

Е.В. Острякова¹, Л.И. Патрушев², Т.М. Решетняк¹¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва,²Учреждение Российской академии наук Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА

Контакты: Екатерина Викторовна Острякова katerina.ostryakova@yandex.ruContact: Ekaterina Viktorovna Ostryakova katerina.ostryakova@yandex.ru

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это симптомокомплекс, проявляющийся тромбозом сосудов различной локализации и калибра при обязательном наличии в крови антифосфолипидных антител (аФЛ) [1–3]. АФС является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором аутоантитела вырабатываются не к фосфолипидам мембран клеток как таковым, а к белкам, взаимодействующим с фосфолипидами. Критерии достоверного диагноза АФС включают клинические проявления (наличие тромбоза и сопутствующей патологии) и лабораторные маркеры (рис. 1). К серологическим маркерам АФС, согласно Международным диагностическим критериям, отнесены обнаруживаемые вместе или по отдельности антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА), а также антитела к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1). В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано стратифицировать больных с АФС по следующим категориям: I — выявление более чем одного лабораторного маркера (в любой комбинации); IIa — только ВА; IIb — только аКЛ; IIc — только анти- β_2 -ГП1. Для включения в число серологических маркеров АФС других антител, таких как антитела к протромбину, комплексу протромбин/фосфатидилсерин, аннексину и др., требуется проведение дальнейших исследований, поскольку их значимость на сегодняшний день четко не установлена. Это относится и к иммуноглобулинам класса А соответствующей специфичности (IgA-аКЛ, IgA-анти- β_2 -ГП1) [4].

По современным представлениям, аФЛ являются не только серологическим маркером, но и важным патогене-

тическим фактором, вызывающим развитие основных клинических проявлений АФС — тромбоза, акушерской патологии, цитопений и др. В целом аФЛ, благодаря своей гетерогенности, обладают способностью воздействовать практически на все процессы гемостаза, а также через систему комплемента вызывать иммуноопосредованное нарушение свертывания крови (рис. 2). Их прямое действие на компоненты системы свертывания крови приводит к гиперкоагуляции.

Во взаимодействии аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран ключевую роль играют белки, входящие в состав белково-фосфолипидных комплексов, называемые кофакторами. В частности, необходимым условием для связывания аКЛ, выделенных из сыворотки больных с АФС, с кардиолипином является наличие так называемого аКЛ-кофактора, который в большинстве случаев идентифицируется как β_2 -гликопротеин 1 (β_2 -ГП1). Наряду с β_2 -ГП1 такими кофакторами (аутоантигенами) могут быть и другие белки, многие из которых принимают непосредственное участие в регуляции свертывания крови. К ним относятся протромбин (фактор II — фII), протеин С, протеин S, аннексин V, тромбомодулин, фV, фVII/VIIa и фXII, высокомолекулярный и низкомолекулярный кининогены, протеогликан гепарин и др. Поскольку естественные прокоагулянтные и антикоагулянтные реакции протекают при координированном участии комплексов ферментов, кофакторов и их субстратов, сформированных на фосфолипидных мембранах, аутоантитела через взаимодействующие с соответствующими мембраносвязанными белками могут существенно изменять кинетику этих реакций [1].

В настоящее время известно несколько основных механизмов действия аФЛ на систему свертывания крови (см. рис. 2). Во-первых, они могут непосредственно связываться с тромбином, блокируя его взаимодействие с антитромбином, а также с протеином С и протеином S, ингибируя их антикоагулянтную функцию [5–8]. Во-вторых, аФЛ могут действовать на тромбоциты и стимулировать их активацию, что сопровождается усилением биосинтеза гликопротеина 2b–3a и тромбоксана A2 [9, 10]. В-третьих, аФЛ могут взаимодействовать с эндотелиальными клетками и моноцитами, индуцируя в эндотелии образование молекул адгезии и вызывая усиление экспрессии тканевого фактора в клетках обоих типов, который является важнейшим инициатором коагуляционного каскада [11–13]. В-четвертых, аФЛ могут активировать систему комплемента, приводя к тромбозам и сопутствующим клиническим проявлениям, в частности потере плода [14–17] (см. рис. 2).

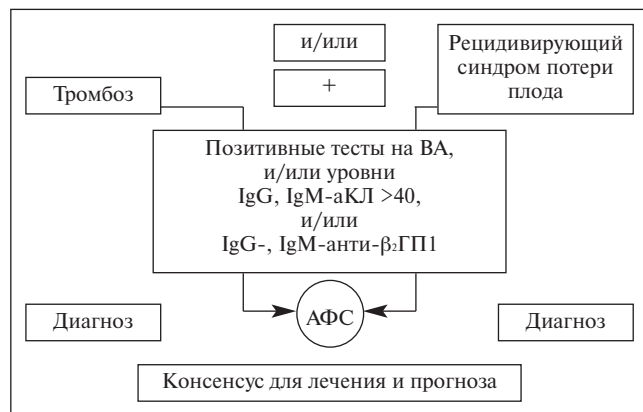


Рис. 1. Диагностические критерии АФС

В заключение этого краткого введения необходимо подчеркнуть, что патогенетические механизмы действия аФЛ при АФС весьма разнообразны. Одной из причин такого разнообразия является способность некоторых анти-2-ГП1 к перекрестным иммунологическим реакциям с протеазами систем гемостаза. Недавно было установлено, что гомологи конформационных эпитопов молекул β_2 -ГП1, распознаваемые некоторыми аФЛ, встречаются и в молекулах сериновых протеаз системы свертывания крови, а также системы фибринолиза [18]. Последний факт представляет особый интерес, так как указывает на еще один возможный патогенетический механизм развития тромбоза при АФС, поскольку общая связь между гипофибринолизом и риском развития тромбоза в настоящее время надежно продемонстрирована [19, 20]. С учетом этого в нашем обзоре проведен анализ современных данных литературы о влиянии аФЛ на систему фибринолиза у больных с АФС.

Система фибринолиза

Система фибринолиза (рис. 3) выполняет большое число физиологических и патофизиологических функций, обеспечивая поддержание гемостаза, перестройку тканей, в том числе при развитии мозга и инвазии опухолей, а также ангиогенез и процессинг предшественников гормонов [17]. В здоровом организме система фибринолиза, так же как и система свертывания крови, направляет прохождение каскада протеолитических реакций, тонко регулируемых сбалансированным участием специфических субстратов, ингибиторов, активаторов, кофакторов и рецепторов [21]. В результате происходит восстановление нормального кровотока после тромбоза, вызванного острым повреждением ткани, а также текущее освобождение организма от нерастворимого фибрина. Природные антикоагулянты крови — антитромбин и активированный протеин С — ограничивают рост фибринового тромба. Такую же функцию выполняет и фибринолитическая система, которая не только препятствует росту фибринового сгустка, но и обеспечивает его удаление. В связи с этим активно обсуждается вопрос о противосвертывающей функции системы фибринолиза, которая потенциально может быть реализована через протеолитическую активацию предшественников природных антикоагулянтов и инактивацию факторов свертывания крови [22].

Главные компоненты системы фибринолиза перечислены в табли-

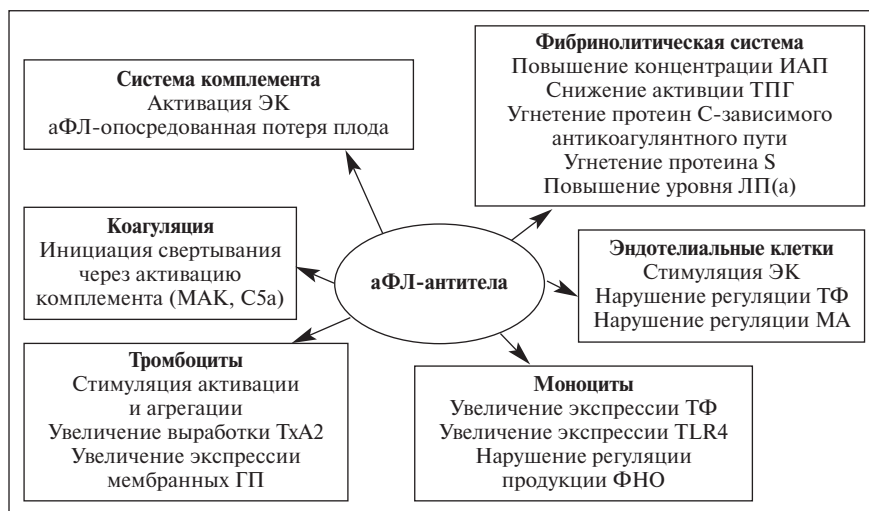


Рис. 2. Основные этапы механизма аФЛ-индуцированных тромбозов.

ИАП — ингибитор активатора плазминогена, ТПГ — тканевый плазминоген, ЛП(а) — липопротеин(а), ЭК — эндотелиальная клетка, ТФ — тканевый фактор, МА — молекулы адгезии, МАК — мембраноатакующие комплексы, ФНО — фактор некроза опухоли, ГП — гликопротеин мембраны тромбоцита, ТхА2 — тромбоксан, TLR4 — Toll-подобные рецепторы 4, C5a — C5a-компонент системы комплемента

це [21, 23]. Основным ферментом, обеспечивающим протеолитическую деградацию фибрина до растворимых фрагментов небольшого размера, является плазмин, который расщепляет в ряде белков пептидные связи, образованные остатками лизина и аргинина. Плазмин образуется путем протеолитического расщепления своего циркулирующего в кровотоке предшественника — плазминогена, синтезируемого преимущественно клетками печени. Основной процесс активации осуществляют две протеазы: тканевый (ТАП) и урокиназный (УАП) активаторы плазминогена, которые синтезируются эндотелиальными клетками в виде одноцепочечных молекул. Образовавшийся плазмин превращает их в двухцепочечные молекулы, соединенные дисульфидными связями, которые обладают более высокой протеолитической активностью по сравнению с исходными. Известны два главных пути активации плазмينا: прямой фибринзависимый,

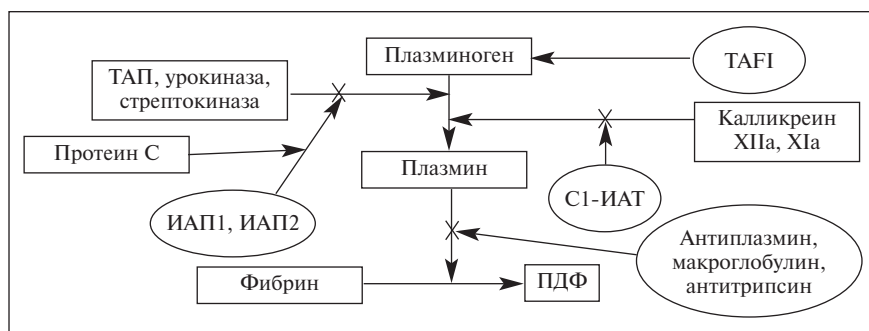


Рис. 3. Система фибринолиза.

ТАП — тканевый активатор плазминогена, ИАП 1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, ИАП 2 — ингибитор активатора плазминогена 2-го типа, TAFI (thrombin activated fibrinolysis inhibitor) — ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином, C1-ИНАТ — C1-ингибитор антитромбина, ПДФ — продукты деградации фибрина, XIIa — фактор свертывания XIIa, XIa — фактор свертывания XIa

а также на поверхности клеток с участием специфических рецепторов плазминогена и его активаторов.

Фибрин, основной субстрат плазмина, регулирует собственную деградацию, непосредственно связывая плазминоген и ТАП, что приводит к их локальному сближению и ускорению образования плазмина. В отсутствие фибрина ТАП обладает примерно в 100 раз меньшей способностью активировать плазминоген. Сразу после образования плазмина расщепляет молекулы фибрина с освобождением растворимых пептидов, а также С-концевых остатков Lys в местах расщепления, с которыми связываются дополнительные молекулы плазминогена и ТАП за счет специфического сродства доменов их полипептидных цепей к остаткам Lys, что приводит к дальнейшему ускорению образования плазмина.

Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (ТАФИ), после активации тромбином отщепляет С-концевые остатки Lys продуктов деградации фибрина, подавляя процесс активации плазминогена, устанавливая регуляторную связь между фибринолизом и процессом свертывания крови. Полипептид неактивированной циркулирующей формы плазминогена содержит на своем N-конце остаток глутаминовой кислоты (Glu). Перевод его путем ограниченного протеолиза в формы с N-концевыми остатками Lys изменяет конформацию молекулы-предшественника. Такие формы плазминогена более эффективно связываются с клеточными рецепторами и активируются со значительно большей скоростью, чем исходные молекулы. Они не циркулируют в кровотоке, но оказываются связанными рецепторами с поверхностью клеток.

Рецептором плазминогена и ТАП на поверхности клеток эндотелия является аннексин А2, находящийся в комплексе с белком p11 [24]. Он играет роль белкового кофактора в активации плазминогена, а также защищает его от циркулирующих ингибиторов, таких как α_2 -антиплазмин. Молекулы интегрин $\alpha_5\beta_1$ выступают в качестве рецепторов плазминогена и урокиназы на поверхности лейкоцитов. На этих клетках имеется и дополнительный рецептор УАП (u-PAR), взаимодействующий с урокиназой. ТАП синтезируется преимущественно клетками эндотелия и является основным внутрисосудистым активатором плазминогена [23]. В определенных условиях протеазы внутреннего каскада свертывания крови — калликреин, фХIа и фХIIа — могут прямо активировать плазминоген [25, 26], хотя их вклад обычно не превышает 15% от общей плазмин-генерирующей активности организма [23].

Неотъемлемой частью системы фибринолиза являются ингибиторы и аттенуаторы процесса. К прямым ингибиторам плазмина относится белок класса серпинов, α_2 -антиплазмин, а также несерпиновый ингибитор α_2 -макроглобулин. Высвобожденный в кровоток или в окрестностях тромба плазмин немедленно инактивируется α_2 -антиплазмином, и образовавшийся комплекс выводится печенью с участием α_2 -макроглобулина [27]. Протеаза нексин может функционировать как ассоциированный с поверхностью клеток ингибитор трипсина, тромбина, фХа, урокиназы и/или плазмина [28]. К тем же последствиям, что и прямое ингибирование плазмина, приводит действие ингибиторов активаторов плазминогена (ИАП 1 и 3), причем ИАП 1 является наиболее важным и наиболее быстродействующим ингибитором

ТАП и УАП [29]. Уже упоминавшийся выше ТАФИ относят к аттенуаторам («ослабителям») фибринолиза, поскольку его действие, сопровождающееся удалением С-концевых остатков Lys у продуктов деградации фибрина, не связано с прямым ингибированием плазмина, а ослабление процесса фибринолиза происходит вследствие уменьшения сайтов связывания плазмина на его субстрате. Изменения уровня ИАП 1 в плазме ассоциированы со многими патологическими состояниями организма [30].

Система фибринолиза в патогенезе заболеваний человека

Хотя врожденные дефекты системы фибринолиза встречаются редко, широко распространены приобретенные нарушения функционирования системы, развивающиеся на фоне первичных заболеваний и проводимой терапии. В соответствии с основной физиологической ролью системы фибринолиза понижение уровня плазмина ассоциировано с тромбофилиями, а усиление фибринолиза вследствие снижения активности ингибиторов плазмина часто сопровождается кровотечениями [23]. Нарушения в системе фибринолиза отмечены при метаболическом синдроме, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, сахарном диабете, ожирении, а также при тромбозах, не связанных с системными заболеваниями. Нарушение функционирования системы фибринолиза ассоциировано с артритом и атеросклерозом, развитие которого также связано с воспалением. Повышенный уровень фибринолиза отмечен при повторных респираторных инфекциях, вульвовагинитах и часто сопровождается ухудшением заживления ран. Эти и некоторые другие примеры [31] указывают на важную роль фибринолиза в поддержании гомеостаза организма и развитии патологических процессов.

Система фибринолиза и АФС

Нарушения в системе фибринолиза — один из предполагаемых патофизиологических механизмов при АФС. Существует ряд экспериментальных данных, свидетельствующих о связи между изменением фибринолитической активности крови и аФЛ [32–35].

Антитела, влияющие на активность плазмина

Плазмин, как и многие сериновые протеазы, включая тромбин, относится к семейству крингл-белков, полипептидные цепи которых содержат несколько характерных петлеподобных крингл-доменов [33]. Структурное сходство этих двух белков могло бы объяснять, почему часто выявляемые при АФС антипротромбиновые антитела человека, перекрестно реагируя с плазминогеном, ингибируют фибринолиз у пациентов с АФС [36]. Однако наличие перекрестных иммунологических реакций между тромбином и плазмином не является единственным объяснением ингибирования фибринолиза при АФС. У больных с АФС были обнаружены как антипротромбиновые IgG-антитела, так и антитела к плазминогену [37] или плазмину [38], но только наличие первых в одном из исследований было ассоциировано с развитием тромбоза [37]. В то же время в другом исследовании четкая ассоциация с тромбозами была выявлена у больных, имевших IgG-антитела к плазминогену [39]. Более высокое сродство аФЛ к плазмину, чем к основному антигену β_2 -ГП1, позволило предполо-

Основные компоненты системы фибринолиза

Компонент	Концентрация, мг/л	Время полужизни	Функция
Плазминоген (Пг)	200	>2,2 дня	Предшественник плазмина
<i>Активаторы плазминогена</i>			
Тканевый активатор плазминогена (ТАП)	0,005	4 мин	Протеаза, активирующая плазминоген преимущественно в кровотоке
Урокиназный активатор плазминогена 1-го типа (УАП 1)	0,002	7 мин	Протеаза, активирующая плазминоген, связанный с клеточными рецепторами; обеспечение миграции и инвазии клеток
<i>Ингибиторы</i>			
<i>Ингибиторы плазмина:</i>			
α_2 -антиплазмин	70	3 дня	Ингибитор плазмина в кровотоке
β_2 -макроглобулин	2500	—	Ингибитор плазмина, калликреина, урокиназы, ТАП и др.
нексин	—	—	Протеаза, ингибитор плазмина, тромбина, фХа, урокиназы или трипсина на поверхности клеток
<i>Ингибиторы активаторов плазминогена:</i>			
ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП 1)	0,01	8 мин	Ингибитор ТАП и УАП
ингибитор C1-эстеразы	180	70 ч	Серпин системы комплемента, ингибитор ТАП, фХIIa, калликреина, плазмина в плазме
<i>Аттенуатор фибринолиза</i>			
Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (TAFI)	5	10 мин	Гликопротеин плазмы, Zn-зависимая карбоксипептидаза, специфичная в отношении C-концевых остатков Arg и Lys фибриногена, взаимодействующих с плазмином, ТАП и аннексином 2
<i>Основные рецепторы</i>			
<i>Активация плазминогена:</i>			
аннексин 2	—	—	Ca-зависимый, фосфолипид-связывающий белок, экспрессирующийся на поверхности клеток эндотелия, рецептор плазминогена и ТАП
u-PAR	—	—	Рецептор УАП, участвует в активации плазминогена на поверхности многих клеток, сопрягает адгезию клеток с протеолизом
интегрин $\alpha_m\beta_2$	—	—	Гликопротеин нейтрофилов, рецептор УАП, участвует в активации плазминогена на поверхности клеток
<i>Выведение (клиренс) компонентов системы фибринолиза:</i>			
белок, подобный рецептору липопротеина низкой плотности (ЛПНП)	—	—	Рецептор ТАП, выведение через печень комплексов ТАП — ИАП 1
рецептор маннозы	—	—	Рецептор ТАП, эпителиальных клеток печени, участвующий в его выведении из кровотока
<i>Прочие факторы</i>			
фХII	30	2—3 дня	Профермент. Участвует в реакции активации плазминогена
Прекалликреин	40	—	Профермент. Участвует в реакции активации плазминогена
Высокомолекулярный кининоген	70	5 дней	Кофактор. Участвует в реакции активации плазминогена
Витронектин	350	—	Кофактор ИАП 1
Богатый гистидином гликопротеин	100	3 дня	Ингибитор плазмина
Аполипопротеин(а)	<70	—	Снижает фибринолиз

жить, что у таких больных с АФС именно плазмин может быть первичным аутоантигеном, направляющим образование аФЛ [18]. В подтверждение этого недавно было продемонстрировано, что иммунизация мышечной линии MRL/MpJ плазмином человека сопровождалась образованием аКЛ и анти-2-ГП1 в высоких титрах. Некоторые моноклональные антитела, полученные от этих

животных, взаимодействовали также с тромбином и фХа, что указывало на возможный механизм их протромботического действия [40]. В целом приведенные данные показывают, что плазминоген и плазмин могут быть аутоантигенами у больных с АФС и антиплазминовые антитела способны оказывать протромботическое действие прямо, ингибируя фибринолитический эф-

фект плазмينا, или косвенно — через перекрестные иммунологические реакции с гомологичными белками каскада свертывания крови.

Кроме того, в двух ранних работах было отмечено, что IgG-антитела больных с АФС существенно ингибируют гидролиз фибринового тромба плазмином по неизвестному механизму [41], а также приводят к тому же результату путем достоверного стимулирования активности ИАП I с участием 2-ГП1 [42]. Повышение активности ИАП I и снижение общего уровня фибринолиза наблюдали и в другой серии опытов с плазмой больных с АФС, в которой содержание липопротеина(а) было значительно увеличено, что коррелировало с фибринолитической активностью плазмы [43]. В целом рассмотренные результаты указывают на наличие у больных с АФС влияющих на фибринолиз аКЛ антител, по крайней мере, двух типов: непосредственно действующих на плазмин либо его предшественник или же повышающих уровень ингибитора биосинтеза плазмينا.

Антитела к тканевому активатору плазминогена

Ингибирование фибринолиза антителами к плазмину при АФС было рассмотрено выше как одна из причин тромбофилии, ассоциированной с этим заболеванием. Аналогичный механизм действия аФЛ распространяется и на другие критические компоненты системы фибринолиза. Высокая структурная гомология между плазмином и ТАП указывает на возможность образования антител к ТАП при АФС у больных с антителами к плазмину. Действительно, проведенные в этом направлении исследования выявили взаимодействие антиплазминовых аКЛ как со свободным с ТАП, так и с ТАП, ассоциированным с фибрином [44–47]. Наличие анти-ТАП аКЛ в плазме больных коррелировало с уровнем активности ТАП [46], и прямое участие некоторых аКЛ в подавлении способности ТАП к активации плазминогена было продемонстрировано более прямыми опытами с соответствующими поликлональными и моноклональными антителами [47].

Антитела к аннексинам А2 и А5

Аннексины образуют многочисленное семейство Ca^{2+} -связывающих белков, взаимодействующих с отрицательно заряженными фосфолипидами, мембран [48]. От других Ca^{2+} -связывающих белков их отличает уникальное строение соответствующих доменов полипептидных цепей. Основной функцией этих белков является установление связей между различными доменами мембран, а также мембранами и цитоскелетом клеток, регулируемых ионами Ca^{2+} . В итоге аннексины оказывают значительное влияние на клеточный экзоцитоз и эндоцитоз, стабилизацию структуры мембран и другие процессы, связанные с их функционированием. В связи с АФС в последнее время большое внимание уделяется аннексинам А2 и А5, локализованным на поверхности плазматических мембран клеток разных типов.

Аннексин А5 циркулирует в кровотоке в низких концентрациях, выполняя функции природного антикоагулянта. После активации тромбоцитов и других клеток, сопровождающейся появлением на их поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов, аннексин А5 взаимодействует с фосфолипидами, образуя на поверхности клеток защитный слой в виде двумерной кристаллической решетки, препятствующий факторам свертывания крови связываться с фосфолипидами и инициировать

процесс коагуляции. J.H. Rand и соавт. [49] предположили и экспериментально продемонстрировали, что одним из механизмов прокоагулянтного действия аФЛ при АФС является их прямое или опосредованное β_2 -ГП1 конкурентное взаимодействие с сайтами связывания аннексина А5 на поверхности активированных клеток, что приводит к разрушению формируемого им антикоагулянтного защитного слоя. Этот феномен получил название резистентности к аннексину А5. Интересно, что гидроксистероидин восстанавливает способность аннексина А5 связываться с фосфолипидами клеточных мембран, нарушенную аФЛ при АФС [50].

Данные об участии аннексина А5 в развитии АФС противоречивы. З.С. Алекберова и соавт. [51] исследовали антитела к аннексину А5 у беременных женщин с системной красной волчанкой (СКВ). Хотя они были выявлены у половины больных, четкой связи их наличия с неблагоприятными исходами гестации не прослеживалось.

В отличие от аннексина А5, аннексин А2 имеет более определенное значение для развития АФС. Как уже упоминалось выше, аннексин А2 в комплексе с белком p11 формирует на поверхности клеток эндотелия рецепторы для плазминогена и ТАП, что обеспечивает их пространственное сближение и генерацию плазмينا. Антитела к аннексину А2, блокирующие рецептор, были обнаружены при АФС, и их наличие четко коррелировало с развитием тромбоза [52, 53]. Эти антитела подавляли биосинтез плазмينا и резко стимулировали образование тканевого фактора клетками эндотелия. Значение данного механизма для развития заболевания подтверждается и выраженной корреляцией между наличием антител к аннексину А2 и тромбозом, которая была обнаружена недавно у больных с церебральными венозными тромбозами [54].

Поскольку аннексин А2 является одним из потенциальных рецепторов для β_2 -ГП1, было предпринято специальное исследование их взаимодействия в присутствии аФЛ к β_2 -ГП1, полученных от больных с АФС [55]. Установлено, что у мышей с инактивированным генным нокаутом геном аннексина А2 патологическое тромбообразование под действием анти- β_2 -ГП1 было подавлено, а моноклональные антитела к аннексину А2 ингибировали у нормальных животных активацию клеток эндотелия, индуцируемую аФЛ. Таким образом, впервые было продемонстрировано прямое участие аннексина А2 в патогенезе АФС, опосредованном аФЛ.

β_2 -Гликопротеин I при АФС — связь с фибринолизом

Как уже неоднократно упоминалось, β_2 -ГП1 рассматривается в настоящее время в качестве основного антигена для аФЛ при АФС. При этом наибольшую патогенетическую значимость анти- β_2 -ГП1 приобретают в том случае, если они обладают свойствами ВА, т. е. способностью удлинять активированное частичное тромбопластиновое время [56]. Несмотря на центральное положение анти- β_2 -ГП1 при АФС, механизм их действия в развитии тромбоза лишь только начинает проявляться.

β_2 -ГП1 является небольшим гликопротеином с молекулярной массой 45 кДа. Его полипептидная цепь содержит пять коротких tandemно повторяющихся аминокислотных последовательностей (доменов), четыре из которых высококонсервативны у белков системы комплемента. С-концевой домен V обладает дополнительной

аминокислотной последовательностью, несущей суммарный положительный заряд, а также гидрофобный участок, обеспечивающие взаимодействие белка с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран. Участие в этом взаимодействии считается в настоящее время главной функцией данного гликопротеина. Анти- β_2 -ГП1 связываются с эпитопом, сформированным доменом I, лишь в том случае, если β_2 -ГП1 находится в комплексе с отрицательно заряженными участками клеточных мембран. Таким образом, в кровотоке отсутствуют циркулирующие иммунные комплексы. Недавно была предложена и экспериментально подтверждена модель, в соответствии с которой β_2 -ГП1 осуществляет выведение апоптозных клеток и микрочастиц, содержащих фосфолипиды, из организма [57]. После связывания фосфолипидов мембран β_2 -ГП1 приобретает открытую конформацию, при которой до этого скрытый неопитоп домена I начинает экспонироваться наружу и может вызывать образование аутоантител.

Протромботическое действие иммунных комплексов с участием анти- β_2 -ГП1, по-видимому, реализуется в значительной степени через активацию клеток эпителия, тромбоцитов, трофобластов, моноцитов и фибробластов (см. обзор [58]). В этих взаимодействиях могут участвовать многочисленные (до 10) мультилигандные рецепторы, среди которых наиболее исследуемыми являются уже упомянутый аннексин A2 и LRP8 (low-density-lipoprotein receptor protein 8, который называют также apolipoprotein E receptor 2'). Последний является рецептором для активированного протеина C (аПС) на тромбоцитах, через который этот белок оказывает цитопротективное действие на клетки, ингибируя апоптоз, воспаление и разрушение эндотелиального барьера. Именно конкуренцию иммунного комплекса анти- β_2 -ГП1– β_2 ГП1 с аПС за рецептор LRP8 считают в настоящее время одним из наиболее вероятных патогенетических механизмов действия этих комплексов при АФС [58].

Недавно был предложен новый патогенетический механизм с участием β_2 -ГП1 в развитии АФС, в котором задействован тромбоцитарный фактор 4 (PF4) [59, 60]. PF4 является представителем C-X-C-семейства хемокинов (небольших белков, вызывающих хемотаксис чувствительных клеток крови) с молекулярной массой 7,8 кДа, который синтезируется мегакариоцитами и сохраняется в α -гранулах тромбоцитов, где он составляет до 25% от общего количества белка. PF4 присутствует в кровотоке в виде тетрамера и после взаимодействия с ним β_2 -ГП1 димеризует. Образовавшиеся белковые комплексы, состоящие из димера β_2 -ГП1 и тетрамера PF4, обладающие высоким сродством к аФЛ, взаимодействуют с мембранами тромбоцитов и моноцитов, активируя эти клетки и вызывая их агрегацию, а также индуцируют аутоиммунный ответ организма. Патологическая аутоиммунная реакция организма усиливается при наличии определенных полиморфизмов (SNP) в гене β_2 -ГП1, среди которых наибольшее значение для развития АФС имеет SNP, вызывающий замену Val247Leu в домене V этого гликопротеина [61].

Необходимо также отметить способность β_2 -ГП1 взаимодействовать непосредственно с фXI свертывания крови *in vitro* и блокировать его активацию тромбином и фХIIа [62]. Полагают, что нарушение данного взаимодействия аФЛ при АФС может вносить вклад в протромботическое действие этих аутоантител.

Хотя основные функции β_2 -ГП1 в организме не определены до сих пор, его отмеченная выше потенциальная многофункциональность проявляется и в регуляторном влиянии на систему фибринолиза. Оказалось, что β_2 -ГП1 является субстратом для плазмина, который в физиологических условиях может вносить разрыв в полипептидную цепь β_2 -ГП1 между аминокислотными остатками Lys-317 и Thr-318, отщепляя короткий C-концевой пептид [63]. Такой укороченный β_2 -ГП1 имеет значительно меньшее сродство к фосфолипидам мембран и аФЛ, однако приобретает способность взаимодействовать с плазминогеном, блокируя активацию предшественника ТАП и устанавливая тем самым отрицательную обратную связь в системе биосинтеза плазмина [64]. Недавно была продемонстрирована способность β_2 -ГП1 непосредственно взаимодействовать с ТАП и 20-кратно повышать ТАП-зависимую активацию плазминогена [65]. Эта активность ингибировалась моноклональными или полученными от пациентов с АФС анти- β_2 -ГП1, что указывало еще на один патогенетический механизм действия этих антител, повышающий вероятность развития тромбоза в результате подавления фибринолиза у больных с указанными аутоиммунными заболеваниями.

Заканчивая обзор механизмов ингибирования системы фибринолиза при АФС, необходимо подчеркнуть важную роль генетических факторов в развитии данного патологического состояния. Наличие в геноме больных с АФС генетических полиморфизмов, изменяющих уровни ингибиторов или активаторов плазминогена и других компонентов системы фибринолиза в плазме, может оказывать независимое сильное влияние на патогенетическое действие аФЛ [66].

Заключение

Развитие тромбозов у пациентов с АФС может быть опосредовано различными механизмами. Антифосфолипидные антитела индуцируют тромбозы, вызывая резистентность к природным антикоагулянтам, активируя прокоагулянтное состояние клеток эндотелия и тромбоцитов, сдвигая равновесие в реакциях коагуляционного каскада в сторону тромбообразования, подавляя систему фибринолиза.

Различные нарушения в системе фибринолиза и ее регуляции на разных уровнях, а также изменения нормального генотипа могут приводить к развитию тромботических осложнений у пациентов с АФС. Дальнейшие лабораторные и клинические исследования этой системы необходимы не только для лучшего понимания механизма тромбообразования, но и для целенаправленного лечения больных с нарушениями в системе фибринолиза.

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;440 с.
2. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–509.
3. Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur J Clin Invest* 2010;40:451–64.
4. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
5. Oosting J.D., Derksen R.H., Bobbink I.W. et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993;81:2618–25.
6. Cariou R., Tobelem G., Bellucci S. et al. Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells – inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation. *Thromb Haemost* 1988;60:54–8.
7. Marciniak E., Romond E.H. Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood* 1989;74:2426–32.
8. Borrell M., Sala N., de Castellarnau C. et al. Immunoglobulin fractions isolated from patients with antiphospholipid antibodies prevent the inactivation of factor Va by activated protein C on human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1992;68:268–72.
9. Escolar G., Font J., Reverter J.C. et al. Plasma from systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid antibodies promotes platelet aggregation. *Arterioscler Thromb* 1992;12:196–200.
10. Vega-Ostertag M., Harris E.N., Pierangeli S.S. Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin. *Arthr Rheum* 2004;50:2911–9.
11. Kornberg A., Blank M., Kaufman S., Shoenfeld Y. Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anti-cardiolipin antibodies. *J Immunol* 1994;153:1328–32.
12. Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A., Hughes G.R. The role of the tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1998;79:276–81.
13. 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. *Arthr Rheum* 2005;52:1545–54.
14. Holers V.M., Girardi G., Mo L. et al. Complement c3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002;195:211–20.
15. Pierangeli S.S., Girardi G., Vega-Ostertag M. et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthr Rheum* 2005;52:2120–4.
16. Pierangeli S.S., Chen P.P., Raschi E. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:236–50.
17. Myöhänen H., Vaheri A. Regulation and interactions in the activation of cell-associated plasminogen. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2840–58.
18. Chen P.P., Giles I. Antibodies to serine proteases in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:45–52.
19. Lisman T., de Groot P.G., Meijers J.C.M., Rosendaal F.R. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. *Blood* 2005;105:1102–5.
20. Smalberg J.H., Kruip M.J.H.A., Janssen H.L.A. et al. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:485–93.
21. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Москва – Тверь: Трида, 2005;227 с.
22. Hoover-Plow J. Does plasmin have anticoagulant activity? *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:199–205.
23. Cesarman-Maus G., Hajjar K.A. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 2005;129:307–21.
24. Dassah M.A., Deora A.B., He K., Hajjar K.A. The endothelial cell annexin A2 system and vascular fibrinolysis. *Gen Physiol Biophys* 2009;28(SPEC): F20–F28.
25. Colman R.W. Activation of plasminogen by human plasma kallikrein. *Biochem Biophys Res Commun* 1968;35:273–9.
26. Goldsmith G.H., Saito H., Ratnoff O.D. The activation of plasminogen by Hageman factor (factor XII) and Hageman factor fragments. *J Clin Invest* 1978;62:54–60.
27. Schaller J., Gerber S.S. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:785–801.
28. Scott R.W., Bergman B.L., Bajpai A. et al. Protease nexin: properties and a modified purification procedure. *J Biol Chem* 1985;260:7029–34.
29. Jankun J., Skrzypczak-Jankun E. Yin and yang of the plasminogen activator inhibitor. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:410–7.
30. De Tacey B., Smith L.H., Vaughan D.E. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:149–54.
31. Patrushev L. Fibrinolytic Disorders. In: Encyclopedia of molecular mechanisms of disease. F. Lang (ed.). Springer 2009;657–9.
32. Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S., Krilis S.A. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007;109:422–30.
33. Vega-Ostertag M., Pierangeli S.S. Mechanisms of aPL-mediated thrombosis: effects of aPL on endothelium and platelets. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:190–7.
34. Pierangeli S.S., Chen P.P., Gonzalez E.B. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006;13:366–75.
35. Koike T., Bohgaki M., Amengual O., Atsumi T. Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 2007;28:129–33.
36. Puurunen M., Manninen V., Falosuo T., Vaarala O. Antibodies to prothrombin cross-react with plasminogen in patients developing myocardial infarction. *Br J Haematol* 1998;100:374–9.
37. Simmelink M.J.A., de Groot P.G., Derksen R.H.W.M. A study on association between antiprothrombin antibodies, antiplasminogen antibodies and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:735–9.
38. Yang C.D., Hwang K.K., Yan W. et al. Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. *J Immunol* 2004;172:5765–73.
39. Bu C., Li Z., Zhang C. et al. IgG antibodies to plasminogen and their relationship to IgG anti- β 2-glycoprotein I antibodies and thrombosis. *Clin Rheumatol* 2008;27:171–8.
40. Ede K., Hwang K.-K., Wu C.-C. et al. Plasmin immunization preferentially induces IgG-anticardiolipin antibodies that are potentially prothrombotic in MRL/MpJ mice. *Arthr Rheum* 2009;60(10):3108–17.
41. Kolev K., Gombas J., Varadi B. et al. Immunoglobulin G from patients with antiphospholipid syndrome impairs the fibrin dissolution with plasmin. *Thromb Haemost* 2002;87:502–8.
42. Ieko M., Ichikawa K., Atsumi T. et al. Effects of beta2-glycoprotein I and monoclonal anticardiolipin antibodies on extrinsic fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:85–90.
43. Atsumi T., Khamashta M.A., Andujar C. et al. Elevated plasma lipoprotein(a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:69–73.
44. Zhu M., Olee T., Le D.T. et al. Characterization of IgG monoclonal anticardiolipin/anti-2GPI antibodies from two patients with the anti-phospholipid syndrome reveals three species of antibodies. *Br J Haematol* 1999;105:102–9.
45. Cugno M., Cabibbe M., Galli M. et al. Antibodies to tissue-type plasminogen activator (tPA) in patients with antiphospholipid syndrome: evidence of interaction between the antibodies and the catalytic domain of tPA in 2 patients. *Blood* 2004; 103:2121–6.
46. Lu C.S., Horizon A.A., Hwang K.K. et

- al. Identification of polyclonal and monoclonal antibodies against tissue plasminogen activator in the antiphospholipid syndrome. *Arthr Rheum* 2005;52:4018–27.
47. Bates R.L., Payne S.J., Drury S.L. et al. The prevalence and clinical significance of autoantibodies to plasminogen activator inhibitor 1 in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:617–22.
48. Rescher U., Gerke V. Annexins – unique membrane binding proteins with diverse functions. *J Cell Sci* 2004;117:2631–9.
49. Rand J.H., Wu X.X., Quinn A.S., Taatjes D.J. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2008;17(10):922–30.
50. Rand J.H., Wu X.X., Quinn A.S. et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010;115(11):2292–9.
51. Алекберова З.С., Кошелева Н.М., Александрова Е.Н. Антитела к аннексину-5 у беременных с системной красной волчанкой. *Науч-практич ревматол* 2007;4:31–4.
52. Kassam G., Choi K.-S., Ghuman J. et al. The role of annexin II tetramer in the activation of plasminogen. *J Biol Chem* 1998;273:4790–9.
53. Ao W., Zheng H., Chen X.W. et al. Anti-annexin II antibody is associated with thrombosis and/or pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus with thrombosis. *Rheumatol Int* 2010 [Epub. ahead of print] doi: 10.1007/s00296-010-1379-4.
54. Cesarman-Maus G., Cantu-Brito C., Barinagarrementeria F. et al. Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin A2, in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011;42:501–3.
55. Romay-Penabad Z., Montiel-Manzano M.G., Shilagard T. et al. Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo. *Blood* 2009;114:3074–83.
56. Laat B. de, Mertens K., Groot P.G. de. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies – from clinical association to pathologic mechanism. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:192–9.
57. Agar C., van Os G., Mörgelin M. et al. β 2-Glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010;116:1336–43.
58. Groot P.G. de, Derksen R.H.W.M., Urbanus R.T. The role of LRP8 (ApoER2) in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010;19:389–93.
59. Sikara M.P., Routsias J.G., Samiotaki M. et al. β 2 Glycoprotein I (β 2GPI) binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010;115:713–23.
60. Vlachoyiannopoulos P.G., Routsias J.G. A novel mechanism of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2010;35:248–55.
61. Yasuda S., Atsumi T., Matsuura E. et al. Significance of valine/leucine247 polymorphism of β 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- β 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 β 2-glycoprotein I variant. *Arthr Rheum* 2005;52:212–8.
62. Shi T., Iverson G.M., Qi J.C. et al. β 2-Glycoprotein I binds factor XI and inhibits its activation by thrombin and factor XIIa: Loss of inhibition by clipped β 2-glycoprotein I. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2004;101:3939–44.
63. Ohkura N., Hagihara Y., Yoshimura T. et al. Plasmin can reduce the function of human β 2 glycoprotein I by cleaving domain V into a nicked form. *Blood* 1998;91:4173–9.
64. Yasuda S., Atsumi T., Ieko M., Koike T. β 2-glycoprotein I, anti- β 2-glycoprotein I, and fibrinolysis. *Thromb Res* 2004;114:461–5.
65. Bu C., Gao L., Xie W. et al. β 2-Glycoprotein I is a cofactor for t-PA-mediated plasminogen activation. *Arthr Rheum* 2009;60:559–68.
66. Zorio E., Gilabert-Estelles J., Espana F. et al. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem* 2008;15:923–9.

Поступила 19.04.2011