

*Л.Ф.Можейко,  
Е.В.Новикова*

## **Роль антифосфолипидного синдрома в акушерской практике**

*Белорусский государственный медицинский университет.*

В обзоре освещены современные представления об антифосфолипидном синдроме. Изложены основные сведения о патогенезе, классификации, критериях диагностики, клинических проявлениях и принципах терапии антифосфолипидного синдрома в акушерской практике. **Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, привычное невынашивание беременности, тромбофилия, тромбоз.

Антифосфолипидный синдром относится к числу наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины и рассматривается как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии. Многие авторы рассматривают антифосфолипидный синдром в качестве одной из основных причин невынашивания беременности и антенатальной гибели плода [4,6,17].

Начало изучению антифосфолипидного синдрома было положено в 1907 г. в работах А. Wassermann, посвященных лабораторной диагностике сифилиса. При проведении скрининговых исследований стало очевидным, что положительную реакцию Вассермана можно обнаружить у многих людей не больных сифилисом. Этот феномен получил название биологически ложно положительной реакции Вассермана. Через 12 лет в исследованиях Conley и Hartman были описаны больные системной красной волчанкой с хронической биологически ложно положительной реакцией Вассермана, у которых в плазме присутствовал фактор, ингибирующий свертывание крови *in vitro*. Он обнаруживался также в крови больных, не страдающих системной красной волчанкой, однако получил название «волчаночный антикоагулянт». В дальнейшем было выявлено, что волчаночный антикоагулянт нередко присутствует в крови женщин с отягощенным акушерским анамнезом [3].

В 1986 г был выявлен симптомокомплекс, связанный с наличием антител к кардиолипину, являющихся представителем антифосфолипидных антител, который включал в себя рецидивирующие тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также сердечно-сосудистые, кожные и неврологические нарушения. Он и получил обобщенное название как «антифосфолипидный синдром».

Согласно современным представлениям антифосфолипидные антитела-это гетерогенная популяция аутоантител, вступающих во взаимодействие с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками. В зависимости от метода определения антифосфолипидные антитела условно подразделяют на три группы: выделяемые с помощью иммуноферментного метода определения с использованием кардиолипина, реже других фосфолипидов; антитела, обнаруживаемые с помощью функциональных тестов (волчаночный

антикоагулянт); антитела, которые не диагностируются с помощью стандартных методов (антитела к белку С, S, тромбомодулину, гепарансульфату, эндотелию и др.) [10].

Распространенность антифосфолипидного синдрома в популяции точно до настоящего времени не установлена и, согласно литературным данным, колеблется от 0 до 14% [4,7]. В большей степени заболеванию подвержены женщины (соотношение 5:1). При этом необходимо отметить, что антифосфолипидный синдром преимущественно развивается в молодом возрасте и может быть диагностирован даже у новорожденных от матерей с антифосфолипидным синдромом, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи антител [2].

Наиболее частыми и характерными клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома являются венозные и артериальные тромбозы и акушерская патология. Развивающаяся при антифосфолипидном синдроме своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительными или тромботическими поражениями сосудов, ведет к их окклюзии. При этом поражаются сосуды различного калибра и локализации, что обеспечивает широкий спектр клинических проявлений.

Проявлениями антифосфолипидного синдрома могут быть патология ЦНС, сердечнососудистой и эндокринной систем, нарушения функции печени, почек, желудочно-кишечного тракта (табл. 1). С тромбозами сосудов плаценты связывают развитие некоторых форм акушерской патологии, частота которой может достигать 80% [6].

Таблица 1.

Основные клинические проявления антифосфолипидного синдрома и их частота встречаемости.

Частота встречаемости	Клинические проявления
Частота более 30%	Тромбозы глубоких вен конечностей Спонтанные аборты на поздних сроках беременности Тромбоцитопения
Частота более 20%	Мигрень Инсульт Сетчатое ливедо
Частота более 10%	ТЭЛА Транзиторная ишемическая атака Спонтанные аборты на ранних сроках беременности Утолщение/дисфункция клапанов сердца
	Гемолитическая анемия
Частота более 1%	Презклампсия, эклампсия Артериальный тромбоз верхних и нижних конечностей, венозный тромбоз верхних конечностей Тромбоз артерий сетчатки Эписиндром, острая энцефалопатия, мультиинфарктная деменция Некрозы кожи, язвы ног, гангрена пальцев Преходящая слепота, нейропатия зрительного нерва Инфаркт миокарда, стенокардия, рестенозы после АКШ, вегетации на клапанах, кардиомиопатия Аваскулярный некроз костей Легочная гипертензия Ишемия пищевода и кишечника, инфаркт селезенки Инфаркт почки, тромбоз клубочков, тромбоз почечных артерий и вен
Частота менее 1 %	Транзиторная амнезия, церебральная атаксия Тромбоз мозговых вен и вен сетчатки Интракардиальный тромбоз Инфаркт поджелудочной железы Синдром Аддисона Поражение печени: тромбоз мелких вен, синдром Бадда-Киари Легочные геморрагии, острый РДС-взрослых

Предположить антифосфолипидный синдром можно при наличии аутоимунных заболеваний, привычного невынашивания беременности (не связанного с эндокринной патологией, генетическими аномалиями и аномалиями половых органов, истмико-цервикальной недостаточностью), при раннем гестозе, его тяжелых формах, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода, в том числе и в течение предыдущих беременностей, тромбоцитопении неустановленного генеза, ложноположительной реакции Вассермана. Согласно данным Милованова А.П. и соавт., 2005г., в 27-42% случаев невынашивания беременности у пациенток был выявлен антифосфолипидный синдром. Эпизоды тромбозов на фоне приема оральной контрацепции, в послеоперационном периоде, иммобилизации, рецидивирующие тромбозы и тромбоэмболии или множественность мест поражения, ретротромбозы, возникающие после терапии непрямыми антикоагулянтами, должны насторожить врача в отношении возможного наличия антифосфолипидного синдрома. Полиорганность симптоматики и необходимость проведения специальных подтверждающих лабораторных тестов

обуславливают, в ряде случаев, трудности в постановке диагноза. В связи с этим в 1999г. были предложены предварительные классификационные критерии [4], в соответствии с которыми диагноз антифосфолипидный синдром считается достоверным при сочетании не менее одного клинического и одного лабораторного признаков (табл. 2).

Таблица 2.

Предварительные критерии диагностики антифосфолипидного синдрома

Клинические критерии	
Сосудистый тромбоз	Один или более случаев артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов в любом органе, подтвержденный УЗИ, дуплексным исследованием или морфологически (при отсутствии значительных воспалительных изменений в стенке сосуда)
Патология беременности может быть представлена одним из трех вариантов	три и более необъяснимых последовательных спонтанных абортов (при исключении анатомических, генетических, гормональных причин); один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель беременности один и более эпизодов преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации, из-за преэклампсии, эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности
Лабораторные критерии	
Положительные антикардиолипидные антитела	классы IgG и IgM в сыворотке крови в средних и высоких титрах, определенное дважды, с интервалом в 6 недель, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода
Положительный волчаночный антикоагулянт	выявляемый в плазме по крайней мере дважды в интервалах не менее 6 недель стандартизованным методом

Макарова О.В. и соавт., 2002г., предлагает выделить следующие формы антифосфолипидного синдрома:

- первичный антифосфолипидный синдром;
- вторичный антифосфолипидный синдром;
- «катастрофический»;
- асимптомная циркуляция антифосфолипидных антител.

Первичным считается антифосфолипидный синдром, развившийся в отсутствии системных заболеваний соединительной ткани и аутоиммунных заболеваний, вторичным же он считается на фоне вышеперечисленной патологии. Редкой, но наиболее тяжелой формой является «катастрофический» антифосфолипидный синдром, характеризующейся острой полиорганной недостаточностью, связанной с практически тотальными тромбозами сосудов жизненно важных органов. Эта форма по клинике напоминает острый ДВС-синдром, так как в обоих случаях наблюдаются аналогичные изменения микроциркуляции-стаз и микротромбоз, в сочетании с гипокоагуляцией в периферической крови.

В акушеско-гинекологической практике встречаются следующие клинические проявления антифосфолипидного синдрома [5,8]:

- гестозы (включая эклампсию и преэклампсию), характеризующиеся ранним началом и тяжелым течением;
- HELLP-синдром;
- преждевременные роды;

плацентарная недостаточность и синдром задержки развития плода;  
преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;  
гипертензия беременных;  
тромбоцитопения;  
инсулин зависимый сахарный диабет;  
рецидивирующие тромбозы при беременности и в анамнезе;  
неудачные попытки искусственного оплодотворения и переноса эмбриона;  
осложнения при приеме оральных контрацептивов;  
хронические и острые инфекции.

В структуре акушерской патологии при антифосфолипидном синдроме невынашивание беременности занимает ведущее место. Риск потери плода при последующей беременности в случае отсутствия лечения у женщин с антифосфолипидным синдромом достигает 80%-90% [14]. В последние годы дискутируется вопрос, какой тип потери плода характерен для антифосфолипидного синдрома-неразвивающаяся беременность, прерывание беременности в первом триместре или в более поздние сроки гестации. Согласно исследованиям Макацария А.Д., 2001г., в отсутствии адекватного лечения внутриутробная гибель плода может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще отмечается во втором и третьем триместрах. Данные Vick R.L., 1997г., свидетельствуют, что эффективность своевременной адекватной терапии достигает 80%.

До сих пор не существует общепринятых стандартов профилактики и лечения, что обусловлено неоднородностью патогенеза, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений. Однако, разработанная Vick R.L. с соавт. в 1997 г. классификация типов тромбозов, дает возможность выделить общие принципы терапии антифосфолипидного синдрома (табл.3).

Таблица 3

Общие принципы терапии антифосфолипидного синдрома

Тип тромбоза	Вид терапии
тип 1. Тромбозы глубоких вен верхних и нижних конечностей, нижней полой вены, печеночных и почечных вен и/или легочная эмболия	Длительное лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами подкожно
тип 2. Артериальные тромбозы, включая коронарные артерии, периферические артерии и аорту	Длительное лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами подкожно
Тип 3. Церебральные и ретинальные сосудистые тромбозы	1. Церебральные тромбозы: длительная антиагрегантная терапия (аспирин или пентоксифиллин) в сочетании с длительным применением гепарина или низкомолекулярных гепаринов подкожно. 2. Ретинальные тромбозы: пентоксифиллин, в случае недостаточности данной терапии добавляется гепарин или низкомолекулярные гепарины подкожно
тип 4. Сочетание вышеуказанных типов	терапия зависит от типа и локализации тромбозов (см. выше)
тип 5. Положительные антифосфолипидные антитела в сочетании с привычным невынашиванием беременности	аспирин в низких дозах (50 - 100 мг/сут) до зачатия и добавление гепарина в дозе 5000 ЕД каждые 12 часов подкожно после зачатия

Данная схема не отражает всех методов лечения антифосфолипидного синдрома, так как существуют схемы лечения с применением плазмафереза, иммуноглобулина, рекомбинантного интерлейкина-3 и др. Однако наиболее часто используемыми препаратами в лечении антифосфолипидного синдрома при беременности являются низкомолекулярные гепарины, гепарин, ацетилсалициловая кислота.

Таким образом, своевременное выявление антифосфолипидного синдрома у женщин детородного возраста позволяет успешно провести патогенетически обусловленную терапию в прегравидарном периоде, что будет способствовать снижению частоты осложнений в течение беременности и родов, а также улучшить перинатальные исходы для плода и новорожденного.

### Литература

1. Агаджанова, А.А. Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности// *Акушерство и гинекология*-1999-№ 3-с. 6-8
2. Клюквина, Н.Г. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика, лечение// *Лечащий врач*-2005-№ 4-с. 26-29
3. Макарова, О.В., Кергелаева, СБ., Озолия, Л.А. Антифосфолипидный синдром в акушерстве. М, Российский государственный университет, 2002г., 24 с.
4. Макацария, А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М., 2001г.
5. Макацария, А.Д. Тромбофилия и беременность// *Вестник Российской Ассоциации Акушеров и Гинекологов*-1994-№ 1-с. 76-85
6. Милованов, А.П., Долженко, Т.А., Давтян, Т.А. Морфологическая диагностика и патогенез неразвивающейся беременности при

антифосфолипидном синдроме// Архив патологии-2005-том 67-№ 1-с. 9-13

7. Насонов, Е.Л., Антифосфолипидный синдром. Клиника и иммунологическая характеристика// Терапевтический архив-1989-№ 7-с. 5-13

8. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002г.

9. Сорока, Н.Ф., Савченко, М.А. Антифосфолипидный синдром: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение// Здоровоохранение-1998-№ 11-с. 6-9

10. Сухих, Г.Т., Пономарева, И.В., Городничева, Т.А., Валько, П.В. Спектр антифосфолипидных антител у беременных с гестозом// Акушерство и гинекология-1998-№5-с. 22-26

11. Чернуха, Е.А., Когиева, С.К., Короткова, Н.А. Течение послеродового периода у родильниц с АФС// Акушерство и гинекология-1996-№ 4-с. 11-14

12. Ames, PRJ, Tomasino, C, Andrea, CD. Thrombophilic genotypes in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies-prevalence and significance// Thrombosis and Haemostasis-1998-v 79-p. 46-49

13. Asherson, RA, Piette, J-C. The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: Acute multiorgan failure associated with antiphospholipid antibodies// Lupus-1996-5 (5)-p. 414-417

14. Bick, RL. The antiphospholipid thrombosis syndromes: a common multidisciplinary medical problem//Clin Appl. Thromb./ Haemost.-1997-3 (4)-p. 270-283

15. Branch, DW, Silver, RM. Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss?// Lupus-1996-5 (5)-p. 409-413

16. Cowchock, S. Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome// Lupus-1996-5 (5)-p. 467-472

17. Cowchock, S. Antibodies and pregnancy loss// The New England Journal of medicine-1997-17-p. 197-198

18. Lakasing, L, Postn, L. Adverse pregnancy outcome in the APS: focus for future research// Lupus-1997-№ 7-p. 681-684

19. Michael D. Lokshin. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome// Thrombosis and Haemostasis-1999-v82-№ 2-p. 641-649

20. Preston FE et al. Thromboprophylaxis in pregnancy reduces fetal losses in women with heritable thrombophilia: a prospective study// Supplement to Thrombosis and Haemostasis, Aug., 1999, p. 227

21. Wilson, WA, Gharavi, AE. Genetic risk factors for APL syndrome// Lupus-1996-5(5)-p.398-403