



АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ.

Салимова Мадина

Клинический ординатор I курса:

Атаева Ф.Н.

Научный руководитель: асс.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10679313>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 10-February 2024 yil

Ma'qullandi: 15- February 2024 yil

Nashr qilindi: 19- February 2024 yil

KEY WORDS

антифосфолипидный синдром,
антифосфолипидные
антитела, волчаночный
антикоагулянт, тромбозы,
акушерская патология,
антитромботическое лечение..

ABSTRACT

Данная статья посвящена вопросам антифосфолипидного синдрома, в которой описаны: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение. Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное приобретенное тромбофилическое заболевание, связанное с наличием антител, проявляющееся артериальными или венозными тромбозами и неблагоприятным течением беременности. Наличие синдрома осложняет течение беременности, часто бывает причиной гибели плода, прерывания беременности. В основе развития патологии лежит образование иммунной системой антител к фосфолипидам, входящим в структуру клеточных мембран. Антитела атакуют собственные клетки, что и приводит к нарушению в их работе и, следовательно, симптомам болезни. При антифосфолипидном синдроме поражаются сосуды любого калибра и локализации, при этом тромбоз не отражается морфологическими признаками воспаления в стенке сосуда. Осложнения беременности, такие как преэклампсия и плацентарная недостаточность могут наступить в любые сроки беременности, вплоть до потери плода.

Эпидемиология.

Распространенность АФС в популяции неизвестна. Антитела к кардиолипину (АКЛ) обнаруживаются в сыворотке у 3 – 4% (в высоком титре – менее чем у 0,3% пациентов), чаще пожилого, чем молодого возраста. Антифосфолипидные антитела (АФЛА) иногда обнаруживаются у больных воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатит С и др.), у пациентов со злокачественными

новообразованиями, на фоне приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.). В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин. Клинические проявления АФС развиваются у 30% больных с волчаночным антикоагулянтом (ВА) и у 25 – 50% больных, имеющих умеренный или высокий уровень IgG и АКЛ. АФЛА обнаружены у 20% больных молодого возраста, перенесших ИМ, и у 20 – 40% перенесших инсульт, у 15% женщин с рецидивирующими спонтанными абортами, примерно у трети больных системной красной волчанкой (СКВ). В случае выявления АФЛА при СКВ риск развития тромбозов увеличивается до 60 – 70%, а при их отсутствии – снижается до 10 – 15%.

Этиология.

Причины АФС неизвестны. Повышение уровня (как правило, транзиторное) АФЛА наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций, но тромботические осложнения у больных с инфекциями развиваются редко. Это определяется различиями в иммунологических свойствах АФЛА у больных АФС и инфекционными заболеваниями. Тем не менее предполагают, что развитие тромботических осложнений в рамках АФС может быть связано с латентной инфекцией. Отмечено повышение частоты обнаружения АФЛА в семьях больных АФС, описаны случаи АФС (чаще первичного) у членов одной семьи и определенная связь между гиперпродукцией АФЛА и носителем некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также генетическими дефектами комплемента. Патогенез.

Антифосфолипидные антитела (АФЛА) – гетерогенная популяция антител, реагирующих с широким спектром фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Взаимодействие АФЛА с фосфолипидами представляет собой сложный феномен, в реализации которого важную роль играют так называемые кофакторы. Установлено, что АКЛ связываются с кардиолипином в присутствии “АКЛ кофактора”, который был идентифицирован как β_2 -гликопротеин I (β_2 -ГПИ). β_2 -ГПИ – гликопротеин с мол. массой 50 кД, присутствующий в нормальной плазме в концентрации примерно 200 мкг/мл и циркулирующий в ассоциации с липопротеинами (он также обозначается как аполипопротеин Н). Он обладает естественной антикоагулянтной активностью. Антитела, присутствующие в сыворотке больных АФС, на самом деле распознают антигенные детерминанты не анионных фосфолипидов (кардиолипин), а конформационные эпитопы (“неоантиген”), формирующиеся в процессе взаимодействия β_2 -ГПИ с фосфолипидами. Напротив, в сыворотке больных инфекционными заболеваниями присутствуют главным образом антитела, реагирующие с фосфолипидами в отсутствие β_2 -ГПИ.

АФЛА обладают способностью перекрестно реагировать с компонентами сосудистого эндотелия, включая фосфатидилсерин (анионный фосфолипид) и другие отрицательно заряженные молекулы (сосудистый гепарансульфат протеогликана, хондроэтинсульфатный компонент тромбомодулина). АФЛА подавляют синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, стимулируют синтез фактора Виллебранда, индуцируют активность тканевого фактора эндотелиальными клетками (ЭК), стимулируют прокоагулянтную активность, ингибируют гепаринзависимую активацию антитромбина III и гепаринопосредованное образование антитромбин III-

тромбинового комплекса, усиливают синтез фактора активации тромбоцитов ЭК. Предполагается, что особенно важную роль в процессе взаимодействия АФЛА и ЭК играет β_2 -ГПІ. β_2 -ГПІ-зависимое связывание АФЛА и ЭК приводит к активации эндотелия (гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии, увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия), индуцирует апоптоз ЭК, что в свою очередь увеличивает прокоагулянтную активность эндотелия. Мишенью для АФЛА могут являться отдельные белки, регулирующие коагуляционный каскад, такие как белок С, белок S и тромбомодулин, экспрессирующиеся на мембране ЭК.

Диагностические критерии и классификация АФС

Диагностика АФС основана на определенных комбинациях клинических признаков и титров АФЛА. (табл.1.)

Выделяют следующие основные формы АФС:

- АФС у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС);
- АФС у больных с волчаночно-подобными проявлениями;
- первичный АФС;
- катастрофический” АФС (острая диссеминированная коагулопатия/vasculopathy) с острым мультиорганным тромбозом;
- другие микроангиопатические синдромы (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитикоуремический синдром); HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, снижение содержания тромбоцитов, беременность); ДВС-синдром; гипопротромбинемический синдром;
- “серонегативный” АФС.

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы и в большинстве случаев не коррелируют с изменением титров АФЛА и активностью СКВ (при вторичном АФС). У одних больных АФС проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других – инсультом, у третьих – акушерской патологией или тромбоцитопенией.

Клинические	Лабораторные
Венозный тромбоз	IgG АКЛ (умеренный/высокий титр)
Артериальный тромбоз	IgM АКЛ (умеренный/высокий титр)
Привычное невынашивание беременности	Положительный ВА-тест
Тромбоцитопения	

Примечание. Для постановки диагноза АФС необходимо наличие по крайней мере одного (любого) клинического и одного (любого) лабораторного признака; АФЛА должны выявляться не менее двух раз в течение 3 мес.

Клинические проявления

Комплекс клинических проявлений весьма разнообразен, потому как в основе сосудистой патологии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, от капилляров до крупных сосудов, включая аорту. В рамках АФС описаны патология ЦНС, сердечно-сосудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С

тромбозом сосудов плаценты можно связывать развитие некоторых форм акушерской патологии(табл. 2)

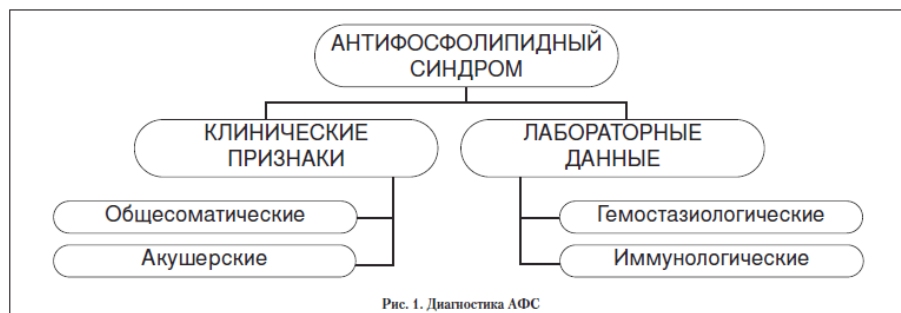


Рис. 1. Диагностика АФС

Характерной чертой АФС является частое рецидивирование тромбозов. Стоит отметить, что если первой особенностью АФС был артериальный тромбоз, то в дальнейшем у большинства больных наблюдались артериальные тромбозы, а у больных первым венозным тромбозом рецидивируют венозные.

Венозный тромбоз является самым частым проявлением АФС. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда приводящие к легочной гипертензии. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к надпочечниковой недостаточности.

Поражение клапанов сердца, от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапанов), представляет собой одни из частых кардиологических признаков АФС. У некоторых больных быстро развивается очень тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита. Тромбоз коронарных артерий является одной из возможных локализаций артериального тромбоза, связанного с синтезом АФЛА. Другой формой коронарной патологии при АФС является острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиекардиальных коронарных сосудов, развивающийся в отсутствие признаков воспалительного или атеросклеротического поражения основных ветвей коронарных артерий. Полагают, что этот процесс может вести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионарного или общего нарушения сократимости миокарда и гипертрофией левого желудочка.

Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам, – наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС. Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без особых неврологических патологий и могут форсировать судорожным синдромом, деменцией

(похожей на болезнь Альцгеймера), нарушениями психики. Вариантом АФС является синдром Снеддона. Характеризующее рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов, артериальную гипертензию, а также сетчатое ливедо.

Стоит отметить, что наиболее значимым проявлением АФС является акушерская патология. Это гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, рецидивирующие спонтанные аборт, внутриутробная гибель плода, преэклампсия, неудачи ЭКО, синдром потери плода, привычное невынашивание. Среди женщин с АФС частота акушерской патологии достигает 80%.

Беременность сама по себе является состоянием, в 5-6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов. Риск венозных тромбозов в 5-6 раз выше у беременных, чем у небеременных женщин того же возраста. Даже при физиологически протекающей беременности, особенно в III триместре, наступает гиперкоагуляция, что в первую очередь связано с увеличением I, II, VIII, IX, X факторов свертывания крови в сочетании со снижением фибринолитической активности и естественной антикоагулянтной (антитромбин III, протеин S) активности. Потеря плода может наступать в любые сроки беременности, но чаще в I триместре. Помимо того, синтез АФЛА ассоциируется и с другими формами акушерской патологии, в том числе с поздним гестозом, преэклампсией и эклампсией, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами. Описано развитие тромботических осложнений у новорожденных от матерей с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи АФЛА.

Кроме всего прочего, в III триместре скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину, что объясняется частично механической обструкцией беременной маткой венозного оттока, частично – снижением тонуса венозной стенки из-за гормональной перестройки организма во время беременности. Следовательно, тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией при физиологической беременности предрасполагает при неблагоприятных условиях к развитию тромбозов и тромбоэмболий. А при предсуществующей тромбофилии (генетической и/или приобретенной) риск тромбоэмболических и акушерских осложнений во время беременности повышается в несколько раз.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика АФС проводится с широким спектром заболеваний, протекающих

с системными васкулитами, в первую очередь с системными васкулитами (табл 3). Необходимо отметить, что при АФС наблюдается очень большое количество клинических проявлений (“псевдосиндромов”), которые могут

Заболевания	Клинические проявления
Узелковый полиартериит	Сетчатое ливедо, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некрозы кожи, поражение ЦНС, почек
Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера – Винивартера)	Рецидивирующий мигрирующий флебит, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов брыжейки, поражение ЦНС
Геморрагический васкулит	Геморрагические высыпания на коже, язвы и некрозы кожи, поражение почек
Височный артериит (болезнь Хортона)	Тромбоз артерий сетчатки, головные боли
Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаэсу)	Синдром дуги аорты, поражение клапанов сердца
ТТП (болезнь Мошковица)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, тромбоцитопения, гемолитическая аутоиммунная анемия
ГУС	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, поражение почек, гемолитическая анемия, геморрагии
Кожный васкулит	Язвы и некрозы кожи, ливедо-васкулит
Острая РЛ	Формирование пороков сердца, тромбозы сосудов различной локализации (чаще ЦНС и конечностей) по механизму кардиоиммунной тромбоэмболии
СКВ	Тромбозы, гематологические нарушения, ливедо
Склеродермия	Ливедо, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи
Наследственные (в результате мутаций свертывающих факторов, плазменных антикоагулянтов)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра и локализации, кожные язвы
ДВС-синдром	Тромбоэмболические осложнения, тромбоцитопения, кожные язвы
Инфекционные заболевания	Туберкулез, вирусные гепатиты и др.
	Тромбоэмболии, поперечный миелит, ливедо

имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, нефрит, гепатит, рассеянный склероз, и др. С другой стороны, АФС может сочетаться с различными заболеваниями, например с системными васкулитами. АФС должен быть заподозрен в случаях развития тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении и акушерской патологии у пациентов молодого и среднего возраста, а также при идиопатическом тромбозе у новорожденных, в случае некроза кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами и у больных с удлиненным АЧТВ при скрининговом исследовании.

Диагностика.

Достоверность диагноза АФС требует и клинических проявлений, и убедительных аргументов наличия АФА либо иммуноферментным методом, либо коагуляционными тестами.

Лабораторные тесты должны быть положительными дважды в течение как минимум 6 недель. Таким образом, диагноз антифосфолипидного синдрома правомерен только при совмещении лабораторных признаков циркуляции АФА и одного или более клинических проявлений

Лабораторная диагностика АФС складывается из определения волчаночного антикоагулянта (ВА), определения антикардиолипиновых антител (АКА), антител к подгруппе фосфолипидов и антител к кофакторам антифосфолипидных антител ($\beta 2$ -GPI, аннексин V, протромбин, протеин С (табл 4). Определение волчаночного антикоагулянта, который практически является смесью антифосфолипидных антител, осуществляется методом, основанном на удлинении времени свертывания. Оно должно включать в себя 4 этапа: 1) скринирующие методы (АЧТВ, КСТ, dRVVT); 2) коррекционная проба, 3) подтверждающая проба с фосфолипидами; 4) тщательная дифференцировка ВА от других коагулопатий.

Профилактика и лечение.

Основа предотвращения повторных потерь плода - своевременная диагностика АФС у беременных с отягощенным акушерским анамнезом.

В связи с значимостью тромбофилии в патогенезе синдрома потери плода профилактика этого осложнения рассматривает применение антитромботических препаратов. Важно еще до зачатия проводить профилактику более поздних осложнений, поскольку нарушения, связанные с тромбофилией и неадекватным образованием фибрина, начинают формироваться еще на этапе имплантации оплодотворенной яйцеклетки, инвазии трофобласта. Крайне весомым фактором является снижение уровня интерлейкина-3 (IL-3) у беременных с АФС. Поскольку ацетилсалициловая кислота является сильным индуктором продукции цитокинов и, в особенности IL-3, это частично объясняет ее эффективность в малых дозах для лечения АФС.

IL-3 принадлежит к семейству лимфокинов, синтезируемых активированными CD4-

- | | |
|--|---|
| ● <u>Волчаночный антикоагулянт</u>
Скрининг-тесты (dRVVT, КСТ, АЧТВ)
Коррекционная проба
Подтверждающие тесты | ● <u>Антикардиолипиновые антитела</u>
высокие титры (Ig/M) |
| ● <u>АФА (Ig/M)</u>
(фосфатидилсерин, фосфатидиловая кислота, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин) | ● <u>Антитела к кофакторам (Ig/M)</u>
($\beta 2$ -GPI, Протромбин, Аннексин V, Протеин С, Протеин S, EPCR, Тромбомодулин) |

Рис. 2. Лабораторная диагностика АФС

клетками и Т-клетками, и является активным фактором роста трофобласта, способствуя имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин).

Основные цели профилактики акушерских осложнений у беременных с тромбофилией подразумевают начало ее с фертильного цикла:

1. витамин Е или другие антиоксиданты (полиненасыщенные жирные кислоты);
2. фолиевая кислота не менее 1 мг;
3. витамины В6, В12;
4. ацетилсалициловая кислота 50-75 мг 1 раз в сутки;
5. НМГ(низкомолекулярные гепарины) в профилактических дозах 1 раз в сутки п/к (при условии

высокого уровня ТАТ(тромбин-антитромбин) и/или Д-димера);

6. во 2 и 3 триместрах беременности то же + препараты железа, кальция (по необходимости), коррекция дозы НМГ с учетом данных результатов ТАТ, Д-димера, УЗИ, доплерометрии;

7. в послеродовом периоде низкомолекулярные гепарины (НМГ) не менее 10 дней в профилактических дозах, у пациенток с тромбозами в анамнезе – переход на варфарин в дозах, поддерживающих МНО в пределах 2,0-3,0, в течение 6 месяцев; поливитамины.

заболеваниях через нейтрализацию механизмов аутоиммунного процесса. Низкие дозы НМГ обладают достаточным антикоагулянтным эффектом для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и характеризуются отсутствием послеродовых кровотечений. Кроме того, одним из важных факторов применения гепаринов в акушерстве является отсутствие тератогенного влияния, поскольку они не проникают через плацентарный барьер. Проведенные нами исследования подтверждают, что на сегодняшний день определение АФА должно быть безусловным у всех беременных с гестозом, внутриутробной задержкой развития плода, привычным невынашиванием, с тромбозом в анамнезе. У всех беременных с АФС наиболее целесообразной является ранняя патогенетическая антитромботическая терапия с применением НМГ. Чем раньше начата терапия при АФС, тем она эффективнее. Лечение предпочтительнее начинать до зачатия и продолжать в послеродовом периоде, в то время когда повышен риск тромботических осложнений, включая тромбоэмболию легочной артерии. Указанный подход позволяет совершить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, предоставить более адекватное развитие плаценты, провести профилактику развития внутриутробной задержки развития плода, а также предотвратить развитие самого грозного осложнения АФС – катастрофической формы АФС.

Выводы.

Антифосфолипидный синдром – это актуальная проблема, поскольку ее клинические проявления, такие как тромбоз и привычное невынашивание, встречаются достаточно часто в общей популяции. Выявление АФА в крови у пациентов с тромбозами или осложнениями беременности – это существенный шаг в диагностике синдрома.

Вследствие этого, применение адекватных и бесспорных методов профилактики пациентов с риском привычных тромбозомболических осложнений должно быть нашей приоритетной целью

Литература:

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х», 2003.- 904 с.
2. Насонов Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома. // Тер. архив.- 2003.- №5, С.83-87.
3. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Гинекология. Антифосфолипидный синдром. Дифференциальная диагностика антифосфолипидного синдрома «Гэотар-Медиа» 715-720
4. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии. *Consilium medicum*. 2002; (4):408-15
5. Решетняк Т.М., Вавилова Т.В. Клинико – лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома – что нужно знать практическому врачу (Лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; (11):13-20.
6. Решетняк ТМ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Клинические аспекты антифосфолипидного синдрома. *Вестник РАМН*. 2003; (7): 31-40.
7. Решетняк ТМ, Котельникова ГП, Фомичева ОА и др. Кардиологические аспекты антифосфолипидного синдрома. Часть 1. Клапанные поражения сердца при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке. *Кардиология*. 2002;8:38-43
8. Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 1999; 93 (7): 2149-2197.
9. Lee RM, Emlen W, Scott JR, Branch W, Silver RM. Anti-beta-2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3): 642-8.
10. Matsuda J, Gotoh M, Saitoh N, Tsukamoto M, Yamamoto T. Anti-annexin antibody in the sera of patients with habitual fetal loss or preeclampsia. *Thromb Res* 1994; 75:105-6.
11. Previtali S, Barbui T, Galli M. Anti- b2-glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in antiphospholipid-negative patients with thrombosis. *Thromb Haemost* 2002;88:729-32.
12. Reyes H, Dearing L, Bick RL. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndromes. *Clin Lab Med* 1995; 15:85.