

© Уланова Ю. Т., 2003

Ю. Т. Уланова

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ НОСИТЕЛЬСТВА АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ В ПЕРИНАТОЛОГИИ

Кафедра нервных болезней Пермской медицинской академии (зав. проф. Шутов А. А.), г. Пермь, РФ

Усовершенствование методов детекции аутоантител и разработка при помощи гибридной технологии панелей моноклональных антител, с помощью которых стало возможно выявление антигенов-мишеней, позволили расширить наши представления о патогенезе многих заболеваний. В результате разработки в 1983 г. [27] твердофазного иммуноферментного анализа для определения антифосфолипидов (АФЛ) стало возможно лабораторное подтверждение своеобразного синдрома, первоначально описанного в рамках системной красной волчанки (СКВ), характеризовавшегося тромбозами, повторными выкидышами, неврологической симптоматикой и получившего название антифосфолипидного синдрома (АФС) [30]. Хотя АФС может быть обнаружен при различных заболеваниях и приеме некоторых лекарственных препаратов (вторичный АФС), во многих случаях синдром развивается в отсутствие каких-либо заболеваний и классифицируется как первичный АФС.

АФЛ, основными представителями которых являются волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к кардиолипину (АКЛ), — группа антител, гетерогенных по иммунохимической специфичности. Это в первую очередь связано с существованием нескольких классов мембранных фосфолипидов (ФЛ), различающихся по структуре и иммуногенности. Наиболее распространены «нейтральные» ФЛ — фосфотидилэтаноламин и фосфотидилхолин. Фосфотидилсерин и фосфотидилинозитол относятся к группе отрицательно заряженных (анионных) ФЛ, локализующихся на внутренней поверхности биомембран. Кардиолипин (фосфотидилглицерол) является «двойным» ФЛ и присутствует, главным образом, на внутренней мембране митохондрий. Таким образом, мишенью для АФЛ являются ФЛ-матрицы, ФЛ тромбоцитов и клеток эндотелия сосудов. ВА и АКЛ рассматриваются в качестве серологических маркеров, а, возможно, и патогенетического фактора АФС.

ФЛ играют важную роль в активации ферментов свертывания крови, что определяется способностью биологических мембран различных клеток, в первую очередь эндотелия сосудов, концентрировать и лока-

лизовать компоненты коагуляционной системы [3]. Анионные ФЛ, играющие основную роль в активации коагуляционной системы, экспонируются на клеточных мембранах только в процессе активации клеток. Антитела, реагирующие с отрицательно заряженными ФЛ, способны взаимодействовать с активированными тромбоцитами и эндотелиальными клетками, вызывать их повреждение, обуславливая развитие тромбоза и тромбоцитопении. ВА представляет собой популяцию антител, специфически реагирующих с ФЛ-компонентом протромбиназы активаторного комплекса. Первоначально предполагалось, что только IgG-АКЛ связаны с тромбозами, однако дополнительные исследования показали, что IgA- и IgM-АКЛ также могут иметь отношение к тромбозам [38].

АФЛ, как и другие типы органоспецифических аутоантител, присутствующих в сыворотке крови больных аутоиммунными заболеваниями, являются нормальным компонентом комплекса антител иммунной системы. В сыворотке здоровых лиц выявляется низкий уровень АФЛ; при этом биологические мембраны каким-то образом защищены от патогенного воздействия последних. Резкое увеличение концентрации АФЛ наблюдается при ряде заболеваний человека, ассоциирующихся с В-клеточной активацией [8].

В 1990 г. были получены данные о том, что АКЛ связываются с кардиолипином в присутствии «АКЛ-кофактора», который был идентифицирован как β_2 -гликопротеид I (β_2 -ГП I), присутствующий в нормальной плазме в ассоциации с липопротеинами. При этом антитела распознают антигенные детерминанты не кардиолипина, а конформационные эпитопы, формирующиеся в процессе взаимодействия β_2 -ГП I с кардиолипином. In vitro β_2 -ГП I обладает естественной антикоагулянтной активностью [31]. Считается, что β_2 -ГП I и другие ФЛ-связывающие белки направлены против отрицательно заряженных ФЛ, экспонируемых при повреждении мембран и активации клеток, и защищают тем самым организм от чрезмерной коагуляции. При связывании этих белков АФЛ теряют свою антикоагулянтную активность. β_2 -ГП I-зависимое связывание АФЛ и эндотелиальных клеток при-

водит к активации последних, что проявляется гиперсекрецией молекул адгезии, увеличением прилипания моноцитов к поверхности эндотелия [4]. Прямое воздействие АФЛ на ФЛ возможно при приобретении последними гексагональной формы в результате повреждения мембран [12].

В сыворотке крови больных с АФС имеются антитела, реагирующие с кардиолипином только в присутствии β_2 -ГП I, и их синтез ассоциируется с развитием тромботических нарушений. Напротив, в сыворотках больных инфекционными заболеваниями присутствуют в основном антитела, реагирующие с кардиолипином в отсутствие β_2 -ГП I, что позволяет объяснить низкую частоту тромботических нарушений у больных инфекционными заболеваниями.

Поскольку тромбозы, обусловленные АФС, выходят на одно из первых мест по частоте, в настоящее время все чаще говорят о синдроме АФЛ-тромбоза. Синдром АФЛ-тромбозов в большинстве случаев состоит из двух клинически отдельных синдромов — люпус-антикоагулянтного и антикардиолипинового. Синдром, обусловленный циркуляцией АКЛ, встречается в 5 раз чаще, чем люпус-антикоагулянтный [21]. Антикардиолипиновый синдром чаще связан как с артериальными, так и венозными тромбозами, включая не только типичные тромбозы глубоких вен и легочную эмболию. Также при антикардиолипиновом синдроме рано диагностируется коронарная и цереброваскулярная болезнь, тромбоз сосудов сетчатки и плаценты. Люпус-антикоагулянтный симптомокомплекс, хотя иногда и ассоциируется с поражением артерий, значительно чаще связывается с венозными тромбозами [7].

В настоящее время причины, вызывающие АФС, четко не обозначены. Отмечено повышение частоты АФЛ в семьях больных с АФС, описаны случаи АФС (чаще первичного) у членов одной семьи. Имеется определенная связь между гиперпродукцией АФЛ и носительством антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также генетическими дефектами компонента [9]. Получены данные, что врожденная тромбофилическая мутация ДНК (изменение гена фактора V и гена метилтетрагидрофолатредуктазы) может способствовать гиперкоагуляции, наблюдаемой у пациентов с АФС и СКВ [29].

Особое значение циркуляция АФЛ приобретает при наступлении беременности. Частота АФЛ в популяции беременных женщин колеблется от 2% до 7% [28, 32], а, по некоторым данным [33], у 24,4% здоровых беременных женщин отмечается повышенный уровень антител к ФЛ. В I и II триместрах физиологического течения беременности имеет место незначительная поликлональная активация продукции IgM-АФЛ, которая затем снижается в III триместре. При этом содержание IgG-АФЛ на протяжении всей гестации остается на низком уровне, соответствующем физиологическому вне беременности. Предполагается, что продукция IgM-АФЛ индуцируется подъемом уровня ФЛ в крови, обусловленным повышением их

анаболизма и секрецией ФЛ плацентой, а также депортацией микроворсин трофобласта. В течение беременности в результате процессов саморегуляции уровень АФЛ снижается [16].

Гиперпродукция АФЛ во время беременности на сегодняшний день связывается с различной акушерско-гинекологической патологией. И. В. Пономаревой с соавт. [10] было установлено, что у 63,5% беременных женщин с гестозами выявляются высокие уровни АФЛ изотипов IgM и/или IgG, причем уровень АФЛ обычно коррелирует с тяжестью гестоза. В случае привычного невынашивания ВА выявляется у 27,5—31% беременных [5], а, по некоторым данным [22], — у 60%.

С наступлением беременности в наблюдениях с высоким уровнем циркулирующих АФЛ отмечается стойкое увеличение агрегационной и функциональной активности тромбоцитов. Во II и III триместрах беременности явления гиперфункции тромбоцитов усиливаются, что, как правило, сочетается с гиперкоагуляцией в плазменном звене гемостаза и проявлением умеренной тромбинемии по типу хронической формы течения ДВС-синдрома [13]. Развитие хронической формы ДВС-синдрома у женщин с АФС приводит к нарушению фетоплацентарного кровотока, при этом большей тяжести синдрома ДВС соответствует более значительное проявление плацентарной недостаточности [14, 15]. Было показано [6], что фетоплацентарная недостаточность развивается у 77% беременных с циркулирующей АФЛ. Гистологические исследования плаценты от беременных с АФС морфологически выявляют наличие тромботического процесса [11].

АФЛ представляют опасность как для плода, так и для новорожденного. У женщин с высоким уровнем АФЛ в 5 раз увеличена рождаемость недоношенных детей, в 1,5 раза — асфиксии новорожденных различной степени [1]. Г. Т. Сухих с соавт. [16] показано, что гипотрофия диагностируется чаще у новорожденных, родившихся у женщин с повышенным уровнем АФЛ (59,6% против 18,5%). Задержка развития плода также может с большой вероятностью указывать на повышенный уровень циркулирующих АФЛ у женщины. На основании ультразвукового обследования [37] была отобрана группа беременных женщин (55) с предполагаемой задержкой развития плода, у которых в дальнейшем исследовали уровень АФЛ. Вопреки интенсивному лечению, 37 (67%) новорожденных родились с признаками внутриутробной гипотрофии (10-й перцентиль или ниже), и у 9 (24%) младенцев матери имели повышенный уровень АФЛ. Необходимо оговориться, что в большинстве публикаций, посвященных взаимосвязи синдрома задержки внутриутробного развития плода и циркуляции АФЛ, нет сведений о регистрации уровня данных антител у новорожденных.

При исследовании эмбриоморфологии blastocисты у беременных, перенесших оплодотворение *in vitro*, Azem F. et al. [19] показали, что АКЛ обнаруживаются в 50% патологической эмбриоморфологии blastocисты, тогда как в случае нормальном эмбрио-

морфологии АКЛ выявляются в 20% ($p < 0,001$). Этой ассоциацией, вероятно, можно объяснить низкую частоту имплантации и ранние потери беременности у женщин с АКЛ.

С завершением плацентации и прогрессированием беременности акценты воздействия АФЛ несколько смещаются. Сформированная плацента выполняет не только транспортную функцию, но и роль иммунного барьера. Трансплацентарный перенос от матери IgG и его фрагментов можно выявить с 21-й недели беременности, в отличие от IgA и IgM, не проникающих к плоду. Поступление АФЛ-IgG от матери к плоду было доказано N. Zurgil et al. [41]. По их данным, титр АФЛ-антител у новорожденных снижается в течение 3 месяцев после рождения, а после 6 месяцев данные антитела в крови детей уже не определяются. На фоне повышения уровня АКЛ у беременных, описываются случаи поражения сердца у плода. Анализ, проведенный Е. Н. Затикиан [2], показал, что в 42% наблюдений отмечаются изменения, чаще всего выражающиеся в гипертрофии миокарда правого желудочка.

Снижение активности системы фибринолиза, несбалансированность системы коагуляции в сочетании с циркуляцией АФЛ предрасполагают к развитию тромбофилического состояния уже в антенатальном периоде. В случае формирования тромба и последующей тромбоэмболии уже во внутриутробном периоде возможно развитие очаговых ишемических поражений мозга плода с последующим глиозом и образованием кистозных полостей. Несомненно, частота развития ишемических повреждений мозга зависит от гестационного возраста плода. Так, при гестационном возрасте менее 28 недель частота оказывается нулевой, приблизительно 5% — для плодов в возрасте от 28 до 32 недель, 10% — для гестационного возраста 32–37 недель и 15% — для гестационного возраста 37–40 недель [20]. В случае развития ишемических инсультов на 20–27-й неделе гестационного развития возможно последующее развитие порэнцефалии и гидроэнцефалии, тогда как после инсультов, происшедших ранее 30-й недели гестации, имеет место развитие многокамерной лейкомаляции. Однако частота, с которой фетальные инсульты происходят приблизительно у 25% плодов, умерших в течение беременности, осложненных материнским АФС, остается не исследованной [23].

Повышение уровня АКЛ-IgG у детей раннего возраста может приводить к различным осложнениям. Описано развитие эритематозного узелкового поражения кожи в сочетании с повышением уровня печеночных ферментов [34]. Уровень АКЛ в таких наблюдениях нормализовался в течение 16 месяцев после начала заболевания. Описан эпизод ишемии левой ноги у младенца в возрасте 2 месяцев. Прием низких доз аспирина в последующие 3 года наблюдения привел к нормализации уровня АКЛ [26].

Публикации, посвященные ассоциации неонатальных поражений ЦНС и циркуляции АФЛ, относительно немногочисленны. По данным Volpe J. J.

[40], циркуляция АФЛ, как причина очаговых церебральных повреждений, выявленных в серии из 158 обследованных новорожденных, составляет только 0,5%. В частности, из 9 новорожденных с врожденными гемипарезами, обусловленными поражением средней мозговой артерии и документированными КТ и ЯМР в 7 семьях (пациенты или матери) определялись повышенные уровни АФЛ [35].

В ходе наблюдения за доношенным младенцем, родившимся у 41-летней женщины с повышенным уровнем АКЛ, L. F. Akanli et al. [18] выявлены множественные эпизоды апноэ и цианоза в сочетании с умеренной гипотонией, потребовавшие дополнительной вентиляционной поддержки в течение 2 суток. Компьютерная аксиальная томография выявила церебральный инфаркт в бассейне средней мозговой артерии. В представленном случае определение уровня антител у ребенка не проводилось.

Оперкулярными припадками и простыми парциальными припадками характеризовался ранний неонатальный период у младенца, описанного DeKlerk O. L. et al. [25]. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен предшествующей антенатальной гибелью плода на 20-й неделе беременности. ЯМР-томография визуализировала инфаркт левой средней мозговой артерии. Обследование новорожденного обнаружило повышение ВА-IgG. В возрасте 3 месяцев при ЯМР-томографии были выявлены признаки локальной атрофии коры головного мозга. В годовалом возрасте двигательных нарушений и задержки умственного развития у ребенка не отмечалось.

В случае, описанном G. Chow et al. [24], у девочки, родившейся путем кесарева сечения на 38-й неделе гестации, на 3-и сутки жизни развились 6 простых парциальных эпилептических припадков в левых конечностях длительностью 1–2 мин каждый. В неврологическом статусе отмечалось повышение мышечного тонуса в левых конечностях, асимметрия рефлекса Моро. КТ-сканирование выявило едва заметную отечность, низкую плотность и потерю дифференцировки в правой фронто-париетальной и темпоральной области. АКЛ IgG-антитела определялись на верхней границе нормы, АКЛ IgM-антитела — в пределах нормы и β_2 ГП I был менее 1 U/ml. В возрасте 4 месяцев повторное КТ-сканирование мозга не выявляло патологий. Осмотр в возрасте 5 месяцев не показал отклонений в неврологическом статусе у ребенка. Как и в предшествующем случае отмечалось отягощение акушерско-гинекологического анамнеза у матери: первый ребенок умер после экстренного кесарева сечения на 26-й неделе беременности, которая осложнилась молниеносной преэклампсией, второй ребенок родился на 32-й неделе беременности с правосторонним врожденным гемипарезом и с последующим присоединением эпилепсии.

Приведенные наблюдения свидетельствуют о клинике ишемически-гипоксической энцефалопатии, проявляющейся очаговыми или многоочаговыми ишемическими некрозами мозговой паренхимы. Развитие це-

ребралной ишемии у детей с повышенным уровнем АКЛ антител R. K. Silver et al. [39] объясняют тремя возможными механизмами: 1) тромбоз фетоплацентарной сосудистой сети может вызывать эмболизацию сосудов головного мозга через овальное отверстие; 2) АКЛ-антитела могут вызывать тромбоз сосудов головного мозга; 3) антитела, поражая плаценту, вызывают плацентарную недостаточность.

Однако существуют и более сдержанные оценки роли АФЛ в неонатальном периоде. J. K. Pollard [36] в результате обследования детей, родившихся у женщин, лечившихся во время беременности по поводу АФС, сделал вывод о том, что недоношенность и проблемы неонатального периода у детей данной группы не отличаются от контрольной. Особое значение могут иметь и результаты исследований, проведенных В. О. Шпитонковой с соавт. [17]. При исследовании вторичного АФС у детей, больных СКВ (средний возраст 12,3 года), авторами не диагностировано тромбозов крупных сосудов мозга, в то время как у 25% детей выявлялось поражение мелких церебральных сосудов. Авторы делают вывод о преимущественном поражении микроциркуляторного русла мозга у детей с циркулирующей АФЛ.

Таким образом, циркуляция АФЛ у беременных может встречаться при различных видах акушерско-гинекологической патологии и при определенных условиях оказывать существенное влияние на течение раннего неонатального периода и развитие детей первых месяцев жизни. Представляется важным дальнейшее углубленное изучение распространенности циркуляции АФЛ среди новорожденных и детей раннего возраста, оценка состояния их здоровья, а также особенностей различных форм ишемически-гипоксической энцефалопатии, связанных с циркулирующей АФЛ-антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городничева Ж. А., Пономарева И. В., Мурашко Л. Е. и др. // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 35—38.
2. Затицян Е. Н., Сидельникова В. М., Кидралиева А. С. и др. // Акуш. и гин. — 1993. — № 1. — С. 27—30.
3. Зубаилов Д. М. Биохимия свертывания крови. — М., 1978. — 175 с.
4. Кузнецова Т. В., Тищенко В. А., Кобылянский А. Г. и др. // Тер. архив. — 1999. — № 12. — С. 41—44.
5. Кулаков В. И., Сидельникова В. М. // Акуш. и гин. — 1996. — № 4. — С. 3—4.
6. Лобова Л. А. Клинико-патогенетическое значение антифосфолипидных антител в развитии осложнений беременности при микоплазменной и смешанной инфекции у женщин: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 2000.
7. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. // Акуш. и гин. — 1999. — № 2. — С. 13—18.
8. Насонов Е. Л. // Клин. мед. — 1989. — № 1. — С. 5—13.
9. Насонов Е. Л., Кобылянский А. Г., Кузнецова Т. В. и др. // Клин. мед. — 1998. — № 9. — С. 9—14.
10. Пономарева И. В., Городничева Ж. А., Ванько Л. В. и др. // Акуш. и гин. — 2000. — № 2. — С. 12—15.

11. Прудникова Л. З., Алекберова З. С., Насонов Е. Л. и др. // Клин. мед. — 1989. — № 6. — С. 59—64.
12. Решетняк Т. М., Алекберова З. С. // Тер. архив. — 1998. — № 12. — С. 74—78.
13. Сапина Т. Е., Мищенко А. Л. // Акуш. и гин. — 1999. — № 2. — С. 30—33.
14. Сидельников С. В., Кирющенко П. А. // Акуш. и гин. — 1996. — № 4. — С. 16—18.
15. Сидельникова В. М., Кирющенко П. А., Кидралиева А. С. и др. // Акуш. и гин. — 1994. — № 3. — С. 12—15.
16. Сухих Г. Т., Пономарева И. В., Городничева Ж. А. и др. // Акуш. и гин. — 1998. — № 5. — С. 22—25.
17. Шпитонкова О. В., Подчерняева Н. С., Рябова Т. В. // Мед. помощь. — 2000. — № 6. — С. 20—23.
18. Akanli L. F., Trasi S. S., Thuraisamy K. J. et al. // Am. J. Perinatol. — 1998. — Vol. 15, № 6. — P. 399—402.
19. Azem F., Geva E., Amit A. // Am. J. Immunol. — 1998. — Vol. 39, № 3. — P. 161—163.
20. Barmada M. A., Moosy J., Shuman R. M. // Ann. Neurol. — 1979. — Vol. 6. — P. 495—502.
21. Bick R. L., Baker W. F. // Med. Clin. North. Am. — 1994. — Vol. 78. — P. 667.
22. Bick R. L., Arun B., Frenkel E. P. // Hemostasis. — 1999. — Vol. 29. — P. 100—110.
23. Branch D. W., Silver R. M., Blackwell J. L. et al. // Obstet Gynecol. — 1992. — Vol. 80. — P. 614—620.
24. Chow G., Mellor D. // Develop. Med. & Child Neurology. — 2000. — Vol. 42. — P. 412—413.
25. De Klerk O. L., De Vries T. W., Sinnige L. G. F. // Pediatrics. — 1997. — Vol. 100, № 4. — P. 1—3.
26. Evans M. J. D., Alfaham M. // Arch. of Dis. in Childhood. — 1996. — Vol. 75. — P. 342—343.
27. Harris E. N., Gharavi A. E., Boey M. L. // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 1211—1214.
28. Harris E. N., Spinnato J. A. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 165. — P. 1272—1277.
29. Higginbotham E. A., Zimmerman S. A., Howard T. A. et al. // J. Rheumatology. — 2001. — Vol. 28, № 2. — P. 370—372.
30. Hughes G. R. V. // Br. Med. J. — 1983. — Vol. 187. — P. 1088—1089.
31. Inanc M., Radway-Bright E. L., Isenberg D. A. // Br. J. of Rheumatology. — 1997. — Vol. 36. — P. 1247—1257.
32. Lockwood C. J., Romero R., Feinberg R. F. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 161. — P. 369—373.
33. Lynch A., Marlar R., Murphy J. et al. // Ann. of Int. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 470—475.
34. Miyagawa S., Uchida Y., Taira K., Higuchi M. et al. // Lupus. — 2000. — Vol. 9, № 8. — P. 637—640.
35. Niemann G., Dobler-Neumann M. et al. // Clin. Pediatr. — 1999. — Vol. 211, № 211. — P. 154—160.
36. Pollard J. K., Scott J. R., Branch D. W. // Obstet. Gyn. — 1992. — Vol. 80, № 3. — Pt. 1. — P. 365—368.
37. Polzin W. J., Kopelman J. N., Robinson R. D. et al. // Obstet. Gyn. — 1991. — Vol. 78, № 6. — P. 1108—1111.
38. Samarkos M., Asheron R. A., Loizou S. // J. Rheumatology. — 2001. — Vol. 28, № 4. — P. 694—697.
39. Silver R. K., Macgregor S. N., Pasternak J. K., Neely S. E. // Obstet. Gyn. — 1992. — Vol. 80. — P. 497—499.
40. Volpe J. J. Neurology of the Newborn. — Philadelphia, 1995. — 305 p.
41. Zurgil N., Bakimer R., Tincani A. et al. // Lupus. — 1993. — Vol. 2, № 4. — P. 233—237.