrombophilic genotypes is associated with definite antiphospholipid syndrome. *Haematologica.* 2001 Jul;86(7):735–41.
84. Erkan D, Yazici Y, Lockshin MD. Lupus anticoagulant–hypoprothrombinemia syndrome and pregnancy. *Lupus.* 2001;10(4):311–2.
85. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation.* 1996 Apr 15;93(8):1579–87.
86. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus.* 2000;9(6):406–12.
87. Nesher G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham AS. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Aug;27(1):27–35.
88. Berkun Y, Elami A, Meir K, Mevorach D, Naparstek Y. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Feb;127(2):414–20.

89. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, Cruz-Cruz F, Romero-Cardenas A, Keirns C, Amigo MC. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J*. 1999 May;137(5):973–8.
90. Skyrme-Jones RA, Wardrop CA, Wiles CM, Fraser AG. Transesophageal echocardiographic demonstration of resolution of mitral vegetations after warfarin in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995 May-Jun;8(3):251–6.
91. Agirbasli MA, Hansen DE, Byrd BF 3rd. Resolution of vegetations with anticoagulation after myocardial infarction in primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997 Oct;10(8):877–80.
92. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, Tincani A, Erkan D, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*. 2003;12(7):518–23.
93. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, Tolosa C, Franz J, Selva A, Ingelmo M, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med*. 1994 Jan;96(1):3–9.
94. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):296–302.
95. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 15;165(6):800–4.
96. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hooper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G; Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 1;39(9):1496–502.
97. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hooper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):322–9.
98. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):896–903.
99. Nagai H, Yasuma K, Katsuki T, Shimakura A, Usuda K, Nakamura Y, Takata S, Kobayashi K. Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension with prolonged survival. A case report. *Angiology*. 1997 Feb;48(2):183–7.
100. Khamashta MA. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. Springer. London, 2000, p 474.
101. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, Olivieri M, Zaccari G, Gandolfo GM, Galli M, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1994 Dec 15;84(12):4203–8.
102. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1989 Oct;16(10):1359–61.

103. Dentali F, Manfredi E, Crowther M, Ageno W. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy. *J Thromb Haemost*. 2005 Sep;3(9):2121–3.
104. Petri M. Hydroxychloroquine: past, present, future. *Lupus*. 1998;7(2):65–7.
105. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, Lim K, Munoz-Rodriguez FJ, Levy RA, Boue F, Rossert J, Ingelmo M. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998 May;77(3):195–207.
106. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G, Molteni R, Khamashta MA, Tremoli E, Camera M. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2870–8.
107. Van Horn G, Arnett FC, Dimachkie MM. Reversible dementia and chorea in a young woman with the lupus anticoagulant. *Neurology*. 1996 Jun;46(6):1599–603.
108. Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12(12):943–6.
109. Srinivasan SK, Pittelkow MR, Cooper LT Jr. Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of cutaneous infarctions in antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *Angiology*. 2001 Sep;52(9):635–9.
110. Toubi E, Krause I, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovinsky J, Blank M, Shoenfeld Y. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Jul-Aug;23(4):499–504.
111. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1466–7.
112. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejia JC, Aydinoglu AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299–308.
113. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2004 Jul 1;104(1):143–8.
114. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002 Dec;29(12):2531–6.
115. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus*. 1997;6(5):467–73.
116. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Piccoli A, Todesco S. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):700–6.
117. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306.
118. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernandez L, Ponce de Leon S. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid

- syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989 Nov;68(6):353–65.
119. Drenkard C, Villa AR, Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 Jun;21(6):1067–72.
 120. Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, Burgard SL, Bartolucci AA, Alarcon GS. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations, and impact on survival. *J Rheumatol*. 1993 Oct;20(10):1684–93.
 121. Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. *J Rheumatol*. 2000 Dec;27(12):2817–21.
 122. Blank M, Tomer Y, Slavin S, Shoenfeld Y. Induction of tolerance to experimental antiphospholipid syndrome (APS) by syngeneic bone marrow cell transplantation. *Scand J Immunol*. 1995 Aug;42(2):226–34.
 123. Blank M, Krause I, Lanir N, Vardi P, Gilburd B, Tincani A, Tomer Y, Shoenfeld Y. Transfer of experimental antiphospholipid syndrome by bone marrow cell transplantation. The importance of the T cell. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):115–22.
 124. Krause I, Blank M, Sherer Y, Gilburd B, Kvapil F, Shoenfeld Y. Induction of oral tolerance in experimental antiphospholipid syndrome by feeding with polyclonal immunoglobulins. *Eur J Immunol*. 2002 Dec;32(12):3414–24.
 125. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):265–286 S.
 126. MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695–1702.
 127. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1519–30.
 128. Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F, Hayoz D, Schapira M, Duchosal MA. Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood*. 2006 Sep 1;108(5):1569–70.
 129. Wijesiriwardana A, Lees DA, Lush C. Fondaparinux as anticoagulant in a pregnant woman with heparin allergy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006 Mar;17(2):147–9.
 130. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1843–53.
 131. Holtan SG, Knox SK, Tefferi A. Use of fondaparinux in a patient with antiphospholipid antibody syndrome and heparin-associated thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2006 Jul;4(7):1632–4.
 132. Eriksson BI, Bergqvist D, Kallebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A, Frison L, Eriksson UG, Welin L, Gustafsson D; Melagatran for Thrombin inhibition in Orthopaedic surgery. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet*. 2002 Nov 9;360(9344):1441–7.
 133. Huisman MV, the THRIVE Investigators. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: a randomized, double-blind, multinational study [abstract]. *J Thromb Haemost* 2003; 1(suppl):OC003.
 134. Benjamin RJ, Waldmann H. Induction of tolerance by monoclonal antibody therapy. *Nature*. 1986 Apr 3–9;320(6061):449–51.
 135. Riethmuller G, Rieber EP, Kiefersauer S, Prinz J, van der Lubbe P, Meiser B, Breedveld F, Eisenburg J, Kruger K, Deusch K, et al. From antilymphocyte serum to therapeutic

- monoclonal antibodies: first experiences with a chimeric CD4 antibody in the treatment of autoimmune disease. *Immunol Rev.* 1992 Oct;129:81–104.
136. Adachi Y, Inaba M, Sugihara A, Koshiji M, Sugiura K, Amoh Y, Mori S, Kamiya T, Genba H, Ikehara S. Effects of administration of monoclonal antibodies (anti-CD4 or anti-CD8) on the development of autoimmune diseases in (NZW x BXSB)F1 mice. *Immunobiology.* 1998 Feb;198(4):451–64.
 137. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. *Haematologica.* 2004 Sep;89(9):ECR34.
 138. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, Shinada S, Ehresmann S, Liebman HA. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2006 Feb;33(2):355–7.
 139. Blank M, Krause I, Buskila D, Teitelbaum D, Kopolovic J, Afek A, Goldberg I, Shoenfeld Y. Bromocriptine immunomodulation of experimental SLE and primary antiphospholipid syndrome via induction of nonspecific T suppressor cells. *Cell Immunol.* 1995 Apr 15;162(1):114–22.
 140. Eto M, Rathgeb L, Cosentino F, Kozai T, Luscher TF. Statins blunt thrombin-induced down-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006 May;47(5):663–7.
 141. Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Lowenhoff T, Szczeklik A. Statins, fenofibrate, and quinapril increase clot permeability and enhance fibrinolysis in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost.* 2006 May;4(5):1029–36.
 142. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, Anderson DR, Yeo EL, Laupacis A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 2001 Jun 11;161(11):1405–10.
 143. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, Hazen SL. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation.* 2003 Jul 29;108(4):426–31.
 144. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Timely Top Med Cardiovasc Dis.* 2005 Feb 4;9:E1.
 145. Senokuchi T, Matsumura T, Sakai M, Yano M, Taguchi T, Matsuo T, Sonoda K, Kukidome D, Imoto K, Nishikawa T, Kim-Mitsuyama S, Takuwa Y, Araki E. Statins suppress oxidized low density lipoprotein-induced macrophage proliferation by inactivation of the small G protein-p38 MAPK pathway. *J Biol Chem.* 2005 Feb 25;280(8):6627–33.
 146. Bellosa S, Arnaboldi L, Gerosa L, Canavesi M, Parente R, Baetta R, Paoletti R, Corsini A. Statins effect on smooth muscle cell proliferation. *Semin Vasc Med.* 2004 Nov;4(4):347–56.
 147. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, Hull RG, Saunders A, Gharavi AE, Hughes GR. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 Oct 8;287(6398):1024–5.
 148. Krause I, Blank M, Shoenfeld Y. Immunointerventions in experimental model for antiphospholipid syndrome. *Ann Med Interne (Paris).* 1996 Sep;147 Suppl 1:50–3.
 149. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med.* 1997 Jul 17;337(3):148–53.
 150. Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB. Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1987 Feb 26;316(9):503–8.

Глава 10

Патогенетическое значение антифосфолипидных антител

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 желудочно-кишечных 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 2.

Наиболее характерным проявлением АФС служит акушерская патология: привычноеневынашивание, 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:

Таблица 2. Основные клинические проявления АФС

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 (Livedoreticularis).
Кожные изъязвления.
Подногтевые геморрагии.
Поверхностные тромбофлебиты.
Дистальная кожная ишемия (acroцианоз).
Гангреноподобные 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.

Послеродовой плевропульмональный синдром.

Катастрофический АФС.

Мультиорганный недостаток.

- один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 недель и более (включая неразвивающуюся беременность);

- мертворождение;

- неонатальная смерть, как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;

- три или более самопроизвольных выкидышей на преембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

Частота синдрома потери плода при АФС достигает 50-75% [Khamashta, 2006]. Прерывание беременности может иметь место в любые сроки беременности выкидыш и зачастую остается единственным симптомом у пациентов с первичным АФС. Для АФС характерен любой тип синдрома потери плода, включая предимплантационные потери.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) является наиболее тяжелой формой АФС. Этот синдром носит имя синдрома Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел в клиническую практику термин КАФС. Хотя КАФС развивается менее чем у 1% из всех пациентов с АФС, он является угрожающим жизни состоянием и требует неотложной терапии. Летальность при КАФС достигает 50%. С современных позиций в понятие КАФС включают [Vora et al., 2006]: 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. Сегодня КАФС рассматривается с позиций синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и характеризуется развитием системной эндотелиальной дисфункции, системным выбросом провоспалительных цитокинов, активацией процессов коагуляции и формированием ДВС-синдрома. Под влиянием АФА

происходит формирование прокоагулянтного и провоспалительного потенциала, на фоне которого под действием дополнительных провоцирующих факторов (инфекция, травма, хирургическое вмешательство, прием оральных контрацептивов) развивается КАФС, т. е. реализуется декомпенсация системы гемостаза, запускается системный воспалительный ответ и формируется полиорганная недостаточность.

Тромботический шторм и антифосфолипидный синдром

После открытия КАФС началась эра активного изучения этой наиболее тяжелой формы 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. ССВО, таким образом, 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, ПОНРП могут быть проявлениями КАФС. Возможно, сочетание наследственных тромбофилий и АФС создает благоприятный фон, при котором, при определенных условиях, возможна декомпенсация системы гемостаза и развитие КАФС.

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 том числе и акушерскими кровотечениями и септическими осложнениями. 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». В основе этого явления лежит прогрессирующее активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: PC, PS, ATIII, развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома, системного ответа на воспаление и полиорганной недостаточности (рис. 1).

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



Рис. 1. Гипотеза «тромботического шторма» [Kitchens, 1998]

настоящее время формы тромбофилии выявляются не всегда (Ortel T., 2010)

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 (2 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 том числе 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 тромботического 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.

Виды АФА:

1. Волчаночный антикоагулянт
2. Антикардиолипиды
3. Антитела к анионным фосфолипидам:

- антифосфатидилсерин
- антитела к фосфатидной кислоте
- антифосфатидилинозитол
- атнифосфатидилглицерол
- 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 90-х годах было показано, что причиной тромбозов при АФС является не прямое взаимодействие АФА с отрицательно заряженными или нейтральными фосфолипидами, как считалось ранее, а белок опосредованное. В качестве таких белков-кофакторов чаще всего выступает белки плазмы крови: β 2-гликопротеин I (β 2-GPI), который, связываясь с фосфолипидами, образует истинный антиген для АФА, а также протромбин.

Помимо β 2-GPI и протромбина имеется ещё множество белков-кофакторов, являющихся мишенью для АФА (табл. 3).

Таблица 3. Антигенные мишени для антифосфолипидных антител: фосфолипид-связывающие протеины

Основные антигены	Другие антигены
β 2-GPI Протромбин	Протеин С Протеин S Тканевой активатор плазминогена (t-PA) Аннексины Тромбомодулин Окисленные липопротеины низкой плотности Фактор XII Фактор X Фактор XI Фактор VII/VIIa Прекалликреин Высоко- и низкомолекулярный кининоген H и C4b компоненты комплемента Эндотелиальный рецептор протеина C (EPCR)

Феномен волчаночного антикоагулянта

В 1972 году Feinstein и Rapaport ввели термин "волчаночный антикоагулянт" для обозначения неспецифического циркулирующего в плазме ингибитора коагуляции, не связанного с тенденцией к кровотечению и впервые обнаруженного у пациентов с СКВ. С современных позиций в основе феномена ВА лежит циркуляция антител к ?2-GPI классов IgG или IgM и антипротромбиновых антител. Антитела, связываясь с антифосфолипидными поверхностями, препятствуют взаимодействию фосфолипидов с факторами коагуляции, что приводит к нарушению формирования протромбиназного комплекса и образования тромбина. В результате *in vitro* наблюдается удлинение свертывания крови (удлинение АЧТВ, теста с ядом гадюки Рассела [dRVVT]). Тем не менее, *in vivo*, наблюдаете не склонность к кровотечениям, а наоборот, развивается протромботическое состояние.

Особенно следует отметить, что определение АЧТВ мало пригодно для определения феномена ВА. На сегодняшний день согласно последним рекомендациям по диагностике АФС, лучшим методом для выявления ВА является тест с ядом гадюки Рассела (dRVVT) [Miyakis S. et al., 2006].

?2GPI и антитела к ?2GPI

?2GPI впервые был описан в 1961 году 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 ?2GPI как физиологического нейтрализатора коагуляции. Кроме того, ?2GPI ингибирует АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. Позже было обнаружено, что ?2GPI является составной частью хиломикронов, липопротеинов очень низкой и высокой плотности, обнаружена его роль в метаболизме липидов (активация липопротеин-липазы).

В 1990 стало известно, что антитела с антикардиолипидной активностью связываются с фосфатидилсерином или кардиолипином, а также с липосомами, содержащими эти фосфолипиды, только в присутствии плазменного кофактора, который и был идентифицирован как ?2GPI.

Хотя в физиологических условиях ?2GPI связывается с анионными фосфолипидными мембранами довольно слабо, при наличии анти-?2GPI антител образуется комплекс перекрестно связанных ?2GPI и антител, который может обладать высокой способностью связываться с фосфолипидной мембраной (рис. 4). Эта высокая способность к связыванию может проистекать из факта, что в комплексе перекрестно связанных ?2GPI и соответствующих антител содержится 2 и более ?2GPI молекул, би- и мультивалентно связанных с фосфолипидной мембраной. При образовании таких комплексов аффинность ?2GPI к фосфолипидам увеличивается более, чем в 100 раз. Тогда как мономерный ?2GPI в физиологических концентрациях не способен эффективно

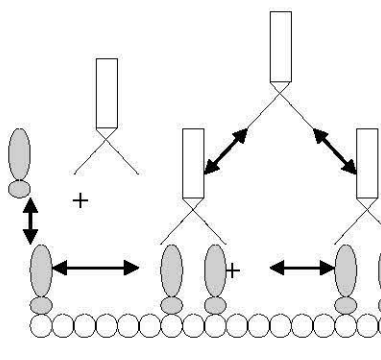


Рис. 4. Механизм связывания анти- β 2-гликопротеин I с фосфолипидным слоем.

конкурировать с факторами коагуляции или другими фосфолипид-связывающими протеинами (типа аннексина V) за анионные мембранные поверхности, комплекс β 2GPI-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*.

Активное изучается клиническое значение анти- β 2GPI. Анти- β 2GPI являются более специфичными, чем антикардиолипины в отношении развития тромбозов. В клинических исследованиях установлена важная роль анти- β 2GPI в патогенезе артериальных тромбозов (инфаркта миокарда, инсульта) и атеротромбоза. Предполагается, что анти- β 2GPI обладают способностью связываться с окисленными ЛПНП (оЛПНП). Подобное взаимодействие может иметь физиологическое значение: β 2GPI, связывая высокоатерогенные, нестабильные ЛПНП, обладающие высоким провоспалительным потенциалом, способствуя ускорения 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. У пациентов с подозрением на АФС при отсутствии ВА, антикардиолипинов, анти-b2--GPI классов IgG и IgM целесообразно определение анти- β 2GPI класса IgA (рис. 5).

Антипротромбиновые антитела

Антипротромбиновые антитела являются другой большой группой антифосфолипидных антител и обнаруживается у 50-90% АФА-негативных пациентов. 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, обладают большой связывающей способностью по отношению к анионным фосфолипидным мембранам, вытесняя остальные коа-

Рис. 5. В условиях АФС в присутствии антител к $\beta 2$ -гликопротеину I происходит увеличение его афинности к отрицательно заряженным фосфолипидам более чем в 100 раз. В результате его баланс антикоагулянтной активности $\beta 2$ -GP1 смещается в пользу протромботической функции комплексов АФА с $\beta 2$ -GP1, что приводит к ингибированию пути протеина C, активации коагуляции вследствие увеличения экспрессии тканевого фактора и усиления адгезивной способности тромбоцитов.

гуляционные факторы и фосфолипид-связывающие протеины (аннексин V, аннексин II и пр.). Феномен ВА связан именно с наличием антител к комплексу протромбин/антифосфолипиды; кроме того, антипротромбиновые антитела тормозят активацию фактора X, которая осуществляется при взаимодействии последнего с факторами Va и VIIIa и которая необходима для превращения протромбина в тромбин.

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. В последних исследованиях было показано, что количество антител к $\beta 2$ GP1 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 $\beta 2$ -GP1 с ВА активностью приводят к высокому риску тромботических осложнений. Связи антител к $\beta 2$ -GP1 без ВА активности с тромботическими осложнениями отмечено не было. Также не была выявлена подобная связь по отношению к протромбиновым антителам. На основании этих данных для определения риска тромбозов наиболее целесообразным явля-

ется определение как ВА, так и антител к b2-GP1 методом ELISA.

Антитела к аннексину V

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 b2GP1 на поверхности фосфолипидной мембраны. Антитела влияют на формирование щита и обнажают на окружающей поверхности повышенное количество фосфолипидов, готовых начать коагуляционные реакции.

Разрушение аннексинового щита в условиях АФС является причиной тромбозов и репродуктивных потерь. При активации и повреждении эндотелия и тромбоцитов активируется экспрессия анионных фосфолипидов. С участием повреждения связывается аннексин V, предотвращая коагуляцию. Мономерный бета2-GPI обладает меньшей аффинностью по сравнению с аннексином V. В условиях АФС сначала происходит обратимое связывание мономеров бета2-GPI с фосфолипидами. В результате экспрессируется эпитоп G40-R43 бета2-GPI, что в свою очередь влечет за собой конформационные изменения в молекуле бета2-GPI. Теперь одна молекула бета2-GPI приобретает способность связываться с двумя антигенами. Это приводит к повышению аффинности бета2-GPI к фосфолипидам, вытеснению аннексина V и активации коагуляции [Rand

Рис. 7. Механизм разрушения аннексинового щита в условиях АФС

Первичный гемостаз:

Субэндотелий
Фактор Виллебранда
ADAMTS 13
Тромбоциты
PAF



Естественные антикоагулянты:

TFPI
Тромбомодулин
Антипромин III
Активированный протеин С
Протеин С
Протеин Z?
Аннексин V
Бета2-гликопротеин I



Рис. 8. АФА способны полностью разрушать механизмы регуляции жидкого состояния крови

Первичный гемостаз:

Субэндотелий
Фактор Виллебранда
ADAMTS 13
Тромбоциты
PAF



Естественные антикоагулянты:

TFPI
Тромбомодулин
Антипромин III
Активированный протеин С
Протеин С
Протеин S



Рис. 9. АФА способны полностью разрушать механизмы регуляции жидкого состояния крови

[JH et al., 2010] (рис. 7).

Механизмы патогенетических эффектов АФА

Все еще 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, что клиническая картина при АФС определяется клас-

сами циркулирующих антител и их сочетаниями (рис. 8).

Рассматривая патогенез тромбозов в условиях АФС, становится понятным, что АФА влияют на все механизмы регуляции свертывания крови, полностью смещая баланс в пользу прокоагулянтного потенциала (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

Таблица 4. Механизмы, обеспечивающие про- и антикоагуляционную активность эндотелия.

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 C/APC Фактор фон-Виллебранда
Активация тромбоцитов	Простаглицлин	PAF
Фибринолиз	NO АДФ-аза tPA	Фибриноген Факторы V, XI PAI-1, PAI-2 Ингибитор протеина C TAFI
	uPA uPAR, плазминоген, аннексин NO	Тромбоксан Эндотелин-1
Регуляция сосудистого тонуса	Простаглицлин	

системы свертывания крови.

Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС

Эндотелий играет важную роль в регуляции системы гемостаза (табл. 4).

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 простаглицлина эндотелиальными клетками (ЭК), а также вызывать дисбаланс между эндотелиальным простаглицлином I2 (PgI2) 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 пациентов с АФА. Превращение нормального антитромботичес-

Активация TAP1
 Активация FXIII
 Ингибирование
 урокиназы

Инактивация протеина S Ко
 Активация FIX 1
 Образование фибрина
 Активация тромбоцитов
 Активация FV и FVIII

Активация
 эндотелиальных клеток
 Активация APC

Рис. 10. Тромбиновый парадокс

кого 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. DelPapaN. (1995) первыми продемонстрировали, что АФА или анти $\beta 2$ GP1 антитела повышают экспрессию молекул адгезии, и этот эффект прямо 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 тромбофилии 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 (Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1b, IL-6).
6. Тромбиновый парадокс. (рис. 10) На первый взгляд непросто понять,

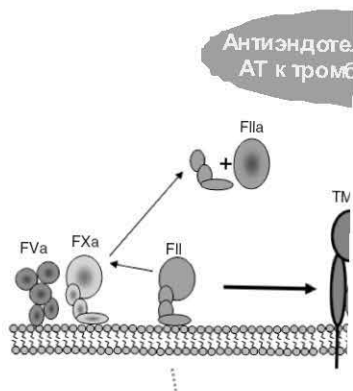


Рис. 11. Эффекты АФА на систему протеина С

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 – анти-тромботический 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 (рис. 11):

- 1) ингибируют формирование тромбина, активатора протеина С (тромбиновый парадокс).
- 2) ингибируют активацию протеина С через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину)
- 3) ингибируют APC активность (приобретенная резистентность APC), что может достигаться:
 - через ингибцию 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 C 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.

1. 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.

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

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

4. Большая занятость Fc γ RII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигнал-обусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A2, что ведет к запуску арахидонового каскада с образованием значительных количеств тромбоксана A2. ТХА2 обуславливает развитие интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям в микроциркуляции.

Наиболее интересная гипотеза относительно активности b2-GP1, связывания АФА с тромбоцитами и активации тромбоцитов была предложена J. Anagnostou 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 Fc γ RII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие Fc γ RII-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 Fc γ RII-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 году 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 году благодаря открытию Furlan и Tsai протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда и лишь в 2001 году благодаря генетическим исследованиям удалось окончательно идентифицировать ее структуру [Levi G et al., 2001]. В результате протеаза vWF получила название ADAMTS-13 – дисинтегрин-подобной металлопротеазы с последовательностью 13 по типу тромбоспондина 1. Функция



Рис. 12. ADAMTS 13 – молекулярные механизмы тромбоза

ADAMTS-13 состоит в расщеплении гигантских мультимеров vWF, которые обладают высокой способностью к связыванию с тромбоцитами и стимуляции внутрисосудистой агрегации и формированию тромбов в микроциркуляторном русле. Учитывая огромную поверхность 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 (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 состояниях, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями [FranchiniMetal., 2007; BianchiV. etal., 2002]. Особый интерес представляют данные о роли дефицита ADAMTS-13 при HELLP-синдроме. Клиническое течение этого осложнения III триместра беременности очень сходно с ТТП. HulsteinJJ и соавт. (2006) показали, что у

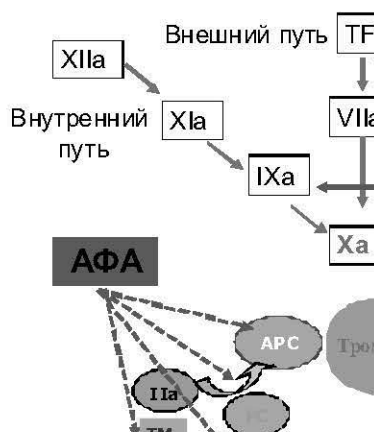


Рис. 13. АФА: «тройной удар» на систему гемостаза: ингибирование антикоагулянтной системы, фибринолиза и активация коагуляции

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 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.

Таким образом, АФА влияют на все звенья системы гемостаза, что получило название «тройной удар». Одновременное подавляя фибринолиз за ингибирования TFPI – важнейший ингибитор тканевого фактора, тканевого активатора плазминогена и функции плазмина, нарушая функцию всех естественных антикоагулянтов, включая систему протеина С, протеин S, антитромбин III, активируя коагуляцию и тромбоцитарное звено системы гемостаза, АФА являются мощным протромботическим стимулом (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 опосредовано влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии. К 21 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.

Со своей стороны 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 инва-

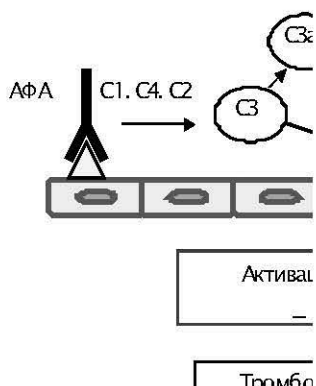


Рис. 14. Участие системы комплемента в патогенезе осложнений АФС

зии 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 [Kimetal., 1995]. Эмбрионы с генотипом Crry^{-/-} 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 [Holersetal., 2002]. Ведущую роль в развитии тканевых повреждений у плода может играть активация воспа-

Нетромботические:

- Клеточные повреждения
- Индукция апоптоза
- Ингибирование пролиферации
- экспрессии гепарин-связывающ
- Подавление хорионического гс
- Нарушение инвазии трофобла (влияние на интегрины и кадгер
- Нарушение дифференцировки

Тромботические механизмы

- Распространенные тромбозы
- Инфаркты плаценты

Рис. 15. Нетромботические эффекты АФА

лительного ответа, который индуцируется в условиях активации лейкоцитов при взаимодействии компонента С5а со своими рецепторами С5аR на клеточной поверхности. Так, после введения АФА у погибших плодов выявляется массивная лейкоцитарная инфильтрация. Блокада рецепторов С5аR 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 С5а 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 С5 и способствуют дальнейшей активации комплемента. В результате этих процессов происходит активация процессов воспаления, коагуляции, и развитие тканевых повреждений плаценты и у плода (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, почему тромбообразование не происходит на протяже-

нии всей физиологической беременности. Ответ на этот вопрос дает гипотеза «аннексинового щита». АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин У с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Помимо тромботических механизмов, патогенез акушерских осложнений при АФС обусловлен и нетромботическими эффектами АФА (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.

Таким образом, 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, 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 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.

Маски тромбофилии

Клинический пример 1.

Пациентка Р., 28 лет, поступила в клинику с диагнозом: 10-е сутки после родов. Неврит слухового нерва (?). Из анамнеза: семейный анамнез - у матери артериальная гипертония, у дедушки по материнской линии - инфаркт миокарда, у дедушки по линии отца - мозговой инсульт. Акушерский анамнез - данная беременность – третья по счету. Предыдущие две беременности закончились неразвивающимися беременностями в сроках 6-7 и 8-9 недель.

Течение беременности - I триместр - легкая форма раннего токсикоза, с II триместра - стали беспокоить периодические кровотечения из носа, десен,

повышение АД. В 28 недель появился звон, жужжащий шум в правом ухе, переходящее головокружение и чувство давления в правой половине головы, которое иррадиировало в шейную область. Головокружение быстро прошло, но потеря слуха осталась.

Беременная поступила в Центр планирования семьи и репродукции, где при обследовании выявлено нарушение венозного оттока в правом ухе и поставлен диагноз: неврит слухового нерва. В анамнезе отсутствовали боли в суставах, кожные высыпания, язвы ротовой полости или указания на общее недомогание. На фоне проводимого лечения, включавшего в/в трентал, церебролизин, пирарцетам, наблюдалось незначительное улучшение общего состояния. Беременная была выписана домой под наблюдение врачей ЖК.

К моменту родов наступила полная потеря слуха в правом ухе. В 36 недель произошли преждевременные роды. В 3-м периоде родов, в связи с начавшейся асфиксией плода (двойное тугое обвитие пуповины), под эпидуральной анестезией было произведено наложение акушерских щипцов и извлечена живая недоношенная девочка (2960,0 - 46см). На фоне проводимого лечения, включавшего в/в трентал, церебролизин, пирарцетам, наблюдалось незначительное улучшение общего состояния. Беременная была выписана домой под наблюдение врачей ЖК. К моменту родов наступила полная потеря слуха в правом ухе. В 36 недель произошли преждевременные роды. В 3-м периоде родов, в связи с начавшейся асфиксией плода (двойное тугое обвитие пуповины), под эпидуральной анестезией было произведено наложение акушерских щипцов и извлечена живая недоношенная девочка (2960,0 - 46см).

Скрининг на антифосфолипидные антитела:

- антитела к кардиолипину IgG, IgM – отрицательный результат,
 - антитела к подгруппе фосфолипидов IgG, IgM (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте) - 4,4 Ед/мл (N<10 Ед/мл).
- определение антител к белкам-кофакторам:
- антитела к протромбину Ig G - 8,1 Ед/мл (N<10 Ед/мл), Ig M - 4,3 Ед/мл (N<10 Ед/мл);
 - антитела к ?2-гликопротеину I Ig M - 5,1 Ед/мл (N<5 Ед/мл), Ig G - 54,3Ед/мл (N<5 Ед/мл);
 - антитела к аннексину V Ig G - 2,1 Ед/мл (N<5 Ед/мл), Ig M - 3,3 Ед/мл (N<5 Ед/мл);

Клинический диагноз: Послеродовый период. Антифосфолипидный синдром. Нейросенсорная потеря слуха.

Учитывая тромбофилический характер изменений, пациентке были назначены низкомолекулярный гепарин, аспирин, продолжена терапия церебролизином, пирарцетамом. Слух не восстановлен. Наблюдалась в течение года. Признаков активации внутрисосудистого свертывания крови не обнаружено. От беременности предохраняется барьерным способом. Патологическим механизмом потери слуха таких пациентов может быть микроваскулярный тромбоз вследствие АФС.

Мы считаем, что каждый пациент с внезапной потерей слуха должен быть обследован на наличие антифосфолипидных антител при исключении других

возможных причин тугоухости. В случае подтверждения циркуляции антифосфолипидных антител незамедлительно должна быть начата антикоагулянтная терапия с целью предотвращения дальнейших тромботических осложнений. В последующем требуется длительная антикоагулянтная терапия варфарином с поддержанием МНО > 3.0 для предотвращения артериальных тромбозов и в пределах от 2.0 до 3.0 для предотвращения венозных тромботических осложнений.

Клинический пример 2.

Пациентка В., 36 лет, поступила с диагнозом: Беременность 8 недель. Угроза прерывания беременности. Была направлена врачом женской консультации в связи с изменениями в «гемостазиограмме»: признаки активации внутрисосудистого свертывания крови.

Из акушерского анамнеза: данная беременность третья по счету. Первые две беременности были прерваны в сроке 20 и 35 недель в связи с антенатальной гибелью плода.

Осложнен тромботический анамнез - в возрасте 27 лет после острой респираторной инфекции и на фоне приема антибиотиков и оральных контрацептивов с целью контрацепции у женщины развился ишемический инсульт. Семейный тромботический анамнез отягощен :у деда – тромбоз сосудов головного мозга в 55 лет, у бабушки – гипертоническая болезнь). При более детальном исследовании системы гемостаза обнаружено: гиперкоагуляция, функция тромбоцитов снижена, резистентность к протеину С, тромбоцитопатия потребления. Пациентка была обследована на наличие приобретенной и генетической тромбофилии.

Выявлена циркуляция антител к γ 2-гликопротеину I Ig M - 11,1 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл), IgG- 80,07Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл). Обнаружен повышенный уровень гомоцистеина в крови (32 μ моль/л при норме < 11 μ моль/л). Анемия – уровень гемоглобина 92г/л.

Выявлены следующие формы генетической тромбофилии:

-гетерозиготная форма мутации в гене протромбина G20210A

гомозиготная форма мутации C677T MTHFR

гомозиготный полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена 1 4G/5G

I/D полиморфизм в «807 C/T» в гене гликопротеина Gp-Ia тромбоцитов гомозиготная форма

полиморфизм I/D в гене ангиотензин-превращающего фермента гетерозиготная форма.

Беременность протекала с явлениями угрозы прерывания, при ультразвуковом исследовании был диагностирован гипертонус стенок матки. Проведена токолитическая терапия. Учитывая наличие тромбофилии и гипергомоцистеинемии, незамедлительно была начата противотромботическая терапия НМГ, Омега 3, витамины группы В, фолиевая кислота 5 мг/сут. Проводимая терапия под контролем системы гемостаза проводилась вплоть до родов.

В сроке 39 недель родоразрешена путем операции кесарева сечения. Родился доношенный ребенок оценен по шкале Апгар 9-10 баллов. Через 10 ч после родов антикоагулянтная терапия НМГ была возобновлена и продолжалась еще 6 нед.

Послеродовый период протекал без осложнений.

Клинический пример 3.

(острый тромбоз вены во время беременности)

Больная А., 29 лет, обратилась за консультацией с диагнозом: Беременность 7 недель. Угроза прерывания беременности. Из анамнеза – данная беременность – 6-я по счету. В анамнезе – два искусственных аборта и 3 самопроизвольных прерывания беременности в сроках 18, 13 и 21 недель соответственно. Первый выкидыш осложнился развитием метроэндометрита, второй – развитием истмико-цервикальной недостаточности. Гинекологический анамнез отягощен дисфункцией яичников (недостаточность лютеиновой фазы), эрозией шейки матки (проведено криолечение). Фиброзно-жировая инволюция молочных желез (находится под наблюдением маммолога). Из инфекционных заболеваний – хламидиоз, цитомегаловирус IgG, токсоплазмоз IgG, вирус простого герпеса I типа IgG. Экстрагенитальная патология – диффузное увеличение щитовидной железы II степени, хронический холецистит, межпозвоночный остеохондроз с тенденцией к образованию грыжи Шморля. Слабовыраженные явления коксартроза. Нерезко выраженный диффузный остеопороз позвоночника.

Вторая беременность осложнилась острым тромбозом большой подкожной вены бедра. Лечение не проводилось. С тех пор беспокоят ноющие боли по ходу вены. В настоящее время обратилась за консультацией в связи с изменениями показателей гемостазиограммы: гиперкоагуляция, повышение агрегации тромбоцитов. При более детальном обследовании обнаружено: проба на ВА положительная, гиперфункция тромбоцитов, активация системы гемостаза, маркеры ДВС-синдрома повышены (Д-димер=3 мкг/мл, при норме <0,5 мкг/мл), нарушения в системе протеина С (НО=0,4 при норме >0,7), тромбоцитопения (общее количество тромбоцитов менее 150 тыс.). Были обнаружены антитела к β 2-гликопротеину 1 (IgG = 34 Ед/мл при норме менее 10 Ед/мл) и аннексину V (IgG = 6,7 Ед/мл при норме <5 Ед/мл). Мутации MTHFR C677T, фактора V Лейден и в гене протромбина G20210A не выявлены.

Таким образом, был диагностирован антифосфолипидный синдром. Незамедлительно была начата противотромботическая терапия низкомолекулярным гепарином фраксипарином в дозе 5700 МЕ (0,6 мл) п/к 1 раз в сутки, тромбоаэс 50 мг/сут, Омега 3, витамины, которая была продолжена в течение всей беременности вплоть до родов под контролем показателей гемостазиограммы. Тромбоаэс был отменен в 36 недель беременности. Показатели маточно-плацентарной циркуляции по данным доплерометрии были в пределах нормальных значений. Беременность завершилась естественными родами в 39 недель рождением живого доношенного ребенка массой 3400,0 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 89 баллов. Фраксипарин был возобновлен через 12 ч после родов и продолжен в течение 3 месяцев после родов до нормализации маркеров активации системы гемостаза (Д-димер < 0,5 мкг/мл). Уровень антител через 3 месяца после родов все еще оставался повышенным, в связи с чем была начата терапия варфарином 5 мг/сут, которая продолжалась до снижения антител к кофакто-

рам.

Клинический пример 4.

(тромбоцитопения и илеофemorальный тромбоз)

Пациентка Б., 26 лет, обратилась за консультацией с диагнозом: Беременность 30 недель. Тромбоцитопения беременных.

Из анамнеза: наследственность неотягощена. Соматический анамнез: поверхностный тромбофлебит слева.

Гинекологический анамнез: менструации с 14 лет, регулярные, по 5 дней, умеренные, через 28 дней.

Акушерский анамнез: 1-я беременность - 2000г. С конца II триместра - тромбоцитопения. К моменту родов уровень тромбоцитов снизился до 90 тыс. Своевременные роды доношенным плодом без осложнений. Послеродовый период осложнился развитием илеофemorальным тромбозом слева.

Данная беременность - 2-я. I триместр - протекал без особенностей. С конца II триместра наблюдается снижение уровня тромбоцитов. К моменту обращения количество тромбоцитов было 104 тыс.

Проведено полное клинико-гемостазиологическое обследование.

Гемостазиограмма - АЧТВ=32 сек (N 20-40сек), ПИ-91%, структурная изокоагуляция, агрегационная активность тромбоцитов: АДФ - 20% (N 30-50%), ристомидин - 24%, РКМФ +, Д-димер=1-2 мг/мл (N<0,5мг/мл), 2-ТЭГ-К=1,5, Парус-тест НО=0,5 (N>0,7).

По всем 3 скринирующим тестам ВА не выявлен.

Иммуноферментный анализ на антифосфолипидные антитела IgG, IgM (антитела к кардиолипину и подгруппе фосфолипидов) показал нормальные значения антител.

Антитромбоцитарные антитела не обнаружены.

Обследование на генетические формы тромбофилии: мутации метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, мутации в гене протромбина G20210A не выявлены. Зато выявлена мутация фактора V Лейден, гетерозиготная форма.

Было проведено определение антител к белкам-кофакторам:

1) антитела к протромбину IgG - 23,3 Ед/мл (N<10 Ед/мл), IgM - 4,1 Ед/мл (N<10 Ед/мл);

2) антитела к β 2-гликопротеину II IgG - 35,1 Ед/мл (N<5 Ед/мл), IgM - 55,79 Ед/мл (N<5 Ед/мл);

3) антитела к аннексину VI IgG - 1,6 Ед/мл (N<5 Ед/мл), IgM - 2,3 Ед/мл (N<5 Ед/мл);

Клинический диагноз: Беременность 30 недель. АФС. Генетическая тромбофилия. ДВС-синдром, подострая форма (тромбоцитопатия потребления).

Была назначена антикоагулянтная и противотромботическая терапия в непрерывном режиме низкомолекулярным гепарином - фраксипарином в дозе 0,3мл, аспирином (50мг). В процессе наблюдения показатели гемостазиограммы нормализовались. Аспирин был отменен на сроке 36 недель. Уровень тромбоцитов к моменту родов составил 180 тыс. В 38 недель женщина родила живую

доношенную девочку (3200г, 48см). Во время родов с целью профилактики кровотечения проводилась инфузия свежезамороженной плазмы. За сутки до родов фраксипарин был отменен и через 10ч после родов антикоагулянтная терапия фраксипарином была возобновлена и продолжалась еще 10 дней. Послеродовый период протекал без осложнений.

Клинический пример 5.

Ниже приводится случай развития катастрофической формы АФС. Пациентка З., 24 лет, поступила в родильный дом 67 ГКБ с диагнозом: Беременность 27-28 недель. Головное предлежание. Преэклампсия. Отягощенный акушерский анамнез.

Из анамнеза - данная беременность – 2-я. Первая беременность была 4 года назад и завершилась поздним самопроизвольным выкидышем в сроке 25 недель. Первая половина данной беременности протекала без осложнений. Во второй половине – появилась пастозность голеней, одутловатость лица. На УЗИ - преждевременное созревание плаценты. В связи с нарастанием отечного синдрома и появления белка в моче 20.03 врачом женской консультации больная была направлена в родильный дом для проведения терапии в условиях стационара.

В родильный дом больная пришла самостоятельно. При поступлении – состояние средней степени тяжести. АД – 120/80 мм рт.ст. Пульс – 88 уд/мин. Голова не болит. Зрение ясное. Носовое дыхание не затруднено, шевеление плода ощущает. Имелись выраженные отеки передней брюшной стенки, верхних конечностей, нижних конечностей, анасарка. Воды не подтекают. Был выставлен диагноз: Беременность 27 недель. Головное предлежание. Преэклампсия средней степени тяжести. Анасарка. Фетоплацентарная недостаточность, компенсированная форма. Отягощенный акушерский анамнез.

Была переведена в отделение патологии беременных для обследования и проведения терапии, направленной на улучшение реологических свойств крови и маточно-плацентарного кровотока в течение 24ч и решения вопроса об экстренном родоразрешении. В анализах при поступлении – Гемоглобин – 136 г/л, гематокрит – 40, общий белок – 78,7 г/л, белок в моче – 19,7 г/л. Вечером произошел приступ эклампсии. АД 190/110 мм рт.ст., пульс – 110 уд/мин, ЧДД – 24/мин. Беременная переведена в палату интенсивной терапии (ПИТ) родильного блока, где была начата подготовка к экстренному родоразрешению. Проведена инфузионная терапия в объеме – 900,0 мл, из которых – 500,0 мл – свежезамороженная плазма (СЗП). Произведена нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение. Под эндотрахеальным наркозом извлечена глубоко недоношенная девочка, массой 980,0 г, длиной 34см. операция прошла без технических трудностей. Кровопотеря - 700,0мл. Плацента – со множественными участками тромбозов и кровоизлияний.

Учитывая тяжесть состояния, продолжена ИВЛ в режиме гипервентиляции. Была проведена инфузионная терапия, включая СЗП, антиагрегантная, противотромботическая терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ), ги-

потензивная, седативная, диуретическая, утеротоническая, антибактериальная терапия. Был назначен дексаметазон. За 1 сутки введено 3600,0, из них белков 1200,0. Мочи получено 2270,0.

Осмотрена выездной бригадой реанимации и, учитывая положительную динамику, переведена на самостоятельное дыхание. За 2 сутки введено в/в 1944,0 мл, из них белков – 1140,0, мочи выделено – 3100,0. Протеинурия – 0,66 г/л. Почасовой диурез – 50-70 мл/ч. АД – 130/80 мм рт.ст.

На 3 сутки отмечено нарастание дыхательной недостаточности – одышка, ЧДД -26-28 вмин, в легких – влажные хрипы. Глазное дно - отека сетчатки нет, артерии сужены. В связи с начинающимся альвеолярным отеком легких больная вновь переведена на ИВЛ. Продолжена интенсивная комплексная терапия эклампсии, направленная на устранение метаболических нарушений, водно-электролитных изменений, коррекцию кислотно-щелочного баланса. АД – 130/80 мм рт.ст., пульс – 80-100 уд/мин, ЦВД – 200-250 мм вод.ст., отеки уменьшились, в легких хрипов нет. Проводилась стимуляция кишечника – без эффекта. Подключено лечение ингибиторами протеиназ – гордокс по 100 тыс. ЕД 4 р/сут в течение 4 дней. Заключение ЭКГ: неполная блокада левой ножки пучка Гисса, изменения миокарда. 29.03 в связи с крайне тяжелым состоянием, обусловленным тяжелой формой преэклампсии, полиорганной недостаточностью осмотрена выездной бригадой экстренной детоксикации НИИ им. Склифосовского. В связи с развитием дыхательной недостаточности, периферических отеков были проведены плазмаферез и детоксикация с дефицитом жидкости 1,5-2л. Следующие 2 дня состояние сохранялось крайне тяжелое. АД 110/7- мм рт.ст., 130/80 мм рт.ст., пульс – 90-100 уд/мин, ритм синусовый, ЦВД – 400 мм вод.ст. Диурез – 2555,0мл, введено -1200,0мл, из них белков – 100,0 мл.

На 5 сутки, учитывая адекватное самостоятельное дыхание, наличие сознания, стабильных показателей гемодинамики, удовлетворительный диурез, произведенаэкстубация трахеи. Состояние тяжелое, стабильное, с положительной динамикой. Больная в сознании, контактна, адекватна. Очаговой неврологической симптоматики нет. АД – 120/80 мм рт.ст. ЧСС - 100 в мин, ЧДД – 18 в мин.

На 6 сутки состояние стабильное, средней степени тяжести. АД 130/80 мм рт.ст., пульс – 84-90, перистальтика отчетливая, диурез адекватный. В моче – белок – 1,65 г/л, лейкоциты – 5-6, глюкозы нет. Общий клинический анализ крови – Гемоглобин - 68 г/л, Гематокрит – 20, лейкоциты – 13,8, тромбоциты – 156 тыс., СОЭ – 60. Биохимия крови – о/белок – 73 г/л, мочевины – 7,4, глюкоза – 4,4, альбумины – 37,0.

Показатели системы гемостаза – АЧТВ – 27 сек, ПИ 75 %, фибриноген – 2,44г/л. Циркуляция ВА резко положительная. Высокий уровень маркеров тромбофилии – Д-димера, РКМФ. Гиперагрегация тромбоцитов. Гиперкоагуляция.

Гипергомоцистеинемия = 18 мкмоль/л (при N<11 мкмоль/л). Обследование на антитела к белкам-кофакторам антифосфолипидных антител показало следующие результаты:

1) антитела к протромбину IgG – 56,01Ед/мл (N<10 Ед/мл), IgM - 23,7Ед/

мл ($N < 10$ Ед/мл);

2) антитела к $\beta 2$ -гликопротеину IIgG - 61,1 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл), IgM - 4,5 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл);

3) антитела к аннексину VIgG - 2,4 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл), IgM - 1,3 Ед/мл ($N < 5$ Ед/мл).

Проведено исследование на генетические формы тромбофилии: мутации в гене протромбина G20210A, мутации MTHFR C677T, мутации FV Leiden обнаружены не были.

Пациентка переведена во 2-е акушерское отделение, где была продолжена терапия НМГ, антибактериальная терапия, терапия препаратами, улучшающими мозговое кровообращение. Диурез положительный. АД – 120/80 мм рт.ст. Швы сняты на 9 сутки – заживление первичным натяжением. Антибиотики отменены на 10 сутки.

На 17-е сутки больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Анализ данного случая позволяет заключить, что под привычным диагнозом тяжелой формы преэклампсии был замаскирован КАФС. Очень высокий уровень антифосфолипидных антител, антител к $\beta 2$ -гликопротеину I, антител к протромбину при наличии клинической симптоматики (полиорганная недостаточность на фоне тяжелого течения преэклампсии) даёт основание предполагать ретроспективно о том, что у женщины было развитие катастрофической формы АФС. Это подтверждают лабораторные данные – стойкая циркуляция ВА, высокий уровень анти-b2-GPI и антител к протромбину и клинические проявления – развивающаяся картина полиорганной недостаточности и гистологическое подтверждение окклюзии сосудов плаценты. Антикоагулянтная терапия в сочетании с плазмаферезом и детоксикационной терапией оказали благоприятный эффект.

В описанном случае КАФС был спровоцирован одновременно несколькими факторами:

1) стойкая циркуляция ВА, высокий уровень АФА и анти-b2-GPI;

2) наличие гипергомоцистеинемии, которая способствует развитию тромботических осложнений и утяжеляет течение АФС;

4) пациентка относится к группе высокого риска в отношении оперативных вмешательств; даже несмотря на адекватную профилактику с помощью антикоагулянтов, велик риск тромботических осложнений, включая КАФС.

В дальнейшем пациентка находилась на антикоагулянтной терапии - клексан в дозе 0,6 мл в течение 2 мес с постепенным переходом на варфарин с поддержанием МНО в пределах 2-3. Варфарин применялся в течение 6 месяцев. У описанной выше пациентки благоприятный исход стал возможным только благодаря терапии НМГ и детоксикационной терапии. Только антикоагулянты имеют решающее значение в предотвращении смерти больных с КАФС. Анализ всех случаев КАФС показывает, что лучшие результаты терапии были получены при комбинации антикоагулянтов, кортикостероидов, заместительной терапии свежезамороженной плазмой и внутривенном введении иммуноглобулина. Если есть подозрение на КАФС, терапия должна быть начата неза-

медлительно.

В течение последующих 2 лет больная находилась под пристальным вниманием и позже обратилась с желанием повторной беременности. Учитывая наличие повторной тромбофилии, преэклампсии и эклампсии в анамнезе, начиная с фертильного цикла женщина получала витамины, низкомолекулярный гепарин в дозе 0,4 мг/сут, аспирин в малых дозах 75 мг/сут, Омега-3. С наступлением беременности пациентка в течение 24 недель получала микронизированный прогестерон, показанием к которому явилась циркуляция антифосфолипидных антител и возможный анти-ХГЧ эффект и вторичная прогестероновая недостаточность. Беременность протекала без осложнений на фоне применения антикоагулянтной (НМГ) и антиоксидантной терапии под постоянным контролем системы гемостаза на протяжении всей беременности, а также приема препаратов натурального прогестерона. На сроке 39 недель пациентка родоразрешена с помощью операции кесарева сечения. Родился живой доношенный мальчик, весом 3200г и ростом 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Весьма интересным представляется вопрос о возможной ассоциации АФА с повышенным риском развития полиорганной недостаточности и худшими исходами у пациентов с различными критическими состояниями. Данный случай демонстрирует роль высоких титров АФА в развитии тяжелых осложнений беременности. Мультидисциплинированный подход и знание проблемы позволили купировать опасные проявления катастрофической формы АФС и наметить патогенетическую профилактику повторных осложнений беременности. Крайне важным с нашей точки зрения является определение АФА у пациентов с такими жизнеугрожающими состояниями, как ДВС-синдром, сепсис, тяжелые акушерские осложнения ПОНРП, гестозы, HELLP-синдром, т. к. они могут быть проявлением КАФС. Это поможет своевременно установить диагноз КАФС и незамедлительно начать оптимальную разработанную на сегодняшний день терапию.

Актуальные вопросы на сегодняшний день

Следует ли рутинно обследовать всех беременных на тромбофилию?

Следует ли рутинно применять НМГ при синдроме потери плода, ПЭ и СЗВРП в анамнезе?

С учетом имеющихся на сегодняшний день результатов исследований в мире и собственного опыта считаем возможным выдвинуть следующие суждения:

Рутинное обследование на тромбофилию всех беременных не рекомендуется

Обследованию на предмет тромбофилии подлежат: а) пациентки с синдромом потери плода, когда исключены хорошо известные причины невынашивания (хромосомные, гормональные, инфекционные и т.д.); б) пациентки с повторными ПЭ, СЗВРП и ПОНРП; в) пациентки с осложненным личным и семейным тромботическим анамнезом.

Пациентки с повторными осложнениями беременности и неудачными попытками и осложнениями ЭКО должны быть обследованы на генетические

формы тромбофилии, антифосфолипидные антитела, повышенный уровень гомоцистеина. Для пациенток с тромбофилией требуется раннее начало патогенетической терапии при последующих беременностях. Профилактика НМГ в сочетании с естественным прогестероном высоко эффективна для предупреждения развития повторной потери плода и повторной преэклампсии (умеренной и тяжелой формы) у пациенток с тромбофилией.

НМГ и аспирин рекомендованы пациенткам с тромбофилией, получающим ART (вспомогательные репродуктивные технологии), в том числе ЭКО (IVF, ICSI) как с целью возможного влияния на имплантацию, так и профилактики ВТЭ (венозного тромбоэмболизма).

У пациенток с тромбофилией антикоагулянтная терапия должна начинаться как можно с более ранних сроков беременности (идеально с преконцепционного периода) с целью снижения гипертромбинемии, если таковая определяется до беременности и продолжаться в течение всего срока гестации.

Поскольку тромбофилия ассоциирована с высоким риском ВТЭ в послеродовом периоде, то профилактика НМГ должна быть продолжена в этом периоде.

Сегодня тромбофилия рассматривается как проблема современной перинатологии. Десять лет назад David Barker впервые показал, что люди, которые имели низкий вес при рождении, подвергаются большему риску развития наиболее важных социально значимых заболеваний, таких, как атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

С нашей точки зрения различные формы тромбофилии являются промежуточным механизмом патогенеза внутриутробного страдания плода. С другой стороны, наличие тромбофилии у родителей ставит вопрос о необходимости обследования на предмет тромбофилии новорожденного для прогнозирования и профилактики заболеваний во взрослой жизни.

Список литературы

1. APASS Investigators. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo-occlusive Events in Patients With Ischemic Stroke. JAMA. 2004;291:576-584.
2. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome II. Autoimmune thrombosis. Elsevier Science B. V., Netherlands, 2002, 457 p.
3. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lammle 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 IM, 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 VM, 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 MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. 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 YU, 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 GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD Jr, Ginsburg D, Tsai HM. 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 MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. 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 JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ. 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 SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med*. 2006;21:144-159.

