

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И АНОМАЛИИ ПРИКРЕПЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

О. Бадалова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: badalovaolga@rambler.ru

Цель исследования – изучить причины аномального прикрепления плаценты при антифосфолипидном синдроме (АФС) и оценить клиническую эффективность патогенетической терапии у женщин с предлежанием плаценты при АФС.

Ключевые слова: предлежание плаценты, тромбозы, антифосфолипидный синдром, дефекты гемостаза.

Среди множества гетерогенных причин тромбофилических состояний и тромбозов важнейшее место занимает АФС (точнее, антифосфолипидно-кофакторный, или антифосфолипидно-протеиновый синдром). Уже к 1997 г. АФС вышел на первое место среди всех причин тромбозов. Будучи приобретенной, тромбофилия, обусловленная АФС, может существовать длительное время, осложнять течение различных патологических состояний, и потому по клиническим эффектам АФС можно приравнивать к генетически обусловленным дефектам гемостаза, предрасполагающим к тромбозам. Кроме того, тромбофилия, обусловленная АФС, нередко сочетается с разнообразными, в том числе и мультигенными причинами тромбофилий, что существенно утяжеляет течение различных болезней, вызывая декомпенсацию гемостаза в виде тромботических и тромбгеморрагических осложнений.

В акушерской практике АФС до последнего времени больше ассоциировался с привычным невынашиванием беременности, синдромом потери плода (СПП), внутриутробной гибелью плода. Сегодня под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные, наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальным и венозным тромбозом, СПП, иммунной тромбоцитопенией и(или) неврологическими расстройствами. Синдром может проявляться одним или несколькими клиническими признаками – вплоть до развития так называемых катастрофических форм АФС. В последнем случае характерны острая мультиорганная недостаточность, напоминающая таковую при диссеминированном внутрисосудистом синдроме свертывания (ДВС) с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами миокарда и желудочно-кишечных органов, надпочечниковой недостаточностью. Особо следует отметить, что термин АФС правомочен только при сочетании лабораторных признаков циркуляции АФА и одного или более клинических про-

явлений. Условно АФС подразделяют на первичный и вторичный. АФС на фоне аутоиммунных (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) и других заболеваний соединительной ткани считается вторичным, в то время как в отсутствие СКВ и другой аутоиммунной патологии соединительной ткани – первичным.

Данные о частоте АФА в общей популяции весьма разноречивы. Частота циркуляции АФА повышается с возрастом, а также при наличии инфекций, иммунодефицитных состояний, приеме некоторых лекарственных препаратов. Интерес к изучению патогенеза тромбофилии у больных с АФС связан с высокой частотой и доминирующим положением АФС и циркуляции АФА в структуре тромботических осложнений. Известно, что АФА могут персистировать годами. При отсутствии дополнительных традиционных факторов риска (таких, как беременность, длительная иммобилизация, злокачественные новообразования) острый тромбоз тоже может развиваться, хотя при этом часто не удается выявить триггерный механизм.

Патогенез тромбоза при АФС изучен недостаточно, поскольку АФА сами по себе весьма гетерогенны, и механизмы их участия в патогенезе тромбофилического состояния могут быть различными. АФА нарушают гемостатический баланс в организме между факторами свертывания, фибринолитической системой, тромбоцитами и эндотелием в такой степени, что существенно снижается естественный антиагрегантный и антикоагулянтный потенциал организма, что создает условия для развития тромботического состояния и венозного и(или) артериального тромбоза. Приобретенная тромбофилия, обусловленная АФС, без сомнения, играет роль не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний, среди которых – акушерские осложнения: предлежание плаценты.

Нами обследованы 66 пациенток в возрасте 19–35 лет с СПП в анамнезе. В 1-ю группу (n=15) вошли пациентки с предлежанием плаценты в анамнезе, во 2-ю (n=30) – с предлежанием плаценты при данной беременности, в 3-ю (n=21) – с предлежанием плаценты и СПП в анамнезе. Контрольную группу составили 34 здоровые беременные. Разработанный алгоритм обследования включал сбор анамнеза и данных о состоянии менструальной и репродуктивной функции, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований. Всем беременным с целью определения локализации плодного яйца, плаценты в матке проводили в динамике УЗИ. Лабораторная диагностика АФС включала определение волчаночного антикоагулянта (с использованием времени разведенного яда гадюки Рассела с последующим проведением подтверждающих проб, а также АФА методом иммуноферментного анализа (ИФА) – определение антител к группе фосфолипидов – фосфатидилсерину, кардиолипинам, антитела к кофакторам. По результатам обследования наиболее частым дефектом гемостаза у пациенток с предлежанием плаценты был АФС, который в 1-й группе обнаружен у 60% пациенток, во 2-й – у 56,7% и в 3-й – у 57,1%, т.е. всего – у 38 (57%) пациенток.

Отметим, что термин АФС правомочен только при сочетании лабораторных признаков циркуляции АФА и одного или более клинических проявлений. Трудности диагно-

стики АФС, с которыми встречались исследователи и практические врачи, предопределили необходимость разработки диагностических критериев АФС (см. таблицу).

Унифицированная гипотеза АФА-опосредованных тромбозов подразумевает разрушение аннексина-V-щита. Тромбофилия является следствием уменьшения содержания 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 от участия в коагуляционных реакциях. АФА, связываясь с высокой аффинностью с фосфолипидами или протеинфосфолипидными комплексами, которые могут содержать $\beta 2$ GP1, 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 $\beta 2$ GP1 на поверхности фосфолипидной мембраны. Антитела, которые связываются с этой тромбогенной поверхностью на месте случайных выступов, влияют на формирование щита и обнажают на окружающей поверхности повышенное количество фосфолипидов, готовых начать коагуляционные реакции. Вероятно, подобным образом происходит также АФА-опосредованное усиление связывания протромбина с трофобластом в присутствии аннексина-V.

Несмотря на некоторое различие взглядов на конкретный механизм взаимодействия антиген-антитело однозначно, что реализация этих механизмов в организме человека происходит через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки. Причем именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система 3 эндотелиальных поверхностей: фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство. Проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента за-

чатия. АФА многосторонне, напрямую или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии.

Влияя на синтез PAI-1 и ТФ (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.

Последние исследования с использованием моноклональных антител к фосфолипидам показали, что АФА напрямую взаимодействуют со 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 человеческие поликлональные АКА ингибируют выделение хорионгонадотропина человека из эксплантов плаценты. Таким образом, АФА непосредственно могут влиять на секрецию гормонов эмбриона и плаценты [3].

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).

Весомым фактором представляется снижение уровня интерлейкина-3 (ИЛ) у беременных с АФС. ИЛ3 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 индуцирует продукцию цитокинов и особенно ИЛ3, что частично объясняет его эффективность в малых дозах для лечения АФС. Высокий результат дает применение рекомбинантного ИЛ3; это открывает новые перспективы терапии.

Важным аспектом является часто семейный (и, возможно, наследственный) характер АФС. Так, показано,

Предварительные классификационные критерии АФС [1, 2]

Патология	Критерии
<i>Клинические</i>	
Сосудистый тромбоз	Один или более случаев артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе или ткани, подтвержденных УЗИ, доплеровским исследованием или гистологически (последнее осуществимо при отсутствии значительных воспалительных изменений в стенке сосуда).
Патология беременности	3 и более необъяснимых последовательных прерываний беременности с исключением анатомических, генетических, гормональных причин, или 1 и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода в сроки более 10 нед, или 1 и более недоношенный ребенок или морфологически нормальный новорожденный, рожденный до 34-й недели гестации, протекавшей с тяжелым гестозом или тяжелой плацентарной недостаточностью
<i>Лабораторные</i>	
Антикардиолипиновые антитела (АКА)	Наличие изотипов IgG и IgM в средних или высоких титрах в 2 и более случаях, спустя 6 нед и более, и измерения стандартизованным ELISA $\beta 2$ GP1-зависимыми кардиолипиновыми антителами.
Волчаночный антикоагулянт (ВА)	Обнаруживаются в плазме в 2 и более случаях с 6-недельным промежутком определения ВА

что у 1 из 3 родственников пациентов с АФС титр АФА повышен, и они более склонны к заболеваниям, связанным с АФС. Развитие АФС связывают с носительством локусов DR4, DR7, DRw53, DRB1 системы HLA. Существует мнение, что для АФС более характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

Синдром может носить как спорадический, так и наследственный характер. Возможно, именно исследования генетических механизмов позволят расширить современные представления о диагностике, лечении и профилактике этого синдрома.

Идея о наследственно обусловленной тенденции к тромбоэмболическим осложнениям не нова: акушеры давно заметили, что беременность, роды и послеродовый период у женщин, матери или сестры которых имели тромбозы в анамнезе, часто также осложнялись тромбозом и тромбоэмболией [4]. Более того, часто первая манифестация в виде тромбоэмболических осложнений возможна как раз во время беременности. Это, по нашему мнению, связано с тем, что физиологически беременность сопровождается состоянием гиперкоагуляции в связи с увеличением почти на 200% факторов свертывания крови на фоне снижения фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности. Помимо этого, в III триместре скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину, что обусловлено частично механической обструкцией беременной маткой венозного оттока, частично – снижением тонуса венозной стенки вследствие гормональной перестройки организма во время беременности. Таким образом, тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией во время беременности создает дополнительные условия для развития тромбоза на фоне предсуществующей генетической, приобретенной или комбинированной (генетической+приобретенной) тромбофилии.

Принципы ведения пациенток мы определяли с учетом известных сегодня компонентов патогенеза тромбофилии. В фертильном цикле всем обследованным проводили курс гирудотерапии и витаминотерапии.

Гирудотерапия рассматривается нами как один из этапов противотромботической терапии. Основываясь на молекулярных знаниях в области гемостазиологии, мы задались целью определить, какое воздействие на систему гемостаза у пациенток с СПП оказывает пиявка.

Медицинская пиявка считалась незаменимым средством для лечения заболеваний во времена Гиппократов, Галена, Авиценны. В нетрадиционной медицине ее применение позволяло излечить женщину от бесплодия, привычных потерь беременности и т.д.

Благодаря серии работ по анализу состава секрета пиявок сегодня известны основные компоненты секрета пиявки и механизм его действия. Медицинская пиявка обладает массой преимуществ перед лекарственными препаратами. Помимо основного вещества, гирудина (прямой ингибитор тромбина), в медицинской пиявке природой уникально сбалансированы такие ферменты, как эглины, бделины, дестабилаза, ингибиторы плазмина, активатора плазминогена, Ха-фактора. Основные преимущества гирудотерапии перед рекомбинатным гирудином и другими антикоагулянтами:

- практически не вызывает кровотечений;
- оказывает местное, локальное воздействие;
- совмещает разнонаправленные эффекты: через микроциркуляцию воздействует на кровоток, лимфатическую систему; отмечены также рефлекторные эффекты (при постановке на биологические активные точки).

Основные воздействия пиявки как на систему гемостаза, так и на организм в целом включают:

- антитромбиновый, антикоагулянтный, антиагрегантный, фибринолитический эффекты;
- противовоспалительное, иммуномодулирующее действие;
- антиатеросклеротический эффект за счет нормализации липидного обмена и снижения пролиферативной активности гладкомышечных клеток интимы.

Подчеркнем, что сегодня нет ни одного антикоагулянта, который бы заменил все лечебные эффекты пиявки. Во-первых, это местное, локальное воздействие на микроциркуляторное русло, во-вторых, рефлекторное воздействие на организм женщины. Подчеркнем, что с помощью терапии пиявками воздействовать на общее состояние свертывания крови у пациенток с тромбофилией нельзя. Мы применяли гирудотерапию в сочетании с низкомолекулярными гепаринами, антиоксидантами (ω -3), витаминотерапией (витамины группы В, фолиевая кислота).

Полученные нами данные (у 57% пациенток с предлежанием плаценты выявлен АФС) указывают на высокую клиническую значимость обнаружения АФА у пациенток с предлежанием плаценты. При сочетании циркуляции АФА с аномальным прикреплением плаценты пациенток необходимо относить к группе высокого риска, определяющей отягощенное течение беременности, возможность тромбгеморрагических осложнений. При этом патогенетическая терапия с ранних сроков беременности позволяет повысить эффективность вынашивания последующей беременности.

Литература

1. Баймурадова С. М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2007.
2. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерстве. – М., 2003.
3. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Материалы семинара/под ред. Т. А. Федоровой. – М., 2005. – С. 52–56.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND PLACENTAL ATTACHMENT ABNORMALITIES

O. Badalova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The investigation was undertaken to study the causes of abnormal attachment of the placenta in antiphospholipid syndrome (APS) and to evaluate the clinical efficiency of pathogenetic therapy in women with placenta praevia in APS.

Key words: placental presentation, thromboses, antiphospholipid syndrome, hemostatic defects.