

## Антифосфолипидный синдром

*Колосков А.В.,<sup>1,2,3</sup> Филиппова О.И.,<sup>1,2</sup> Столица А.А.,<sup>3</sup> Бессмельцев С.С.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра трансфузиологии

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, т. (812) 415-19-17  
avkoloskov@inbox.ru

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская больница № 26»

196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2, т. (812) 375-30-10  
milidoctor@mail.ru

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный центр сердца крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»

Федеральный специализированный перинатальный центр  
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2., т. (812) 702-18-72  
alexstolica@yandex.ru

<sup>4</sup> ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»,  
193024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16, т. (812) 274-66-40,  
bloodscience@mail.ru

**Резюме:** Антифосфолипидный синдром представляет собой системное аутоиммунное заболевание, связанное с тромбозами сосудов и/или повторными эпизодами гибели плода в присутствии устойчиво повышенного уровня антифосфолипидных антител. Основной антигенной мишенью для этих антител был идентифицирован  $\beta$ 2-гликопротеин I, который выступает посредником для связывания антифосфолипидных антител с клетками – мишенями, включая эндотелиальные клетки, моноциты, тромбоциты и клетки трофобласта, что приводит протромботическим и провоспалительным изменениям которые, в конечном счете, могут привести к развитию тромбоза и/или гибели плода. С момента создания международной предварительной классификации и критериев диагностики антифосфолипидного синдрома в 1999 году был выполнен значительный

объем работы в области фундаментальных исследований, позволивший получить новую информацию. Клинические критерии антифосфолипидного синдрома были пересмотрены в Сиднее в 2006 году. Само по себе присутствие антифосфолипидных антител не означает развитие у пациента антифосфолипидного синдрома. Для диагностики антифосфолипидного синдрома требуется комбинация, по меньшей мере, одного клинического и одного лабораторного критерия. Критерии Сиднея не рекомендуют использовать термин «вторичный антифосфолипидный синдром». Выполненные исследования не смогли найти различия в клинических последствиях действия антифосфолипидных антител у пациентов с первичным и вторичным антифосфолипидным синдромом.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром,  $\beta$ 2-гликопротеин I, клинические критерии

### **Antiphospholipid syndrome**

*Koloskov A.V.,<sup>1,2,3</sup> Philippova O.I.,<sup>1,2</sup> Stolitsa A.A.,<sup>3</sup> Bessmeltsev S.S.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> *SBIHE «Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» under the Ministry of Public Health and Social Affairs of Russian Federation, St.Petersburg, Russia*

<sup>2</sup> *City Hospital № 26, St.Petersburg, Russia*

<sup>3</sup> *FSBI «Almazov federal heart, blood and endocrinology center»  
Federal specialized perinatal center, St.Petersburg, Russia*

<sup>4</sup> *FSBI «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA Russia»,  
St.Petersburg, Russia*

**Abstract:** Antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease associated with thrombosis and/or recurrent fetal loss in the setting of detectable antiphospholipid antibodies. The major antigenic target has been identified as  $\beta$ 2-glycoprotein I, which mediates binding of antiphospholipid antibodies to target cells including endothelial cells, monocytes, platelets and trophoblasts, leading to prothrombotic and proinflammatory changes that ultimately result in thrombosis and/or fetal loss. Since the establishment of the international preliminary classification and diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome in 1999 was a considerable

amount of work in the field of basic research, which provided new information. Clinical criteria of antiphospholipid syndrome were revised in Sydney in 2006. The mere presence of antiphospholipid antibodies does not mean the development of antiphospholipid syndrome in a patient. For the diagnosis of antiphospholipid syndrome requires the combination of at least one and one clinical laboratory test. Sydney criteria do not recommend using the term "secondary antiphospholipid syndrome." The studies failed to find differences in the clinical effects of the action of antiphospholipid antibodies in patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome,  $\beta$ 2-glycoprotein I, clinical criteria

Антифосфолипидный синдром (АФС) - системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующими тромбозами и повторными эпизодами гибели плода в присутствии устойчивого повышения антифосфолипидных антител включающих волчаночный антикоагулянт, антитела классов IgG/IgM к кардиолипину и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I [1–3]. Антифосфолипидные антитела представляют собой гетерогенную группу аутоантител, которые реагируют на фосфолипиды, фосфолипид – связывающие белки и комплексы фосфолипидов с белками. Антифосфолипидные антитела нацелены, главным образом, на антиген  $\beta$ 2-гликопротеина I и с учетом антител, направленных против протромбина, на их долю приходится более 90 % антительной активности у пациентов с АФС [4–6]. Хотя большинство антифосфолипидных антител являются специфичными для единственного антигена, выделенные от пациентов антифосфолипидные антитела могли связываться с различными белками, участвующими в каскаде свертывания крови, что свидетельствует о том, что единственный клон, синтезирующий антифосфолипидные антитела, может вызывать множественные изменения в системе коагуляции и влиять на активность клеток, что в итоге может приводить к тромбозам и/или гибели плода [7,8].

Само по себе присутствие антифосфолипидных антител не означает развитие у пациента АФС. Поскольку у лиц без предшествующего анамнеза тромбоза, в крови которых были выявлены антифосфолипидные антитела, развитие тромбоза в течение последующего пятилетнего периода наблюдения отмечалось лишь в 8,1 %, то возможно сделать заключение о том, что для подтверждения диагноза АФС помимо лабораторных

изменений необходимо присутствие клинической картины заболевания. В поддержку этой «дуалистической» гипотезы (или гипотезы «двойного удара») свидетельствует выявление у лиц, с манифестировавшими тромбозами, заболеваний, которые относятся к значимым факторам риска развития тромбоза при АФС, включая гипертензию, наличие аутоиммунных заболеваний, гиперхолестеринемии, наличие антител против ДНК или наличие в среднем титре антител к кардиолипину [9]. Различают факторы риска, предрасполагающие к артериальным или к венозным тромбозам. Факторы риска для развития артериального тромбоза, включают гипертензию, гипергомоцистеинемию, проведение гормонозаместительной терапии или назначение пероральных контрацептивов. К факторам риска, предрасполагающим к развитию венозных тромбозов, относят гипертриглицеридемию, наследственную тромбофилию или наличие антител класса IgG к кардиолипину в титре более 40 МЕ [10].

У пациентов с АФС, протекающим с положительным волчаночным антикоагулянтом и/или антифосфолипидными антителами, увеличивается риск развития тромбозов с расчетными показателями, соответственно, от 3,1 до 9,4 [11,12]. Риск повторных тромбозов за пятилетний период при АФС составляет 16,6%, несмотря на применение антикоагулянтов и/или аспирина. АФС также связан с увеличением показателя летальности за пятилетний период на 5,3%, при этом большинство смертей происходит в течение первого года после подтверждения диагноза. В качестве ведущей причины смерти выступает бактериальная инфекция, инфаркт миокарда, инсульт и кровоизлияние в головной мозг [13]. Катастрофический антифосфолипидный синдром – состояние характеризующееся развитием одновременно нескольких артериальных или венозных тромбозов в присутствии антифосфолипидных антител, является очень опасным, хотя и редким осложнением, встречающимся у 0,9 % больных с АФС. Несмотря на интенсивное лечение при катастрофическом антифосфолипидном синдроме показатель смертности по-прежнему остается в диапазоне между 44 и 55,6% [13,14].

Предварительная классификация и диагностические критерии для верификации АФС были установлены международным консенсусом на конференции в городе Саппоро в 1999 году [2]. С момента выхода работы появились новые клинические, лабораторные и экспериментальные данные, что послужило основанием для нового осмысления полученной научной и клинической информации. Диагностические критерии и

классификация были пересмотрены и опубликованы в 2006 году и стали известны как Сиднейские критерии АФС [15].

Для диагностики АФС требуется присутствие комбинации, по меньшей мере, одного клинического и одного лабораторного критерия. Подчеркивается принципиальное значение длительности существования во времени положительных результатов лабораторных тестов. В критериях Саппоро, для признания результатов лабораторных тестов положительными, предлагалось использовать интервал не менее 6 недель. Поскольку были высказаны существенные опасения, что из-за транзиторного повышения титра антифосфолипидных антител, не имеющих патогенетической связи с АФС, что не является редкостью в клинической практике, существует риск гипердиагностики АФС, то в Сиднейских критериях интервал между повторными исследованиями был удлинен до 12 недель. Имеющаяся на момент принятия Сиднейских критериев АФС информация свидетельствовала в пользу того, что удлинение интервала между повторными исследованиями вряд ли повлияет на чувствительность в плане диагностики АФС, но соблюдение данного интервала между возникновением клинических проявлений и выявлением антител обеспечивает большую уверенность в том, что выявленные антифосфолипидные антитела имеют отношение к развитию АФС, а не являются эпифеноменом. Также было констатировано, что не следует диагностировать АФС, если между отдельными клиническими событиями и положительными результатами лабораторных тестов имеют место интервалы более пяти лет [15].

Критерии Сиднея не рекомендуют использовать термин «вторичный антифосфолипидный синдром». Выполненные исследования не смогли обнаружить различия в клинических последствиях действия антифосфолипидных антител у пациентов с «первичным» и «вторичным» АФС [16,17]. Большинство пациентов с так называемым «вторичным антифосфолипидным синдромом» страдают системной красной волчанкой. Неизвестно, являются ли АФС и системная красная волчанка двумя заболеваниями, совпадающими у одного индивидуума, или системная красная волчанка является базовым событием для развития АФС, или АФС и системная красная волчанка являются двумя элементами единого патологического процесса [18,19]. Некоторые случаи «вторичного» АФС классифицируются как люпус-подобные заболевания. Схожесть и различие между системной красной волчанкой, люпус-подобными заболеваниями и АФС заслуживают

дальнейшего рассмотрения. Вместо обозначения «первичный» и «вторичный» АФС, предлагается документировать существование системной красной волчанки или иного заболевания [15].

Ниже представлены критерии диагностики АФС, принятые консенсусом в 2006 году (Сиднейские критерии АФС).

АФС синдром присутствует, если хотя бы один клинический и один лабораторный симптом имеет место\*

### **Клинические критерии.**

#### **1. Тромбоз сосудов\*\***

Один или более клинических эпизодов\*\*\* артериального, венозного тромбоза или тромбоз небольшого сосуда в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден объективными критериями (т.е. должны иметь место однозначные выводы соответствующих визуализирующих исследований или результатов гистологического исследования). При гистологическом исследовании тромбы должны быть без значительных признаков воспаления в стенке сосуда.

#### **2. Патология беременности.**

а) Один или более необъяснимых эпизодов смерти морфологически нормального плода на или после 10 недели беременности, с нормальной морфологией плода, документированной при ультразвуковом или патоморфологическом исследовании плода; или

б) Один или более эпизодов преждевременных родов морфологически нормальным новорожденным до 34-й недели беременности вследствие: (i) эклампсии или тяжелой преэклампсии диагностированной на основании стандартных критериев или (ii) диагностированных признаках плацентарной недостаточности\*\*\*\*;

или

с) три или более необъяснимых спонтанных аборта подряд на сроке до 10 недель беременности при отсутствии у матери анатомических и гормональных нарушений и при исключении хромосомных причин по материнской или отцовской линии.

### **Лабораторные критерии.**

1. В плазме присутствует волчаночный антикоагулянт, выявленный два или более раза на протяжении, по крайней мере, 12 недель, при проведении исследования на основании рекомендаций Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза.

- верификация факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, каолиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время, текстариновое время
- невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной донорской плазмой
- укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов
- исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови).

2. Антитела к кардиолипину изотипа IgG и/или IgM в среднем или высоком титре, выявленные два или более раза на протяжении, по крайней мере, 12 недель, при проведении стандартизированного исследования ЭЛИСА.

3. Антитела к  $\beta 2$  гликопротеину I изотипа IgG и/или IgM определяемые в высоком титре в сыворотке или плазме два или более раза на протяжении, по крайней мере, 12 недель, при проведении исследования ЭЛИСА, согласно рекомендуемым процедурам.

\*Диагноза АФС следует избегать, если между результатами отдельных положительных тестов ИФА и клиническими признаками имеется интервал менее 12 недель и более 5 лет.

\*\* Присутствующие врожденные или приобретенные факторы риска тромбоза не являются причиной исключения АФС у больного. Однако рекомендуется выделять отдельные группы пациентов в зависимости от (а) отсутствия и (б) наличия дополнительных факторов риска тромбоза. Такими факторами риска являются возраст (> 55 у мужчин, > 65 у женщин); наличие любых установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензии, диабета, повышенного уровня липопротеинов низкой плотности или низкий уровень липопротеинов высокой плотности, курения, наследственности, указывающей на раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний в семье, индекса массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, микроальбуминурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, врожденных тромбофилий, приема пероральных

контрацептивов, нефритического синдрома, опухоли, иммобилизации и хирургических вмешательств.

\*\*\* Эпизод тромбоза в прошлом может рассматриваться, как положительный клинический критерий, при условии, если он был объективно подтвержден соответствующими диагностическими средствами и что нет альтернативного диагноза или обнаруженной причины тромбоза. Тромбоз поверхностных вен не включен в клинические критерии.

\*\*\*\* Общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают в себя: (i) патологические или ухудшающиеся результаты тестов жизнедеятельности плода, предполагающие наличие гипоксии плода; (ii) патологические результаты доплерографического исследования кровотока в сосудах, предполагающие наличие гипоксии плода, например отсутствие конечного диастолического кровотока в артерии пуповины; (iii) маловодие, например индекс амниотической жидкости 5 см или меньше; (iv) низкий вес при рождении (меньше, чем 10-й перцентиль для гестационного возраста плода).

\*\*\*\*\* При выполнении исследований настоятельно рекомендуется классифицировать пациентов с АФС исходя из следующих категорий: I – имеет место более одного лабораторного критерия (любая комбинация); IIa – присутствует только волчаночный антикоагулянт; IIb – присутствуют только антитела к кардиолипину; IIc – присутствуют только антитела к  $\beta 2$  гликопротеину I [15].

При АФС антифосфолипидные антитела связываются с эндотелиальными клетками, тромбоцитами и моноцитами, вызывая провоспалительную и протромботическую ситуацию, ответственную за тромботические осложнения [20]. Во время беременности антифосфолипидные антитела направлены на плаценту, особенно на клетки цитотрофобласта. Первоначально цитотрофобласты дифференцируются в два типа клеток. С одной стороны, ворсинки трофобласта сливаются, образуя синцитиотрофобласт - защитный барьер между матерью и плодом. С другой стороны, вне ворсинчатый трофобласт будет постепенно захватывать и колонизировать материнский эндометрий [21].



Основным антигеном для антифосфолипидных антител является  $\beta$ 2-гликопротеин I, катионный белок, который обычно находится в закрытой конформации. Он состоит из пяти гомологичных областей примерно из 60 аминокислот каждая. Домены I и V являются двумя положительно заряженными доменами [22,23]. При нормальном течении беременности и формировании синцитиотрофобласта, анионные фосфолипиды представлены на внешней поверхности клеток трофобласта, что приводит к связыванию  $\beta$ 2-гликопротеина I через домен V. Это место связи представляется потенциальным местом для действия антифосфолипидных антител, вызывающих изменение формы белка от круговой к открытой форме и экспозиции доменов I и V на поверхности [22,23]. В 2009 году в международном многоцентровом исследовании было протестировано 477 образцов плазмы, положительной по наличию антител к  $\beta$ 2-гликопротеину, специфичных к домену I. Было продемонстрировано наличие выраженной взаимосвязи антител данной специфичности с развитием акушерской патологии по сравнению с общими антителами класса IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину [24,25].

Патогенетический механизм воздействия антифосфолипидных антител на клетки трофобласта является предметом дискуссии и в разное время существовало несколько гипотез, пытающихся объяснить это воздействие. Первая гипотеза строилась на проведении аналогии с «тромботическим АФС» и высказывалось предположение о том, что патогенез акушерского АФС в основном связан с развитием тромбоза в плаценте. В качестве доказательства предоставлялись результаты гистологического исследования плаценты пациенток с АФС после случаев спонтанного аборта, гибели плода, а также живорождения, на основании чего было установлено, что число тромботических стигм в гистологических препаратах, у указанных пациенток, было выше, чем в контрольной группе. Однако, выявленные тромботические знаки не являлись специфичными для АФС и результаты гистологического исследования плацент, полученных от женщин с клиническими признаками АФС, но без антифосфолипидных антител продемонстрировали аналогичный результат [26]. Кроме того при выполнении гистологического исследования плаценты у женщин с АФС, признаки воспаления, включая отложения фибрина, были отмечены в более значимом объеме, чем явления тромбоза, что позволило предположить иной патогенетический механизм АФС при беременности [27].

После обнаружения данного феномена исследования были сосредоточены на воспалительном процессе, вызываемом антифосфолипидными антителами с вовлечением клеток трофобласта. Высказанная гипотеза нашла подтверждение в исследованиях, выполненных как *in vitro*, так и *in vivo* [28–32]. Инициирование антифосфолипидными антителам каскада комплемента и увеличение осаждения С4 в плаценте мышей, которым вводились антифосфолипидные антитела, было тесно связано с неблагоприятными исходами для плода [28–31]. Кроме того, мыши с дефицитом С4 и С5 были защищены от повреждения плода при введении антифосфолипидных антител класса IgG [32].

Недавно было продемонстрировано, что иммуномодулирующие эффекты играют значимую роль при АФС. Сведения о вовлеченности Toll-подобных рецепторов (TLR) в патогенез аутоиммунных заболеваний открывают новые перспективы в понимании механизмов АФС. TLR представляют собой семью из 10 различных рецепторов, идентифицированных у человека и отвечающих за врожденную иммунную реакцию. Рецепторы участвуют в процессе распознавания специфических последовательностей в патогенах. Основными из этих рецепторов считаются TLR 2 и TLR 4 [33]. В экспериментальной модели тромботического АФС, оба эти рецептора были вовлечены в патологическую активацию эндотелиальных клеток, моноцитов и тромбоцитов [34–40]. Также было продемонстрировано, что антифосфолипидные антитела индуцируют транслокацию TLR 7 и TLR 8 в эндосомах моноцитов человека, а также сенсibilизацию обоих рецепторов к их специфическим лигандам [41]. При акушерском АФС, TLR 4 был вовлечен в патологическую активацию клеточной линии HTR-8 и клеточной линии EVT, под воздействия антифосфолипидных антител, что приводило к неконтролируемому воспалению и апоптозу [25,42].

Иммуномодулирующий эффект, опосредованный через TLR, был положен в основу новой концепцией, объясняющей как антифосфолипидные антитела вызывают изменения в плаценте. Таким образом, было показано, что антифосфолипидные антитела могут опосредовать не тромботические, не воспалительные модуляции трофобласта, изменяя непосредственно его свойства. Свойствами трофобласта являются три различных механизма, определяемые как (а) миграция, (в) инвазия и (с) дифференцировка [43–45].

Было продемонстрировано нарушение миграции клеток трофобласта в первом триместре антителами к  $\beta$ 2-гликопротеину I, что сопровождалось уменьшением секреции ИЛ-6 и экспрессии белка STAT3 [46]. Также при изучении инвазии в геле

продемонстрировано, что антифосфолипидные антитела нарушают инвазию клеток трофобластической линии HTR-8 и уменьшают экспрессию белков – интегринов [47].

Наконец, ранее сообщалось, что антифосфолипидные антитела ответственны за нарушение слияния синцития трофобласта [48]. При инкубации плаценты с высокими дозами антител к  $\beta 2$ -гликопротеину I было обнаружено уменьшение секреции хорионгонадотропина человека - гормона в норме синтезируемого синцитиотрофобластом [25,49].

Недавно было продемонстрировано, что антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину I значительно уменьшали дифференцировку клеток BeWo, клеточной линии хориокарциномы, этот эффект зависел от дозы, и был выявлен путем исследования экспрессии TLR 4 на клеточной мембране [25].

Клетки трофобласта, по-видимому, являются не единственными клетками, страдающими от воздействия антифосфолипидных антител. Нарушение дифференциации эндометрия в децидуальный фолликул, так же как ангиогенез в эндометрии, ингибируется антифосфолипидными антителами [43]. Лабораторные исследования на клетках эндометрия отличаются от исследований, выполненных на клетках другого типа. Антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину I, полученные от пациенток с АФС, дозозависимо угнетают

ангиогенез в клетках эндометрия, секрецию VEGF и активацию NF $\kappa$ B. Это подразумевает, что патогенетический механизм действия антифосфолипидных антител может отличаться в клетках различных типов, что может объяснить различия в эффективности лечения [25].

Патологические проявления АФС во время беременности включают рецидивы тромбоза сосудов, а также непосредственно акушерскую патологию. Сосуществование одновременно тромбозов и выкидышей имеет место в 2,5 – 5 % беременностей, протекающих на фоне АФС [12].

Тромботические события являются серьезной проблемой во время беременности, требующей лечения, и связанной с риском такого тяжелого осложнения как тромбоз легочной артерии. Тем не менее, тромботические события при надлежащей терапии, проводимой беременным женщинам с АФС, развиваются, как правило, редко.

Интересны результаты наблюдательного исследования, в котором сравнивалась частота тромботических осложнений у 517 женщин с чисто акушерскими проявлениями АФС и у 796 женщин с потерями беременности в анамнезе, но являющимися серонегативными по антифосфолипидным антителам. Ежегодные темпы прироста тромботических событий, определяемых как тромбоз глубоких вен (1,46 %), тромбоз поверхностных вен (0,43 %) и цереброваскулярные события (транзиторная ишемическая атака и инсульт) (0,32 %) были несколько выше у пациенток с акушерским АФС, по сравнению с результатами контрольной группы (соответственно 0,43 %, 0,12 % и 0,14 %) [51].

Было продемонстрировано, что в более чем 20 % случаев АФС во время беременности может проявляться незначительными симптомами, такими как тромбоцитопения и сетчатое ливедо [12]. Низкий уровень тромбоцитов (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) может создавать трудности, особенно при лечении низкомолекулярным гепарином. Сетчатое ливедо представляет собой поражение кожи туловища, рук и ног с постоянным, не обратимым при согревании, фиолетовым, красным или синим, ретикулярным или пестрым рисунком. Это может объясняться снижением кровотока в венах дермы, отчасти вследствие микротромбозов и воспаления стенки сосуда [25, 52].

Более специфическим акушерским проявлением АФС является тяжелая преэклампсия. Преэклампсия обычно встречается в 2 – 8 % случаев беременности [53]. Исследование 141 286 женщины, родивших в 2001 году продемонстрировало, что женщины с высокими титрами антифосфолипидных антител имели повышенный риск преэклампсии или эклампсии, плацентарной недостаточности и увеличения длительности пребывания в стационаре [47].

Антифосфолипидные антитела могут оказывать влияние на рост и развития плода, и это воздействие может проявиться на любой стадии беременности. В общей популяции 1 выкидыш случается на 4 – 5 беременностей; однако привычные потери беременностей составляют лишь 1 % от общего количества беременностей. Хотя хромосомные аномалии плода являются основной причиной этого состояния, антифосфолипидные антитела выявляют у 15 % женщин с привычными выкидышами, что подразумевает, что антифосфолипидные антитела являются одной из основных причин приобретенного привычного выкидыша [55].

Мертворождение является очень редким осложнением беременности в промышленно развитых странах. Тем не менее, в европейском исследовании, выполненным в когорте, включающей 1000 пациенток, было показано, что данная проблема присутствует в 7% случаев беременностей. Также было установлено, что внутриутробная задержка роста плода имела место в 11% наблюдение, и рождение недоношенных детей отмечалось в 28 % беременностей [12]. В проспективном европейском многоцентровом исследовании (за период с 2005 по 2010 год), были проанализированы клинические и биологические параметры у 134 детей, рожденных матерями, страдающими АФС. Ни у одного ребенка не отмечались тромботические события, а у 3 % детей (4/134) имели место нейропсихологические расстройства развития, среди которых был диагностирован аутизм. Выводом исследования послужило заключение, что нарушения нейропсихологического развития являются более распространенными у детей, рожденных от матерей страдающих АФС и, что за развитием этих явлений в последующем необходимо наблюдать [55]. Полученные результаты следует интерпретировать с большой осторожностью. Так как указанные заболевания трудно диагностируются, и применяемые критерии диагностики часто изменяются, распространенность аутизма у детей в общей популяции населения составляет 1 % [57]. В связи с чем, наличие связи между развитием аутизма у детей, рожденных от матерей с АФС и отличием данного показателя от результатов общей популяции трудно проверить. Также, было продемонстрировано, что у 20 % детей, включенных в исследование, присутствуют антифосфолипидные антитела, при этом отсутствуют какие – либо конкретные клинические проявления АФС или системной красной волчанки. Для дальнейшего осмысления полученных результатов необходимо продолжить наблюдение и оценить долгосрочные последствия [25,56].

#### Литература.

1. Harris E. Syndrome of the black swan // Br. J. Rheumatol. – 1987. – V. 26. – P. 324–326.
2. Wilson W., Gharavi A., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome // Arthritis Rheumatol. – 1999. – V.42. - P. 1309–1311.

3. Miyakis S., Lockshin M., Atusmi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* -2006. – V. 4. – P. 295–306.
4. Fleck R., Rapaport S., Rao L. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant // *Blood.* – 1988. – V. 72. – P. 512–519.
5. McNeil H., Simpson R., Chesterman C., Krilis S. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation:  $\beta$ 2-glycoprotein I (apolipoprotein H) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – V. 87. – P. 4120–4124.
6. Danowski A., Kickler T., Petri M. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 2006. – V. 33. – P. 1775–1779.
7. Lin W.S., Chen P.C., Yang C.D. et al // Some antiphospholipid antibodies recognize conformational epitopes shared by  $\beta$ 2-glycoprotein I and the homologous catalytic domains of several serine proteases // *Arthritis. Rheum.* – 2007. – V. 56. – P. 1638–1647.
8. Harper B.E., Wills R., Pierangeli S.S. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome // *Int. J. Clin. Rheumatol.* – 2011. – V. 6. – P. 157–171.
9. Ruffatti A., Del Ross T., Cipriani M. et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – V. 68. – P. 397–399.
10. Danowski A., de Azevedo M., de Souza Papi J., Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 2009. – V. 36. – P. 1195–1199.
11. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature // *Blood.* – 2003. – V. 101. – P. 1827–1832.
12. de Groot P., Lutters B., Derksen R. et al. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – V. 3. – P. 1993–1997.
13. 12. Cervera R., Khamashta M., Shoenfeld Y. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – V. 68. – P. 1428–1432.

14. Bucciarelli S., Espinosa G., Cervera R. et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients // *Arthritis Rheumatol.* – 2006. – V. 54. – P. 2568–2576.
15. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – V. 4. – P. 295–306.
16. Levine J.S., Branch D.W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V. 346. – P. 752–763.
17. Vianna J.L., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients // *Am. J. Med.* – 1994. – V. 96. – P. 3–9.
18. Salmon J.E., Girardi G., Holers V.M. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – V. 61. – P. ii46–50.
19. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation // *Nat. Med.* – 2004. – V. 10. – P. 1222–1226.
20. Giannakopoulos B., Krilis S. A. The pathogenesis of antiphospholipid syndrome // *N. E. J. Med.* – 2013. – V. 368. – P. 1033–1044.
21. Evain-Brion D., Guibourdenche J., Tsatsaris V., Fournier T. Human trophoblast differentiation // *Bull. Acad. Nat. Med.* – 2009. – V. 193. – P. 1017–1025.
22. Mahler M., Norman G. L., Meroni P. L., Khamashta M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: a promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome // *Autoimm. Rev.* – 2012. – V. 12. – P. 313–317.
23. de Groot P. G., Urbanus R. T. The significance of autoantibodies against  $\beta_2$ -glycoprotein I // *Blood.* – 2012. – V. 120. – P. 266–274.
24. de Laat B., Pengo V., Pabinger I. et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – V. 7. – P. 1767–1773.

25. Marchetti T., Cohen M., de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications // *Clin. Develop. Immun.* Volume 2013, Article ID 159124, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/159124>
26. van Horn J.T., Craven C., Ward K. et al. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipis-like syndromes // *Placenta.* – 2004. – V. 25. – P. 642–648.
27. Skrzypczak J., Jasinski P., Wirstlein P. et al. Histologic changes in placenta and chorion of women with antiphospholipid syndrome and inherited thrombophilia // *Ginekol. Polska.* – 2011. – V. 82. – P. 652–663.
28. Shamonki J.M., Salmon J.E., Hyjek E., Baergen R.N. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies // *Am. J. Obst. Gyn.* – 2007. – V. 196. – P. 167.e1–167.e5.
29. Cavazzana I., Manuela N., Irene C. et al. Complement activation in anti-phospholipid syndrome: a clue for an inflammatory process? // *J. Autoimm.* – 2007. – V. 28. – P. 160–164.
30. Gerosa M., de Angelis V., Tresoldi L. et al. Complement involvement in antiphospholipid antibody-mediated placental damage: prospective study in APS pregnant women // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – V. 68. - article 210.
31. Cohen D., Buurma A., Goemaere N.N. et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss // *J. Pathol.* – 2011. – V. 225. – P. 502–511.
32. Girardi G., Berman J., Redecha P. et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2003. – V. 112. – P. 1644–1654.
33. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity // *Immunity.* – 2011. – V. 34. – P. 637–650.
34. Satta N., Kruithof E.K.O., Reber G., de Moerloose P. Induction of TLR2 expression by inflammatory stimuli is required for endothelial cell responses to lipopeptides // *Molec. Immun.* – 2008. – V. 46. – P. 145–157.



35. Dunoyer-Geindre S., de Moerloose P., Galve-de Rochemonteix B. et al. NF- $\kappa$ B is an essential

intermediate in the activation of endothelial cells by anti- $\beta_2$ -glycoprotein 1 antibodies //

Thromb. Haemost. – 2002. – V. – 88. – P. 851–857.

36. E. Raschi, C. Testoni, D. Bosisio et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies // Blood. – 2003. – V. 101. – P. 3495–3500.

37. Vega-Ostertag M., Casper K., Swerlick R. et al. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies // Arthritis Rheum. – 2005. – V. 52. – P. 1545–1554.

38. Satta N., Dunoyer-Geindre S., Reber G. et al. The role of TLR2 in the inflammatory activation of mouse fibroblasts by human antiphospholipid antibodies // Blood. – 2007. – V. 109. – P. 1507–1514.

39. Satta N., Kruithof E.K.O., Fickentscher C. et al. Toll-like receptor 2 mediates the activation of human monocytes and endothelial cells by antiphospholipid antibodies // Blood. – 2001. – V. 117. – P. 5523–5531.

40. Poulton K., Rahman A., Giles I. Examining how antiphospholipid antibodies activate intracellular signaling pathways: a systematic review // Sem. Arthritis Rheum. – 2012. – V. 41. – P. 720–736.

41. Prinz N., Clemens N., Strand D. et al. Antiphospholipid antibodies induce translocation of TLR7 and TLR8 to the endosome in human monocytes and plasmacytoid dendritic cells // Blood. – 2011. – V. 118. – P. 2322–2332.

42. Mulla M.J., Brosens J.J., Chamley L.W. et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway // Am. J. Reprod. Imm. – 2009. – V. 62. – P. 96–111.

43. Meroni P.L., Gerosa M., Raschi E. et al. Updating on the pathogenic mechanisms 5 of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss // *Clin. Rev. Allerg. Imm.* – 2008. – V. 34. – P. 332–337.
44. Meroni P.L., Borghi M.O., Raschi E., Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies // *Nat. Rev. Rheum.* – 2011. – V. 7. – P. 330–339.
45. Meroni P.L., Tedesco F., Locati M. et al. Anti-phospholipid antibody mediated fetal loss: Still an open question from a pathogenic point of view // *Lupus.* – 2010. – V. 19. – P. 453–456.
46. Mulla M.J., Myrtolli K., Brosens J.J. et al. Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity // *Am. J. Reprod. Immun.* – 2010. – V. 63. – P. 339–348.
47. Jovanovic M., Bozic M., Kovacevic T. et al. Effects of anti-phospholipid antibodies on a human trophoblast cell line (HTR-8/SVneo) // *Acta Histochem.* – 2010. – V. 112. – P. 34–41.
48. Adler R.R., Ng A.K., Rote N. S. Monoclonal antiphosphatidylserine antibody inhibits intercellular fusion of the choriocarcinoma line, JAR // *Biol. Reprod.* – 1995. – V. 53. – P. 905–910.
49. Di Simone N., Raschi E., Testoni C. et al. Pathogenic role of anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of  $\beta_2$ -glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti- $\beta_2$ - glycoprotein I antibodies *in vitro* // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – V. 64. – P. 462–467.
50. Francis J., Rai R., Sebire N. J. et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome // *Molec. Hum. Reprod.* – 2006. – V. 12. – P. 435–442.

51. Gris J.C., Bouvier S., Molinari N. et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational Study // *Blood*. – 2012. – V. 119. – P. 2624–2632.
52. Cervera R., Piette J., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients // *Arthritis Rheum.* – 2002. – V. 46. – P. 1019–1027.
53. Costedoat-Chalumeau N., Guettrot-Imbert G., Leguern V. et al. Pregnancy and antiphospholipid syndrome // *Rev. Med. Inter.* – 2012. – V. 33. – P. 209–216.
54. Nodler J., Moolamalla S. R., Ledger E. M. et al. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset // *BMC Pregn. Child.* – 2009. – V. 9. - article 11.
55. Rai R. S., Regan L., Clifford K. et al. Antiphospholipid antibodies and  $\beta_2$ -glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach // *Hum. Reprod.* – 1995. – V. 10. – P. 2001–2005.
56. Mekinian A., Lachassine E., Nicaise-Roland P. et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – V. 72. – P. 217–222.
57. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators and Centers for Disease Control and Prevention, “Prevalence of Autism spectrum disorders—Autism and developmental disabilities monitoring network, 14 Sites, United States, 2008 // *Morb. Mort. Week. Rep.* – 2012. – V. 61. – P. 1–19.