

ИНФОРМАЦИЯ

ИНФОРМАЦИЯ О 12-ОМ МЕЖДУНАРОДНОМ КОНГРЕССЕ ПО АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ АНТИТЕЛАМ

Л.В.Кондратьева, Т.М.Решетняк
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

С 18 по 20 апреля 2007 г. в г. Флоренция (Италия) состоялся 12-ый Международный Конгресс по антифосфолипидным антителам. Научная программа Конгресса включала пленарные заседания, круглые столы и постерные сессии.

Первый день был посвящен в основном вопросам патогенеза антифосфолипидного синдрома (АФС): значению различных антифосфолипидных антител (аФЛ) и популяций клеток.

По мнению S.A.Krilis (Австралия), главным антигеном у пациентов с АФС является $\beta 2$ -гликопротеин I ($\beta 2$ -ГП I). У больных системной красной волчанкой (СКВ) антитела к $\beta 2$ -ГП I являются предиктором риска тромбоза. Рецепторы на поверхности тромбоцитов и эндотелиальных клетках играют важную роль во взаимодействии естественного антикоагулянта — $\beta 2$ -ГП I с аФЛ. Гликопротеин (ГП) Ib-IX-V — рецептор на тромбоцитах, который связывает $\beta 2$ -ГП I и вызывает активацию тромбоцитов и гиперпродукцию ими тромбоксана A₂, который ингибируется антителами к анти-ГП Ib α . Один из механизмов тромбозов при АФС связан с перекрестным связыванием антител к $\beta 2$ -ГП I с белком $\beta 2$ -ГП I, который, в свою очередь, связывается экстрацеллюлярным доменом ГП Ib α на тромбоцитах. Активация тромбоцитов через взаимодействие аФЛ- $\beta 2$ -ГП I с ГП Ib α индуцирует активацию киназ ГП Ib α : фосфатидилинозитол 3 киназы/АКТ (PI3K/АКТ). Повышение концентрации растворимых молекул адгезии, фактора фон Виллебранда и количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЭК) в плазме, снижение NO-зависимой дилатации плечевой артерии у пациентов со средними и высокими уровнями аФЛ доказывают участие эндотелия в патогенезе АФС (S.Pierangeli, США). Кроме того, $\beta 2$ -ГП I связывается с гепарином сульфатом — отрицательно заряженной структурой на мембране ЭК. За активацию ЭК может отвечать также аннексин A2. Поскольку аннексин A2 не представлен на поверхности ЭК, то данный механизм требует наличия ко-рецептора TLR-4, который проводит сигнал в клетку. Мишенью для димеров $\beta 2$ -ГП I на тромбоцитах является еще один рецептор — AroER2. Предполагается, что подобное взаимодействие возможно и на ЭК.

Вопрос о диагностической значимости различных аФЛ остается открытым. К семейству аФЛ отнесены фосфатидилзависимые антипротромбиновые антитела (aPS/PT), обнаруженные у 74% больных АФС, которые коррелировали с клиническими проявлениями АФС и наличием волчаночного антикоагулянта (ВА) (T.Atsumi, T.Koike). При этом пациенты с aPS/PT имели более высокий уровень маркеров образования тромбина (фрагменты протромбина 1+2, тромбин-антитромбиновый комплекс, растворимые комплексы фибрин-мономеров, Д-димер), чем здоровые доноры. Однако *in vitro* было показано неоднозначное влияние aPS/PT на генерацию тромбина: моноклональные aPS/PT при низкой концентрации фактора свертывания Va (0,1 нг/мл) увеличивали образование тромбина до 87%, а при высокой концентрации Va (1 нг/мл) — снижали его до 35%. Кроме того, в предварительно обработанных интерфероном- α моноцитах при добавлении моноклональных aPS/PT (в присутствии протромбина и кальция) стимулировалась выработка матричной РНК (мРНК) тканевого фактора (ТФ), запускающего каскад свертывания.

ТФ и ингибитор пути ТФ являются ведущими компонентами активации тромбообразования. ТФ — триггер физиологической коагуляции и в активной форме на поверхности клеток не встречается. Но многие факторы, например, «провоспалительные» цитокины и эндотоксины, способны стимулировать его экспрессию на моноцитах. Известно, что аФЛ усиливают продукцию мРНК, белка ТФ и его функциональную активность. R.A.S.Roubey (США) сообщил о наличии в моноцитах гена «ответа начальной стадии роста» (early growth response gene-1) (Egr-1). Egr-1 — ключевой регулятор сосудистого ответа на различные повреждения и важный фактор транскрипции, стимулирующий экспрессию ТФ. Было продемонстрировано, что мыши с дефицитом Egr-1 резистентны к тромбогенному эффекту аФЛ. Автор высказал предположение, что Egr-1 может служить новой мишенью для биологической терапии АФС.

Изучение механизма тромбозов при АФС позволяет применять для их профилактики не только известные препараты, но и разрабатывать новые

терапевтические средства. Статины могут оказывать противовоспалительное и противосвертывающее действие, влияя на выработку ТФ. Последний, по-видимому, влияет на функцию клеток через зависимость от VIIa протеолиз фактора Ха и тромбина и последующую активацию рецепторов активированных протеиназ (PAR-1 и PAR-2), которые, в свою очередь, опосредуют ответ, необходимый для гемостаза и тромбоза. В докладе M.J.Cuadrado и соавт. (Великобритания, Испания) было продемонстрировано снижение экспрессии ТФ и мРНК рецепторов PAR-1 и PAR-2 у 10 больных АФС через 1 месяц приема 20 мг/сут флувастатина, уровень которых оставался сниженным по сравнению с контролем через 3 месяца после окончания лечения. Авторы продемонстрировали антитромботический эффект статинов и то, что рецепторы PAR-1 и 2 также могут оказаться новыми мишенями для терапии тромбоза при АФС. L.A.Martinez-Martinez и соавт. (Мексика) обнаружили снижение экспрессии молекул адгезии (VCAM-1) эндотелиальными клетками HUVEC, обработанными сывороткой пациентов с АФС, при добавлении в культуру клеток розувастатина.

Генетическим аспектам АФС было посвящено отдельное пленарное заседание, ряд устных и постерных докладов. В настоящее время открыты гены, связанные с развитием многих заболеваний, в том числе с СКВ, но в отношении АФС подобного прогресса не отмечается.

Один из докладов на Конгрессе был посвящен полиморфизму экзона 6 CD45, мембранного белка, вовлеченного в передачу сигнала между Т и В лимфоцитами. Замена одного основания в 4-ом экзоне CD45 ассоциируется с тяжелыми инфекциями и аутоиммунными заболеваниями у европейцев. Однако в японской популяции данная мутация отсутствует, но достаточно часто наблюдается полиморфизм экзона 6 (A138G). При исследовании ДНК 99 здоровых доноров, 156 больных СКВ (включая 42 пациента с АФС) и 42 — с первичным АФС, T.Horita и соавт. показали, что аллель 138G CD45 реже встречался при АФС, чем при СКВ без АФС и в контроле, и предположили, что он играет протективную роль в развитии АФС.

Как и на предыдущих конгрессах, вновь обсуждалась связь АФС с наследственными тромбофилиями. В испанской когорте, включавшей 91 пациента с АФС (71 ПАФС, 20 СКВ+АФС), мутации в V факторе (Leiden) и в гене протромбина (G20210A) имели 1,1% и 3,3% больных, а среди 100 здоровых лиц — 1% и 2% соответственно.

Обсуждалась роль воспаления в патогенезе АФС. Несмотря на отсутствие гистологических признаков васкулита в тромбированных сосудах при АФС, существуют доказательства связи воспаления с развитием самого тромбоза *in vivo*. Так, инфекция часто провоцирует клиническую манифестацию катастрофического варианта АФС. Показано, что

антиβ2-ГП I способны вызывать тромбозы только у крыс, предварительно получавших липополисахарид, а врожденный или индуцированный специфическими антителами дефицит C3 и C5 компонентов комплемента у мышей и крыс препятствует тромбообразованию. F.Tedesco (Италия) сообщил о влиянии провоспалительного хемокина (D₆) у мышей на частоту потери плода, индуцированной аФЛ. J.Rand (США) считает, что воспаление при АФС может быть только вторичным.

В последние годы отмечена ассоциация между уровнем острофазового белка — СРБ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности при ревматоидном артрите и СКВ. По данным P.R.J.Ames и соавт., пациенты с АФС (n=20) имели более высокий уровень СРБ, определяемый высокочувствительным методом, чем больные с наследственными тромбофилиями (n=24) и здоровые доноры (n=30). Уровень СРБ коррелировал с уровнем IgG аКЛ и был выше при наличии в анамнезе артериальных тромбозов по сравнению с венозными ($4,8 \pm 3,2$ и $1,9 \pm 1,5$, $p=0,02$), а также при рецидивирующем тромбозе по сравнению с теми, у кого был лишь один тромботический эпизод ($4,9 \pm 3,3$ и $1,8 \pm 1,2$, $p=0,02$). Авторы считают, что первичный АФС характеризуется субклиническим воспалением.

Еще один круглый стол был посвящен обсуждению связи между аФЛ и артериальными тромбозами. По мнению M.Khamashta (Великобритания), артериальные тромбозы связаны с уровнем аФЛ, и целевое значение МНО при артериальных тромбозах должно быть ≥ 3 , а при рецидиве $\geq 3-4$. P.G. de Groot (Нидерланды) отметил, что результаты исследований, которые в основном включали больных с аутоиммунными заболеваниями, нельзя экстраполировать на популяцию. В качестве примера он привел данные двух работ. В первом исследовании (SMILE), проведенном по принципу «случай-контроль», у мужчин с первым инфарктом миокарда (ИМ) в возрасте до 70 лет ВА не являлся фактором риска развития тромбоза. В проспективном исследовании APASS около 40% пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения были позитивны по аКЛ или ВА, однако аФЛ не являлись предикторами рецидивов инсультов. Автор в дискуссии подчеркнул, что в идеале необходимы проспективные исследования не отобранных пациентов для оценки аФЛ как фактора риска тромбообразования. На настоящий момент можно говорить, что аФЛ — серологический маркер артериальных тромбозов в отобранной популяции пациентов.

Следующий день Конгресса был посвящен клиническим и терапевтическим аспектам АФС. Круглый стол 19 апреля затронул проблемы стандартизации определения аФЛ и ВА. G.Reber (Швейцария) доложил итоги исследования антиβ2-ГП I, использовавшего наборы, подготовленные 4 различными центрами. Определение антиβ2-ГП I

было проведено в 107 сыворотках больных с первичным АФС (22 — с акушерской патологией, 68 — с тромбозом и 17 — с обоими проявлениями) и в 100 образцах сывороток здоровых доноров. Несмотря на различия по уровням позитивности (cut off), была выявлена высокая степень сопоставимости по положительным и негативным значениям определения антиβ2-ГП I. Большие проблемы остаются в стандартизации методов обнаружения ВА.

На пленарной секции по клиническим проблемам были затронуты вопросы диагностических критериев АФС. В 2005 г. на Конгрессе в Сиднее были приняты последние международные критерии АФС. Некоторые признаки, такие как эпилепсия, поражение клапанов сердца, тромбоцитопения, почечная микроангиопатия, ливедо, были исключены из диагностических критериев. Доклад R.A. Asherson (Южная Африка) был посвящен подгруппам и вариантам АФС. По мнению R.A. Asherson, с момента первого описания этого синдрома спектр состояний, связанных с аФЛ, значительно расширился. В 1988 г. стало ясно, что существует так называемый первичный АФС (ПАФС), частота которого значительно превышает частоту АФС при СКВ и других аутоиммунных заболеваниях. В 1992 г. был описан катастрофический АФС (КАФС); с тех пор более 300 случаев которого было включено в европейский регистр, созданный R. Cervera. Некоторые аФЛ-ассоциированные состояния (тромбоцитопения, сетчатое ливедо, хорей, поражение клапанов сердца), являются предвестниками будущих тромботических осложнений, поэтому их предложили объединять под новой рубрикой «преАФС». Почти у двух третей пациентов с КАФС, с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и у трети больных с HELLP-синдромом формируется «микроангиопатический» тип АФС, характеризующийся преимущественным вовлечением в патогенез ЭК и окклюзией мелких, а не крупных сосудов, что свойственно классическому АФС. В настоящее время некоторыми исследователями выделяются еще 2 малоизученных подтипа: «overlap» — перекрест между HELLP-синдромом и КАФС, и «рецидивирующий» КАФС. Существование этих подтипов АФС продолжает обсуждаться.

Причины так называемого серонегативного АФС были обсуждены в лекции G. Valasini. Для объяснения отсутствия аФЛ при наличии типичных клинических проявлений АФС он предложил несколько гипотез: 1) ошибки диагностики, когда другие коагулопатии, в том числе наследственные, принимаются за АФС, 2) транзиторное снижение титра аФЛ в момент обследования у пациентов с классическим АФС, 3) существование аФЛ к необычным антигенным детерминантам (например, к лизо(бис)фосфатидовой кислоте и сульфатидам).

V. Pengo подчеркнул, что ложно отрицательные

результаты исследования аФЛ могут быть связаны с используемой методикой. Например, на определение ВА влияют: содержание и тип фосфолипидов в реагенте, способ приготовления плазмы, форма представления результатов, уровень выбранной точки максимального нормального уровня (cut-off). Так как спектр антител и их специфичность колеблется в широких пределах, получение референтного материала представляет большую проблему.

Итоги многоцентрового европейского исследования 1000 больных АФС, начавшегося в 1999 г., были доложены R. Cervera. За 5 лет наблюдения тромбозы перенесли 200 (20%) пациентов: 24 (2,4%) — инсульты, 24 (2,4%) — преходящие нарушения мозгового кровообращения, 21 (2,1%) — тромбозы глубоких вен, 21 (2,1%) — тромбозы ветвей легочных артерий (ТЭЛА). 53 (5,3%) больных умерли, главными причинами смерти стали: инфекция (21%), инфаркт миокарда (ИМ) (19%), инсульт (13%), кровотечения (11%), опухоли (11%), КАФС (9%) и ТЭЛА (9%). С целью профилактики тромбозов большинство пациентов получали оральные антикоагулянты (ОАК) (42%) и/или низкие дозы аспирина (35%). В момент тромбоза 121 больной принимал ОАК (у 84 — МНО было в пределах 2,0–3,0, у 37 — МНО превышало 3,0), 50 — аспирин и 29 — находились без терапии. У 31 пациента на фоне ОАК развились кровотечения.

На круглом столе, посвященном итогам длительного наблюдения за больными АФС, отдельно дискутировалась проблема связи между аФЛ и атеросклерозом. Почти все работы, в которых доказана связь между аФЛ и развитием тромбозов, включали пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в частности СКВ. Исследования на животных моделях и на людях подтвердили, что аФЛ увеличивают риск кардиоваскулярных катастроф.

Доклад M. Petri (США) был посвящен атеросклерозу и аФЛ. Отмечено, что в Hopkins Lupus когорте больных наличие в крови ВА и аКЛ ассоциировалось с ИМ и ишемическим инсультом. Наличие ВА в дебюте заболевания предвещает 50% шанс венозного тромбоза в последующие 20 лет. Наличие бляшек в сонных артериях больных не ассоциировалось ни с одним из типов аФЛ. Автор сделала заключение, что субклинические признаки атеросклероза (утолщение комплекса интима-медиа, наличие бляшек в артериях, отложение кальция в коронарных артериях) не ассоциируются с аФЛ.

В ретроспективной работе, проведенной в ММА им. И.М. Сеченова (Москва), показано, что АФС у пациентов с СКВ (138 жен., 8 муж.) сопровождался увеличением частоты раннего (до 55 лет) атеросклероза и кардиоваскулярных катастроф. Больные с СКВ были разделены на 4 группы: 1-ая включала 31 пациента без АФС и без нефрита, 2-ая — 18 пациентов с АФС, но без нефрита, 3-ая — 55 человек без АФС с нефритом, 4-ая — 40 больных с АФС

и с нефритом. Ранний атеросклероз был выявлен у 40 (28%) пациентов: у 17% в 1-ой, у 38% — во 2-ой, у 25% — в 3-ей и 47% — в 4-ой группе. Возраст появления маркеров атеросклероза (утолщение комплекса интима-медиа, бляшки) составлял соответственно 58 ± 8 лет, 48 ± 5 лет, 52 ± 7 лет и 45 ± 7 лет. Частота обнаружения атеросклероза увеличивалась с возрастом только у больных без АФС. Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) перенесли 20 пациентов (13,9%) от 17 до 57 лет. При АФС сердечно-сосудистые осложнения встречались чаще ($16/42$ по сравнению с $4/82$, $p=0,0001$), и больные в момент развития тромбоза были моложе (средний возраст 35 лет по сравнению с 44 годами, $p=0,002$), чем в группах без АФС. Связь между атеросклерозом и КВЗ, между нефритом и КВЗ отсутствовала.

Большинство докладчиков подчеркивали существование достоверной связи между наличием в крови аФЛ и инсультами. А. Astinidou-Vakaloudi и соавт. (Греция) обнаружили IgG аКЛ у 50,7%, IgG и IgM анти $\beta 2$ -ГП I у 12,7% из 63 неотобранных пациентов с ишемическими инсультами и только у 1 из 102 человек контрольной группы (<1%), сыворотка которого была позитивна только по IgG аКЛ. Часть больных с ОНМК имели аутоиммунные заболевания.

Противоречивые мнения о связи аФЛ с тромбозами коронарных артерий вызваны, прежде всего, наличием сопутствующего атеросклероза. Чтобы минимизировать влияние последнего, P.L. Meroni и соавт. провели в Италии многоцентровое исследование по методу «случай-контроль», в которое вошли 182 пациентки с первым ИМ в возрасте до 45 лет (с сохраненным менструальным циклом) и 185 женщин контрольной группы, сопоставимых с первыми по полу, возрасту и месту проживания. Была выявлена значимая ассоциация ИМ как с IgG анти $\beta 2$ -ГП I (OR=2,4%, 95%ДИ 1,81-3,38), так и IgM анти $\beta 2$ -ГП I (OR=3,68, 95%ДИ 1,69-8,02), даже с учетом других факторов риска (курения и артериальной гипертензии). Корреляция ИМ с IgG аКЛ была слабой, а с антинуклеарным фактором — отсутствовала. Авторы заключают, что анти $\beta 2$ -ГП I можно считать фактором риска развития ИМ у женщин в доменопаузальном периоде, независимым от других традиционных факторов риска, в том числе от коронарного атеросклероза.

Актуальными остаются вопросы терапии АФС: какие следует применять антикоагулянты и антиагреганты, в сочетании или в виде монотерапии, а также — в течение какого времени? При наличии аФЛ частота тромбозов составляет около 5% в год для пациентов с СКВ, 7% — для больных с акушерскими проявлениями АФС и 3% — при бессимптомном носительстве IgGaKЛ ≥ 40 GPL. Первичная профилактика тромбообразования, как известно, оправдана при частоте рецидивов более 2 % в год. Поэтому G. Ruiz-Irastorza. (Испания) в своем докла-

де рекомендовал применение низких доз аспирина у всех аФЛ-позитивных больных с аутоиммунными заболеваниями и акушерской патологией, а также у лиц с постоянно высокими уровнями аКЛ, ВА, имеющих классические кардиоваскулярные факторы риска. При СКВ в комплексную терапию должен включаться гидроксихлорохин. Для вторичной профилактики тромбозов по-прежнему наиболее эффективным считается использование варфарина с целевым уровнем МНО 2,0-3,0 после единственного эпизода венозного тромбоза или >3,0 — при предшествующих артериальном / повторных венозных тромбозах.

P.R.J. Ames и соавт. (Великобритания, Италия) продемонстрировали, что для поддержания МНО в интервале 2,0-3,0 при первичном АФС требовалась большая доза варфарина (48 ± 18 мг/нед), чем при наследственных тромбофилиях (39 ± 18 мг/нед) и идиопатических тромбозах (31 ± 12 мг/нед, $p=0,03$), причем гомозиготная мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы C677T вызывала некоторую резистентность к варфарину, вероятно, влияя на эпоксидазный цикл варфарина в печени.

S.J. Mashin и S.K. Austin (Великобритания) полагают, что в сдвиге баланса системы гемостаза в сторону тромбообразования при КАФС и в патогенезе тромботической тромбоцитопенической пурпуры определенную роль играют антитела к ADAMTS-13 (металлопротеиназе, которая расщепляет высокомолекулярные мультимеры фактора фон Виллебранда). Возможно, что в случае острого тромбоза, связанного с вызванной данными антителами дисфункцией (дефицитом) ADAMTS-13, эффективным окажется применение ритуксимаба.

Интересное сообщение о выборе плазмазамещающего раствора при процедуре плазмафереза в лечении КАФС сделал T. Tison (Италия). В настоящее время в большинстве случаев, особенно при обнаружении в крови шистоцитов, главным образом при развитии тромботической микроангиопатии, предпочтение отдается свежемороженой плазме, поскольку она содержит естественные антикоагулянты — антитромбин III и протеин С. Автор описал 2 пациентов, чье состояние, несмотря на применение плазмы, не изменилось или ухудшилось, но значительно улучшилось после замены плазмы раствором альбумина. В первом случае у женщины 33 лет после внутриутробной гибели плода на 23 неделе гестации был диагностирован HELLP-синдром. После инфузии свежемороженой плазмы отмечалось появление кожной микроангиопатии. Однако осложнения быстро регрессировали после 6 процедур плазмафереза с использованием альбумина. Во втором случае интенсивная терапия КАФС методом плазмафереза с замещением плазмой у 34-летней женщины не дала результата. Улучшение было достигнуто только после 11 процедур плазмафереза с введением рас-

твора альбумина и концентрата антитромбина III (в конце каждой процедуры).

Неинфекционный эндокардит, приводящий к формированию пороков клапанов сердца при АФС, и вопросы терапии этих больных требуют проведения проспективных и ретроспективных исследований. J.G.Erdozain и соавт. провели ретроспективный анализ исходов протезирования клапанов сердца у больных АФС в трех странах (Испания, Великобритания, Мексика). В исследование было включено 24 пациента (22 жен, 2 муж, 18 с первичным АФС, 6 с СКВ+АФС, средний возраст на момент операции — $43,2 \pm 14,6$ лет). С 1981 г. по 2005 г. у 11 человек было выполнено протезирование митрального, у 7 — аортального и у 6 — обоих клапанов. 17 пациентам (68%) были имплантированы механические, 8 (32%) — биологические протезы. Один больной умер во время операции от кардиогенного шока. Серьезные осложнения за $44 \pm 36,1$ месяца наблюдения развились у 43% больных: сердечная недостаточность — 1, тромб на протезе клапана — 1, преходящее нарушение мозгового кровообращения — 2, периферический тромбоз — 1, большие кровотечения — 5; причем большинство осложнений (6 случаев) наблюдалось в течение 1 месяца после процедуры. Таким образом, было показано, что протезирование клапанов сердца у пациентов с АФС сопровождается высоким риском развития тромботических и геморрагических осложнений и, следовательно, требует строжайшего контроля антикоагулянтной терапии в постоперационном периоде.

Несколько заседаний Конгресса было посвящено акушерским проблемам АФС. Интересными представляются результаты исследования 460 женщин с АФС, проведенного американскими и канадскими авторами (S.Wu, M.D.Stephenson). Средний возраст женщин составлял 31 ± 6 год. За период с 1992 по 2004 гг. у них было 2501 беременность [среднее число беременностей на 1 женщину равно 5 (от 1 до 14)], в том числе в 2% — многоплодные. 24% женщин потребовалось экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). До включения в исследование у 36% (164/460) женщин было более 3 выкидышей до 10 недели гестации, у 52% (238/460) — необъяснимая гибель плода после 10 недели гестации, у 9% (42/460) — и повторные выкидыши, и гибель плода, у 3% (16/460) — преждевременные роды (до 34 недель) из-за плацентарной недостаточности, преэклампсии и эклампсии. Проспективное наблюдение за этой репрезентативной когортой позволит в дальнейшем не только описать течение, но и сформулировать принципы терапевтической тактики при беременности у пациенток с АФС.

Эти же авторы подчеркнули, что при наличии у женщин ранних выкидышей возможна гипердиагностика АФС. Цитогенетический анализ выполняется редко, хотя показано, что около 50-70%

плодов при этом имеют хромосомную патологию. Так, 82 из 195 беременностей у 163 женщин с АФС закончились выкидышем до 10 недели гестации. Цитогенетическое обследование проводилось только у 29 из 82 плодов (35%); трисомия, моносомия, полиплоидия и хромосомные aberrации были обнаружены у 41% из них. В то же время в контрольной группе, включавшей 29 женщин с 118 беременностями, у которых ранее выкидыши были связаны с хромосомными нарушениями, процент обнаружения патологии плода возрастал до 89% ($p < 0,001$).

Исследование, проведенное в Аргентине (B.E.Grand, M.J.Mattioli, L.S.Voto), показало, что лабораторное исследование (обнаружение аКЛ, ВА, антиβ2-ГП I в диагностических титрах) подтверждает диагноз только у 34% пациенток с наличием клинических критериев АФС: у 67% — с тромбозами, у 47% — с преждевременными родами из-за преэклампсии или плацентарной недостаточности, у 34% — с гибелью плода и у 14% — с повторными выкидышами.

Презентация Н.А.Саг (Израиль) была посвящена трем главным вопросам: 1) есть ли связь между аФЛ и бесплодием? 2) может ли применение антикоагулянтов увеличить вероятность наступления беременности? 3) вызывает ли стимуляция овуляции развитие тромбозов? В исследованиях «случай-контроль» были получены противоречивые данные о влиянии аФЛ на бесплодие. В наблюдениях за несколькими когортами женщин было продемонстрировано, что шанс зачатия не зависит от наличия аФЛ. Более 66% эмбрионов в случаях повторных неудач ЭКО имели хромосомные aberrации.

Несмотря на то, что антикоагулянты и человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения используются для увеличения вероятности имплантации, результаты исследований, подтверждающих эффективность такой терапии, сомнительны. При их анализе не учитывалась возможная цитогенетическая патология.

Проведение ЭКО требует стимуляции овуляции гонадотропинами, которые вызывают увеличение продукции эстрогенов яичниками и, возможно, их гиперстимуляцию. Известно, что последняя ассоциируется с развитием артериальных тромбозов. Автор предлагает применять для предупреждения тромбозов у аФЛ-позитивных лиц и у женщин с другими тромбофилиями антикоагулянты. Целесообразность такой тактики подтверждается представленными результатами о 49 успешных (без осложнений) циклах стимуляции овуляции у 19 женщин.

M.Sanmarco и соавт. (Франция) обнаружили стабильно позитивные аФЛ у 40 из 101 женщин (39,6%) с тремя и более неудачными ЭКО и только у 9 из 180 (5%) здоровых женщин, сопоставимых по

возрасту ($p < 0,0001$). При бесплодии наиболее часто встречались антитела к фосфатидилэтаноламину (аФЭ) (65%), аКЛ (30%) и анти β 2-ГП I (37,5%). Значимых ассоциаций между каким-либо типом аФЛ и исходами ЭКО выявлено не было.

М. Nuzzo и соавт. (Италия) представили результаты наблюдения за 63 пациентками, у которых диагноз АФС был поставлен на основании акушерских проявлений. Возраст больных на момент установления диагноза составлял 33 ± 5 года. В их анамнезе не было указаний на развитие тромбозов, а патология беременности до включения в исследование распределялась следующим образом: 44 из 150 (29%) беременностей закончились потерей плода до 10 недель гестации, 81 (54%) — потерей плода после 10 недель, 11 (7%) характеризовались задержкой внутриутробного развития, 19 (13%) — преэклампсией. При иммунологическом обследовании 8 пациенток (13%) имели положительные аКЛ, 2 (3%) — ВА, 10 (16%) — анти β 2-ГП I, в 43 (68%) случаях больные были позитивными по 2 и более тестам. За период наблюдения в течение 7 ± 5 лет было зарегистрировано 70 новых беременностей: 7 (10%) из них окончились ранними выкидышами, 2 (3%) — поздними выкидышами, 14 (20%) — преждевременными родами, 2 (3%) беременности осложнились задержкой внутриутробного развития плода, 7 (10%) — преэклампсией. Произошло также 7 случаев тромбозов: 4 ишемических инсульта, 1 тромбоз глубоких вен, 1 окклюзия артерии сетчатки и 1 практически бессимптомный тромбоз, выявленный при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга. 4 эпизода тромбозов имели место в раннем послеродовом периоде (5,9 пациенто-лет), оставшиеся 3 тромбоза — в более позднее время (43,4 пациенто-лет, $p < 0,0001$). Эти данные свидетельствуют о том, что послеродовой период является фактором риска развития первого тромбоза у женщин с аФЛ.

R.H.W.M. Derksen (Нидерланды) в своей лекции отметил, что до сих пор нет проспективных исследований по профилактике тромбозов у беременных с АФС и в послеродовом периоде. В большинстве случаев врачи следуют рекомендациям ACCR по применению антитромботических препаратов при беременности (Chest, 2004, 126, 627–644). Поскольку антагонисты витамина К (АВК) увеличивают риск эмбриопатии, в настоящее время в качестве препаратов выбора назначают низкомолекулярные гепарины (НМГ). Женщинам, длительно получающим АВК, советуют периодически проводить тест на беременность, а при ее наступлении заменять АВК на НМГ.

Доза НМГ во время беременности (профилактическая, средняя или подобранная по весу полная лечебная) зависит от числа и тяжести предыдущих тромбозов, наличия временных, врожденных или приобретенных факторов риска, наследственнос-

ти, интенсивности профилактического лечения до беременности. Пациенткам с рецидивами тромбозов, длительно использующим АВК (ситуация, которая часто имеет место при АФС), рекомендуется подбирать дозу НМГ по весу. Однако остается не ясным, следует ли менять ацетилсалициловую кислоту на НМГ или добавлять их при наступлении беременности, если ранее проводилась профилактика тромбозов низкими дозами аспирина, главным образом при поражении центральной нервной системы. В послеродовом периоде все аФЛ-позитивные женщины должны получать антитромботические препараты, причем, если больная получала АВК до беременности, их прием необходимо возобновить.

Эффективность НМГ у беременных женщин с АФС подтвердили 2 исследования аргентинских ученых. В одном из них (J.O. Latino и соавт.) было продемонстрировано уменьшение частоты выкидышей с 61% до 10,1% (в контрольной группе здоровых женщин — 14,8%), преждевременных родов с 43,6% до 17,7% (в контроле — 4,5%) и внутриутробной гибели плода с 51,4% до 6,5% (в контроле — 3%) у пациенток с АФС на фоне лечения. В другой работе (С. Pappalardo и соавт.) комбинация низких доз аспирина и эноксапарина (доза подбиралась по уровню Ха фактора свертывания) улучшила исходы 71 беременности у женщин с внутриутробной гибелью плода в третьем триместре в анамнезе на фоне АФС ($n=21$), наследственных тромбофилий ($n=12$) и их сочетания ($n=21$). Частота живорождений увеличилась с 17% до 100%, с 22,6% до 82,4% и с 22,2% до 78,8% соответственно.

По данным А.Д. Макария и соавт. (Россия), терапия НМГ (эноксапарин 40–100 мг), антиоксидантами (омега3-кислоты) и витаминами группы В, начатая до зачатия, позволяет предотвратить тяжелую и средней тяжести преэклампсию при АФС и наследственных тромбофилиях в 100% случаев.

Помощь в отборе пациенток, которым во время беременности необходимо назначение НМГ, по мнению F. Bellisai и соавт., может оказать определение индекса резистентности на основании доплеровского исследования ударной скорости кровотока в маточных артериях. Индекс измерялся у 25 больных (14 — с СКВ, 10 — с АФС). Его уменьшение к 30–34 неделе по сравнению с 20–23 неделями отмечалось только у женщин, получавших гепарины.

Интересную работу представили N.R. Jesus и R.A. Levi (Бразилия). Они оценили эффективность и безопасность терапии кумадином у 60 женщин (34 — с первичным АФС, 26 — со вторичным АФС). С 5 по 14 неделю гестации и с 35 недели до 3 дня послеродового периода пациентки получали гепарин 25000 Ед/сут и низкие дозы аспирина (100 мг/сут), между 14 и 35 неделями — кумадин (средняя доза $9 \pm 1,79$ мг/сут, МНО 2,5–3,5). Такая схема лечения позволила снизить частоту потери плода с 78%

до 16,5%, не влияя на число других осложнений (преэклампсия, преждевременные роды, необходимость кесарева сечения). Случаев эмбриопатии и больших кровотечений зарегистрировано не было. Авторы предлагают использовать указанный метод для удешевления лечения беременных с АФС.

Педиатрической теме была посвящена отдельная сессия Конгресса. В октябре 2006 г. в клиниках трех стран (Италия, Франция, Словения) началось исследование иммунологического профиля 73 детей, рожденных 71 матерью с АФС (60 с первичным АФС, 11 с АФС на фоне СКВ, тиреоидита и Базедовой болезни). У 26 из 73 новорожденных (36,6%) были обнаружены аФЛ: ВА — у 9, аКЛ IgG — у 18 и антиβ2-ГП I IgG — у 14. Тип антител у ребенка и его матери обычно совпадал, но в трех случаях дети имели антитела, которые отсутствовали у их матерей (2 случая ВА и 1 — антиβ2-ГП I IgM). К 3–12 месяцу жизни иммунологический спектр менялся — исчезали антитела, обнаружившиеся при рождении, и появлялись новые.

T.Lavazza и соавт. (Италия, США) в экспериментальных работах на крысах показали, что IgG-антиβ2-ГП I взаимодействуют с корковым веществом головного мозга, концентрируясь вокруг крупных сосудов. А. Katzav и соавт. (Израиль) сообщили, что у мышей аФЛ связываются с клетками белого вещества. Эти данные подтверждают факт прямого повреждения нейронов антителами. Поиск и обнаружение специфических антигенов на клетках мозга дадут возможность разработки новых методов лечения нетромботических проявлений поражения центральной нервной системы при АФС.

В работе итальянских авторов (M.Motta и соавт.) 54 ребенка от матерей с аутоиммунными заболеваниями подверглись нейросонографии сразу после рождения, а затем через 1,5 и 8 месяцев жизни. Кровоизлияния, субэпидимальные кисты, повышение эхогенности лентикюстриарных сосудов были выявлены у 13 из 54 детей (24%). Кроме того, у 14 новорожденных (26%) отмечалось повышение плотности околожелудочковых тканей мозга. Однако при сравнении 31 ребенка от аФЛ-позитивных и 23 — от аФЛ-негативных матерей картина оказалась сходной. К концу наблюдения нейросонографические изменения в большинстве случаев оставались прежними, хотя у части детей исчезли. Случаев развития у детей за период наблюдения клинических признаков неврологических заболеваний не было.

В докладе А. Tincani (Италия) подчеркивалось, что наличие у матери аФЛ может приводить к нарушению высших нейропсихических функций у ребенка, подобно тому как антиRo/SSa и антитела к клеткам щитовидной железы матери вызывают у

детей дислексию. При изучении нейропсихологического развития 47 школьников, рожденных матерями с СКВ, было показано, что они имели нормальный уровень интеллекта, но большую частоту нарушений запоминания по сравнению с общей популяцией. У 3 из 14 протестированных детей (21%) в возрасте от 7 до 13 лет уровень запоминания оказался ниже нормы. Их матери во время беременности имели аФЛ. Следующее наблюдение включало 17 детей в возрасте от 7 до 16 лет. Использовались стандартные тесты оценки интеллекта (Wechsler Intelligence Scale-Revised) и специфические тесты на нарушение запоминания (Sartori: 4,5,10,11, MT, AC-MT test). У 4 из 15 детей от матерей с IgG аФЛ выявили нарушение запоминания, в то время как 2 ребенка от матерей с IgM аФЛ были абсолютно нормальными. Таким образом, воздействие аФЛ на мозг плода в утробе матери может играть значимую роль, наряду с такими известными причинами нарушений запоминания, как недоношенность и наследственные факторы. Систематическое нейропсихологическое обследование детей должно помочь преодолению возможных трудностей их обучения в школе.

Другой педиатрический аспект, который рассматривался на Конгрессе, — АФС у детей. Европейский форум по аФЛ и рабочая группа по СКВ Европейского общества детских ревматологов создали регистр, в который на 1 января 2007 г. вошло 97 случаев АФС из 13 стран (45 мальчиков, 52 девочек), развившегося у детей в возрасте до 18 лет. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10,9 лет. Почти половина больных (48%) имели различные аутоиммунные заболевания. Венозные тромбозы перенесли 56% детей, артериальные — 36%, тромбозы мелких сосудов — 7%, и артериальные и венозные тромбозы <1%. Среди других клинических проявлений встречались гематологические (40%) и нетромботические неврологические нарушения (12%), а также поражение кожи (24%). Спектр аФЛ оказался следующим: IgG аКЛ выявлялись у 58 из 81 обследованного пациента (72%), IgM аКЛ — у 44/76 (58%), IgG антиβ2-ГП I — у 17/39 (44%), IgM антиβ2-ГП I — у 19/36 (53%), ВА — у 62/84 (74%). Наиболее типичной локализацией тромбозов у детей были глубокие вены нижних конечностей и церебральные артерии. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями и АФС чаще имели гематологические нарушения, чем больные с первичным АФС.

Таким образом, состоявшийся форум подвел итоги изучения клинко-иммунологических аспектов АФС и выделил актуальные проблемы, требующие продолжения дальнейших комплексных исследований.