

Г. Л. ГРОМЫКО

Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургского Медицинского
Университета им. акад. И. П. Павлова**РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО
СИНДРОМА В РАЗВИТИИ АКУШЕРСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ**

**В обзоре представлены
современные данные
о патогенезе различных
осложнений беременности
и роль в их развитии
аутоантител.**

**Показано значение
антифосфолипидных
аутоантител в возникновении
"антифосфолипидного синдрома"
у беременных,
его клинические особенности
и принципы лечения.**

Известно, что риск развития осложнений во время беременности у женщин, страдающих аутоиммунными заболеваниями — системной красной волчанкой (СКВ), инсулин-зависимым сахарным диабетом (ИЗСД), гломерулонефритом — достаточно высок. Вместе с тем, патогенетические механизмы, которые приводят к невынашиванию беременности, развитию тяжелых форм ОПГ-гестоза и задержки внутриутробного развития плода (ЗРП) во многом неясны. Недостаточно изучена, в частности, роль аутоантител (аАТ) в патогенезе различных осложнений беременности [4, 11, 15]. Показано, что аАТ могут оказывать повреждающее воздействие непосредственно на плод [13], влиять на факторы свертывания крови, вызывая развитие тромбозов плацентарных сосудов [1, 19, 27], или выступать одним из проявлений более глубоких изменений в иммунной системе женщины, которые предопределяют неблагоприятный исход беременности [20]; нарушений в системе макрофагов, комплемента, образования и элиминации иммунных комплексов. При этом вопрос о реальном вкладе различных аАТ в патогенез указанных осложнений беременности у женщин, клинически здоровых и страдающих аутоиммунными заболеваниями, требует более детального изучения.

Аутоантитела к различным элементам репродуктивной системы обнаруживаются у 1%-3% клинически здоровых женщин [11, 19]. При беременности аАТ в диагностических титрах выявляются с частотой 0,27%-2,2% [16], в группе женщин, страдающих невынашиванием,

— от 2%-7% до 14%; при наличии двух и более самопроизвольных выкидышей в анамнезе — от 11% до 42% [7, 24]. С высокой частотой аАТ определяются также при осложнении беременности преэклампсией и ЗРП [9, 25].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что возможность развития указанных осложнений беременности зависит от реакций, обеспечивающих иммунологическую толерантность в период имплантации и в ходе формирования плаценты [8, 13]. Проллиферативная активность и глубина инвазии тканей трофобласта регулируется локальной продукцией гормонов, действием простагландина (ПГ) E₂, интерлейкинов (ИЛ) и пептидов эндометрия, связывающих факторы роста трофобласта. Регуляторное действие ИЛ-3 в период имплантации определяет пролиферативную активность цитотрофобласта и фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин) [13]. Инвазия трофобласта в спиральные артерии матки связана с продукцией фосфолипидов, в первую очередь ФАТ — ацетилглицеринового эфира фосфорилхолина [8].

В условиях нарушенной иммунологической толерантности и ослабления супрессорных функций Т-лимфоцитов, что характерно для патологических аутоиммунных процессов, фосфолипиды мембран трофобласта могут выступать иммунологическими стимуляторами иммунокомпетентных клеток матери, вовлеченных в процесс плацентации. Аутоантитела могут выраба-

Журнал
акушерства
и женских
болезней



тиваться к различным фосфолипидам мембран тромбоцитов и эндотелия – фосфатидилинозитолу (ФИ), фосфатидилсерину (ФС), фосфатидилэтаноламину (ФЭ), дифосфатидилглицеролу (кардиолипину – КЛ). Доказана способность антифосфолипидных аутоантител (аФЛ) стимулировать высвобождение ФАТ из мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов, а также – повреждать плацентарные сосуды [27, 28, 29].

Выявление аФЛ у женщин, страдающих различными осложнениями беременности, и у больных рецидивирующими тромбозами или тромбоцитопенией обозначают понятием «антифосфолипидный синдром» (АФС) [25, 28]. Синдром называют первичным, если при развитии его клинических проявлений отсутствуют признаки аутоиммунных заболеваний; и вторичным – при развитии его симптомов у больных СКВ. Первичный и вторичный АФС имеют сходные клинические проявления; первичный наблюдается более, чем в половине случаев, вторичный чаще развивается на фоне невысокой активности основного заболевания [19].

Акушерские осложнения, связанные с наличием аФЛ и АФС, включают: привычное невынашивание (два и более самопроизвольных выкидышей или неразвивающиеся беременности в I–II триместрах), антенатальную гибель плода, преждевременные роды, тяжелые формы ОПГ-гестоза, ЗРП в сочетании и без симптомов гестоза, тяжелые осложнения послеродового периода [9, 16, 17, 20, 22, 24, 25]. Неблагоприятные исходы беременностей при наличии аФЛ чаще связаны с тромбозом децидуальных и плацентарных сосудов, реже – проявляются геморрагическим диатезом и склонностью к кровотечениям вследствие гипокоагуляции [16].

Тромботические осложнения – наиболее частые проявления АФС – развиваются при наличии аФЛ с

частотой от 36% до 58% [16, 19]. Тромбозы артериальных сосудов, поверхностных и глубоких вен могут встречаться изолированно или в сочетании. Артериальные тромбозы чаще отмечаются в мозговых, коронарных, мезентериальных сосудах. Из периферических сосудов тромбозам в большей степени подвержены артериолы сетчатки, гломерул и плаценты.

Тромбоцитопения, связанная с АФС – в пределах $5 \times 10^9 - 150 \times 10^9$ /л, смешанного генеза – аутоиммунная и связанная с агрегацией тромбоцитов и убылью их в тромбы [2].

К другим проявлениям АФС относятся церебральные нарушения: рецидивирующие сопорозные состояния, приступы мигрени, вегетососудистые дистонии, преходящее снижение остроты зрения; гемолитическую анемию и сетчатое леведео [2, 16, 19]. В основе указанных сосудистых реакций, нарушений в системе свертывания и симптомов поражения ЦНС лежат сходные механизмы связывания аФЛ с ФЛ мембран тромбоцитов, эндотелия и мозговой ткани [1, 19]. Проявления АФС развиваются, в среднем, у 30% людей, в кровотоке которых циркулируют аФЛ, при этом тяжесть клинических проявлений синдрома не имеет отчетливой зависимости от титра аАТ. Поэтому в развитии АФС и многообразии его клинических проявлений следует учитывать влияние факторов, предрасполагающих к развитию патологических аутоиммунных процессов или возможность субклинического течения аутоиммунного заболевания. Развитие АФС в ряде случаев ассоциировано с носительством локусов DR4, DR7 HLA; его клинические проявления зависят от имеющейся сосудистой и эндокринной патологии [19, 27]. Вместе с тем, истоки АФС лежат во взаимодействии аФЛ с ФЛ мембран тромбоцитов и ФАТ, активации и гиперагрегации тромбоцитов с последующим развитием

системной васкулопатии и снижением тромборезистентности эндотелия [1, 2, 3].

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АУТОАНТИТЕЛ

Антитела, которые, связываясь *in vitro* с ФЛ, удлиняют фосфолипидзависимые тесты коагуляции (например, конверсию протромбина в тромбин), обозначают термином «волчаночный антикоагулянт» (ВА). Специфичность реакций для выявления ВА зависит от ряда условий [5, 10, 27]. Так, при использовании цельной плазмы, тестами, выявляющими ВА, определяются аАТ к нескольким отрицательно заряженным ФЛ. При использовании плазмы, очищенной от тромбоцитов, наряду с аФЛ выявляются аАТ к двум ФЛ-связанным белкам – протромбину и b2-гликопротеину I (b2-ГП I). Таким образом, ВА включает гетерогенную группу аАТ к ряду ФЛ, относящихся к IgG и некоторым ФЛ-связанным белкам плазмы.

Иммунологические реакции, при постановке которых в качестве антигена используют иммобилизованный на твердой фазе кардиолипин, выявляют гетерогенную группу аАТ из класса IgG к различным отрицательно заряженным ФЛ-кардиолипину (аКЛ), фосфатидилсерину (аФС), фосфатидилинозитолу (аФИ), фосфатидилглицеролу (аФГ), фосфатидилэтаноламину (аФЭ), фосфатидиновой кислоте (аФК), а также аАТ к протромбину и b2-ГП I. [1, 3, 27].

аФЛ могут обнаруживаться у больных сифилисом, острыми и хроническими вирусными инфекциями, в первые несколько суток после лихорадочного состояния различной этиологии, а также после приема хлорпромазина [7, 16]. Выявляемые в этих случаях аФЛ не обнаруживают связи с ФЛ-связанными белками. Напротив, при ложноположительной реакции Вассермана у больных, страдающих системными и ге-

матологическими заболеваниями, обнаружение аФЛ, связанных с протромбином или b2-ГП I, свидетельствуют об их связи с АФС.

Белки плазмы, связанные с ФЛ клеточных мембран — протромбин, b2-ГП I, низко- и высокомолекулярный кининогены и ряд других, служат кофакторами, в присутствии которых ФЛ связываются с аАТ, выявляемыми при определении ВА и АКЛ. Обнаружение кофактор-зависимых аФЛ — наиболее достоверный признак причастности аФЛ к АФС, тогда как кофактор — независимые аФЛ относят к неспецифическим признакам инфекционного процесса [6].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ

Процесс тромбообразования включает взаимодействие аАТ с ФЛ мембран тромбоцитов, эндотелия и ФЛ-связанными белками плазмы, и в общих чертах, при различных акушерских осложнениях протекает по единым механизмам [16, 19]. Патоморфологические изменения плацентарных сосудов при невынашивании, преэклампсии и ЗРП, связанными с наличием аФЛ, характеризуются тромбоцитарной окклюзионной васкулопатией, при которой на фоне ненарушенной структуры сосуда и при отсутствии лейкоци-

тарной инфильтрации в зоне ишемии обнаруживаются скопления IgG [15, 19].

В таблице приведены механизмы действия различных аАТ, которые могут вызвать тромбоцитарные осложнения при беременности.

Фосфолипидная поверхность клеток выполняет роль активатора белков свертывания: протейна С, протейна S, тромбомодулина. Как известно, контроль за тромбообразованием осуществляет система протейна С. Связывание тромбина с тромбомодулином на фосфолипидной поверхности эндотелия активируется протейном С в присутствии протейна S, что вызывает инактивацию Va и VIIIa факторов и ограничивает тромбообразование. Участие аФЛ в развитии тромбозов связано с их способностью вызвать резистентность активированного протейна С, ингибировать продукцию простаглицина (ПГ₂) за счет снижения активности фосфолипазы A2 и нарушения связывания фермента с фосфолипидной поверхностью эндотелия [26, 27]. Связывание аАТ с ФЛ тромбоцитов вызывает гиперпродукцию тромбоксана и ФАТ, повышая способность к агрегации [27, 29]. Продукция аАТ к протромбину, гепарин-сульфат протеогликану и фосфолипазе A2 тесно связана с процессами тромбообразования.

Аутоантитела к ФЛ-связанным белкам могут выявляться в различ-

ных сочетаниях: аАТ — к протромбину, протейну С, b2-ГП I, тромбомодулину или аАТ — к одному или нескольким протейнам. Предполагается, что активация тромбоцитов и повреждение эндотелия происходит вследствие связывания аАТ с белками свертывания на поверхности ФЛ в определенной последовательности. При этом аАТ собственно к ФЛ мембран тромбоцитов и эндотелия выполняют роль триггеров при активации и повреждении клеток [3, 27]. Различия в механизмах тромбообразования зависят от спектра антигенной специфичности ФЛ-связанных белков. Показано, что аАТ, изменяющие баланс ПГ₂ тромбоксан в эндотелии, вызывают тромбозы артериальных сосудов; тогда как аАТ, ингибирующие превращения протейна С, связаны с развитием тромбозов в венозном русле.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Nilsson и соавт. [22] первыми сообщили о влиянии ВА на неблагоприятный исход беременности у клинически здоровой женщины, которая была родоразрешена от IV беременности при сроке 34/35 недель живой девочкой массой 1400 г. Предыдущие беременности у женщины осложнялись антенатальной гибелью плода соответственно в 31, 32

Таблица

| | |
|---------------------------------|--|
| | |
| анти-b2-ГП I | ингибируют активацию протейна С ингибируют инактивацию факторов Va и VIIIa усиливают активацию тромбоцитов, способствуют накоплению в тромбоцитах Ха фактора |
| антипротромбин | связывается с тромбоцитами, активированными тромбином, ингибирует высвобождение простаглицина эндотелием |
| антипротейн С | ингибирует инактивацию Va и VIIIa факторов |
| антифосфолипаза A2 | ингибирует активацию протейна С |
| антигепарансульфат-протеогликан | ингибирует активацию антитромбина III, вызванную гепаран-сульфатом |

и 34 недели. Lubbe и соавт. [20] первыми выявили зависимость между наличием аФЛ и изменениями показателей В-клеточного иммунитета у женщин, страдающих привычным невынашиванием. Позднее было показано, что наличие ВА в большей степени предопределяет неблагоприятный исход беременностей у женщин, имеющих признаки системной патологии, тогда как у клинически здоровых женщин основной вклад в невынашивание беременности вносят аФЛ, определяемые тестами с кардиолипином [6, 7, 11, 23]. Аоки и соавт. [7] определяли аФЛ в I триместре у 334 женщин, страдающих привычным невынашиванием; аФЛ были выявлены у 46 женщин (14%). Методами гинекологического, биохимического, гормонального, бактериологического и генетического исследований были исключены другие нарушения в репродуктивной системе. Невынашиванием завершились беременности у 90% женщин, имевших аФЛ. При идентификации аФЛ оказалось, что у большинства исследуемых женщин они обнаруживаются в различных сочетаниях. Вместе с тем, у 9% женщин, страдающих привычным невынашиванием, были выявлены только аФК, у 8% — соответственно аКЛ и аФС; у 7% — аФГ, аФЭ или аФИ.

Pattison и соавт. [24] определяли уровень аФЛ на протяжении беременности у 933 клинически здоровых женщин. У 20 из них (2,1%) были выявлены аФЛ, в том числе — у 9 — аКЛ, у 11 — ВА. При наличии аКЛ у 4 первобеременных женщин беременность завершилась благополучно, у 2 развилась тяжелая преэклампсия, у 1 — самопроизвольный выкидыш при сроке 10 недель. У 2 женщин, у которых анамнез был отягощен привычным невынашиванием, прогрессирование беременности прекратилось в сроки 18-й и 23-й недели. При наличии ВА у 5 женщин беременность и роды протекали без осложнений, у 2 — в сроки 18-й и 24-й недели соответственно — произошел самопроизвольный выкидыш, у 3 развилась тяжелая преэклампсия в сочетании с ЗРП; у 1 — родился доношенный ребенок в состоянии тя-

желой асфиксии.

Gleicher [15] и Lockshin [19] рекомендуют определять аФЛ в качестве маркеров развития АФС во время беременности при следующих патологических состояниях:

- наличие в анамнезе двух и более самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей в I-II триместрах;
- повторяющиеся при последующих беременностях антенатальные потери плодов во II-III триместрах;
- невынашивание беременности у женщин, имеющих различные проявления аутоиммунного синдрома репродуктивных нарушений (недостаточность яичников, эндометриоз);
- патология щитовидной железы и надпочечников — выявление аАТ может быть единственным проявлением субклинически протекающего аутоиммунного процесса;
- ИЗСД;
- диффузные заболевания соединительной ткани;
- хронический активный гепатит;
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона;
- герпетические дерматиты и герпетическая инфекция при беременности.

Кроме того, в качестве фоновой патологии у женщин, страдающих невынашиванием, связанным с аФЛ, часто выявляются: артралгический синдром или ревматоидный артрит, поливалентная лекарственная аллергия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения или сетчатое левево [2, 16].

аФЛ оказывают влияние на процессы свертывания крови в маточно-плацентарных сосудах, ингибируют активность тканевых активаторов пламиногена, способствуют продукции аАТ, непосредственно вызывающих тромбообразование. Аутоантителам к фосфолипиде А2 принадлежит основная роль в избыточной продукции тромбкса-

на и ФАТ тромбоцитами, нарушении баланса ПГ12/тромбоксан в эндотелии, развитии недостаточной перфузии плацентарной ткани и местной активации процессов свободнорадикального окисления [21, 26, 29, 30]. Тромбоваскулярные нарушения в плаценте и влияние кислородных свободных радикалов на системный кровоток предопределяют развитие клинических симптомов ОПГ-гестоза [18, 21, 28, 30].

Гестоз при наличии аФЛ характеризуется тяжелым и атипичным течением, появлением симптомов в конце II — начале III триместра, ранним развитием асимметричной формы ЗРП [9, 11, 25]. Наиболее тяжелые проявления АФС при беременности — HELLP-синдром, переходящая слепота, нарушения тактильной чувствительности. ЗРП — одно из поздних проявлений АФС. У беременных, у которых асимметричная форма ЗРП не сопровождается проявлениями ОПГ-гестоза, аКЛ выявляются с частотой 24,3%, ВА — 27,3% [25]. При сочетании ЗРП с гипертензивными нарушениями у беременной, частота обнаружения аФЛ (преимущественно аФИ и аФГ) составляет 80-100% [12].

К поздним проявлениям АФС относится также развитие в послеродовом периоде характерного аутоиммунного симптомокомплекса, связанного с циркулирующими в кровотоке аФЛ [17]. У женщин, которые были родоразрешены досрочно вследствие тяжелого течения ОПГ-гестоза живыми детьми или после индуцированного позднего выкидыша в связи с антенатальной гибелью плода в послеродовом периоде могут развиваться симптомы плевропневмонии, кардиомиопатии и тромбозов различной локализации, при которых не удается выявить возбудителей инфекционного процесса или эмболии. Обычно на 3-4-е сутки послеродового периода у родильницы развиваются дыхательные расстройства — диспноэ, тахипноэ, фебрильная лихорадка. На рентгенограмме легких выявляются диффузные или очаговые инфильтративные изменения. В посевах лохий,

мочи, крови, плевральной жидкости, аспирата содержимого бронхов рост аэробной, анаэробной и грибковой флоры, как правило, отсутствует. Углубленное бактериологическое исследование, включая определение *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Meningococcus*, *Streptococcus*, *Legionella pneumophila*, и — LE-клеток также оказывается нерезультативным. Методами выявления аФЛ обычно обнаруживаются повышенные титры аКЛ класса IgG (1:4 — 1:32). Мощная антибактериальная терапия, как правило, оказывается неэффективной. Часто у больной аутоиммунной плевропневмонией к концу 1-й недели послеродового периода появляются симптомы кардиомиопатии — умеренная кардиомегалия, синусовая тахикардия, преждевременное возбуждение желудочков и депрессия зубца Т по данным ЭКГ. При биопсии на фоне неизменной ткани миокарда в интерстициальных пространствах выявляются скопления IgG и фракций комплемента, свидетельствующие об аутоиммунном характере поражения. На 2-3-й неделе послеродового периода при улучшении общего состояния или прогрессировании симптомов плевропневмонии возможно развитие тромбоэмболических осложнений — тромбоза подключичной вены, инфаркта долей легкого, а в более поздние сроки — тромбофлебитов глубоких вен конечностей.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Вопросы лечения АФС у беременных окончательно не разработаны. Рандомизированные исследования по сравнению эффективности различных методов предупреждения тромбозов у беременных высокого риска предполагается завершить не ранее 1997 года [19]. Следует помнить, что процесс, приводящий к тромбозам и ишемии плацентарных сосудов у женщин, в кровотоке которых циркулируют аФЛ, начинается с ранних сроков беременности. Риск акушерских осложнений

при этом составляет до 80-90%. Для профилактики и лечения тромботических осложнений у беременных используются стероидные гормоны, антиагреганты, гепарин, метод плазмофереза. Эффективным способом профилактики тромбозов является стимуляция артериовенозного аппарата стоп (плантарный массаж). Показанием для проведения профилактических мероприятий по предупреждению тромботических осложнений служит выявление аФЛ у женщин, страдающих привычным невынашиванием или имевших в анамнезе тромбозы любой локализации [16, 19]. С этой целью рекомендуют назначать аспирин в суточной дозе 100-150 мг длительно, начиная с 6-8-й недели гестации. Более эффективно сочетание аспирина с небольшими дозами гепарина, особенно его низкомолекулярными формами (фраксипарином). Для лечения акушерских осложнений у женщин с проявлениями АФС применяют также этапный плазмо- и плазмоцитозферез [2, 14]. В процессе курса лечения удаляется от 2,5 до 4 литров плазмы или плазмы с лейкоцитарно-тромбоцитарным слоем. Эффективность плазмофереза доказана при невынашивании, HELLP-синдроме, аутоиммунных послеродовых осложнениях; при гемолитико-уремическом синдроме и тромботической тромбоцитопенической пурпуре. При применении плазмофереза, однако следует учитывать риск развития серьезных инфекционных осложнений.

Стероидные гормоны при лечении проявлений первичного АФС неэффективны [16]. Доза преднизолона (от 30 до 60 мг/сут) у беременных, страдающих СКВ, определяется активностью основного заболевания.

В случае, если проявлением АФС у беременных является сетчатое леведо, неврологические расстройства, тромбоцитопения или ложноположительная реакция Вассермана, указанные методы, как правило, оказываются малоэффективными [19].

При развившихся артериальных

тромбозах показано применение антиагрегантов, причем при ИЗСД более эффективно использование тиклопидина, в случае СКВ — мини-доз аспирина. Тромботические осложнения в венозном русле при беременности лечат гепарином или гирудотерапией, в послеродовом периоде более эффективны антикоагулянты непрямого действия — варфарин или кумадин [9, 17, 25]. При аутоиммунных осложнениях в послеродовом периоде после исключения инфекционного процесса и тромбоэмболии ветвей легочной артерии рекомендуют использовать нестероидные противовоспалительные средства. Длительное, в течение 2-3 месяцев, применение ибупрофена в сочетании с кумадином приводит к значительному снижению титра аФЛ [17].

В эксперименте, при АФС, вызванном введением аКЛ беременным мышам, показано, что использование рекомбинантного ИЛ-3 и антагонистов тромбоксана повышает содержание тромбоцитов и снижает частоту выкидышей [13]. Вместе с тем, вопрос об использовании этих методов в клинической практике, окончательно не решен.

Стероидные гормоны при лечении проявлений первичного АФС неэффективны [16]. Доза преднизолона (от 30 до 60 мг/сут) у беременных, страдающих СКВ, определяется активностью основного заболевания.

В случае, если проявлением АФС у беременных является сетчатое леведо, неврологические расстройства, тромбоцитопения или ложноположительная реакция Вассермана, указанные методы, как правило, оказываются малоэффективными [19].

При развившихся артериальных тромбозах показано применение антиагрегантов, причем при ИЗСД более эффективно использование тиклопидина, в случае СКВ — мини-доз аспирина. Тромботические осложнения в венозном русле при беременности лечат гепарином или гирудотерапией, в послеродовом периоде более эффективны антикоагулян-