

Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома.

Часть I – антифосфолипидные антитела

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Т.М. Решетняк, Е.Л. Насонов
НИИР РАМН, Москва

По современным представлениям важную роль в развитии аутоиммунной тромботической васкулопатии при антифосфолипидном синдроме (АФС) играют антитела к фосфолипидам (аФЛ), маркеры повреждения/дисфункции эндотелиальных клеток (ЭК) (растворимые клеточные молекулы адгезии – рКМА, антиген фактора Виллебранда – ФВАг), показатели активации клеточного иммунитета (цитокины, их растворимые рецепторы, растворимый CD40 лиганд, неоптерин), компоненты комплемента и белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок – СРБ) [1-12].

Антифосфолипидные антитела

аФЛ – гетерогенная группа аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов (ФЛ) и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия ФЛ и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови [13, 14]. аФЛ могут относиться к одному из трех основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) либо их комбинации. В сыворотках больных АФС выявляют широкий спектр аФЛ (более 25 разновидностей) с различной специфичностью (табл. 1). Показано, что аФЛ, синтезирующиеся при АФС, распознают не сами ФЛ, а антигенные детерминанты фосфолипидсвязывающих белков, среди которых основное патогенетическое значение имеет β_2 – гликопротеин I (β_2 – ГП I) [15-17]. При инфекционных заболеваниях аФЛ реагируют непосредственно с анионными ФЛ, являясь частью репертуара естественных антител человека. β_2 – ГП I – одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 50 кДа, присутствующий в плазме крови в концентрации 200 мкг/мл. Он состоит из 326 аминокислотных остатков и включает пять гомологичных повторяющихся доменов (рис. 1) [2, 18]. Анализ кристаллографической структуры и исследование «мутантных» вариантов β_2 – ГП I свидетельствуют о том, что пятый домен, содержащий последовательность KNKEKK⁽²⁸²⁻²⁸⁷⁾, отвечает за связывание β_2 – ГП I с анионными ФЛ [19]. Основные антигенные детерминанты, с которыми взаимодействуют патогенные а β_2 – ГП I, расположены в первом домене молекулы [20]. Рассматривают три основных

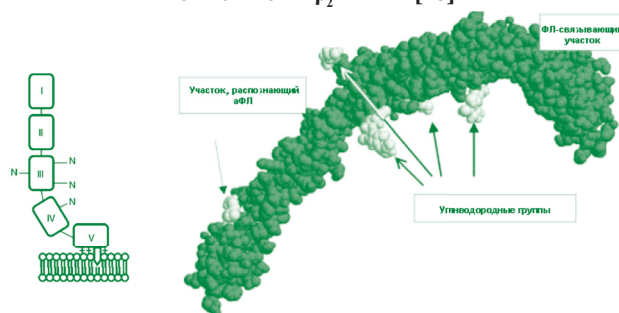
Таблица 1

СПЕЦИФИЧНОСТЬ аФЛ

Реагины Б-ЛПРВ
Антитела к анионным ФЛ к кардиолипину к фосфатидилсерину к фосфатидиловой кислоте к фосфатидилинозитолу
Антитела к нейтральным ФЛ к фосфатидилхолину
Антитела к «zwitteronic» ФЛ к фосфатидилэтаноламину
Антитела к фосфолипидсвязывающим белкам к β_2 – ГП I к протромбину к аннексину V к белку С к белку S к низко/высокомолекулярным кининогенам к окисленным липопротеинам к тромбомодулину к фактору XII к фактору VII/VIIa к компонентам комплемента Н и С4b к тканевому активатору пламиногена к эндотелиальному рецептору белка С

Рисунок 1

СТРУКТУРА β_2 – ГП I [18]



механизма связывания патогенных аФЛ с β_2 -ГП I: с комплексами ФЛ/ β_2 -ГП I; со скрытыми (конформационными) эпитопами, формируемыми на молекуле β_2 – ГП I при взаимодействии с ФЛ; с нативным β_2 – ГП I, иммобилизованным с высокой плотностью на поверхности анионных ФЛ или γ -облученном полистироле [21]. В исследованиях in vitro показано, что β_2 – ГП I связывается с различными отрицательно заряженными молекулами (ФЛ, гепарином, липопротеинами) или клеточными мембранами активированных тромбоцитов, ЭК и моноцитов, изменяя их функциональную актив-

ность [4, 18]. Имеются данные о способности β_2 – ГП I ингибировать контактную активацию свертывания крови, активность протромбиназы и АДФ – опосредованную агрегацию тромбоцитов. Кроме того β_2 – ГП I участвует в клиренсе апоптотических клеток и окисленных липопротеидов низкой плотности (оЛПНП), влияет на антикоагулянтный эффект белков С и S, а также регулирует активность фактора XI и плазминогена. Однако физиологическая функция β_2 – ГП I остается неясной.

В настоящее время получены клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие об участии аФЛ в патогенезе АФС [1, 4, 5]. В исследованиях *in vivo* показано, что у лабораторных животных аФЛ вызывают усиление тромбообразования, активацию эндотелия и развитие акушерской патологии [22]. Протромботическая активность аФЛ опосредуется их способностью оказывать влияние на белки системы свертывания крови и другие факторы гемостаза, а также взаимодействовать с поверхностными мембранами различных клеток.

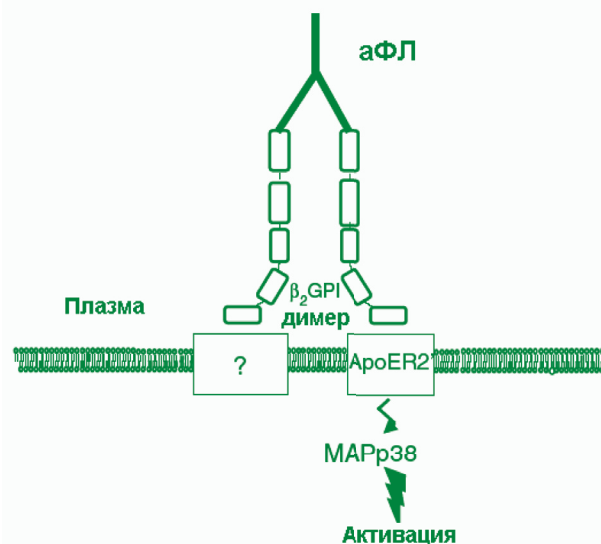
Важным механизмом тромбогенного действия аФЛ служит подавление антикоагулянтной функции активированного белка С через снижение образования тромбина; угнетение активации белка С комплексами тромбомодулин/тромбин; блокаду сборки комплекса белка С; прямую или опосредованную кофактором (белком S) ингибицию активности белка С; связывание с факторами свертывания Va и VIIIa и их защиту от протеолиза активированным белком С [23]. Наряду с этим аФЛ ингибируют противотромботическую активность комплекса гепарин/антитромбин-III [24], а также вызывают угнетение фибринолиза путем ослабления ФЛ – зависимой аутоактивации фактора XII комплексами $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I [25].

Одним из ведущих механизмов патогенетического действия аФЛ является активация клеток комплексами $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I. Как известно, свободный мономерный β_2 – ГП I имеет низкую аффинность в отношении отрицательно заряженных ФЛ. Димеризация β_2 – ГП I при реагировании с $\alpha\beta_2$ – ГП I сопровождается конформационными изменениями и значительным усилением связывания β_2 – ГП I с ФЛ и белками поверхностной мембраны тромбоцитов, ЭК и моноцитов [26]. Взаимодействие с комплексами $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I стимулирует агрегацию и агглютинацию тромбоцитов [27], индуцирует повышение экспрессии КМА (Е-селектина, Р-селектина, VCAM-1, ICAM-1) [3], синтеза тканевого фактора и продукции эндотелина – 1 в ЭК [28]. Наряду с этим комплексы $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I усиливают продукцию тканевого фактора и цитокинов в моноцитах [29, 30]. По современным представлениям, активация клеток комплексами $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I опосредуется несколькими типами мембранных белков и рецепторов [2, 4]. Одни из них, в том числе Toll рецепторы ЭК, аннексин А2 на ЭК и моноцитах, GPIIb на тром-

боцитах, обеспечивают эффективное связывание комплексов $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I с поверхностной мембраной клеток. Другие рецепторы осуществляют внутриклеточную трансдукцию активационного сигнала. Среди них ключевую роль играет сигнальный рецептор тромбоцитов apoER2, относящийся к семейству рецепторов ЛПНП. Согласно концепции P.G. De Groot и R.H.W.M. Derksen [2], после связывания с гепарансульфатом или GPIIb на поверхности тромбоцитов комплексы $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I взаимодействуют с рецептором apoER2, что вызывает фосфорилирование apoER2 и MAPp38 киназы, а также усиление продукции тромбоксана А2, который, в свою очередь, индуцирует активацию тромбоцитов (рис. 2). Все это вместе взятое способствует сдвигу гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции. Учитывая гетерогенную природу рецепторов к ЛПНП, а также их присутствие на клетках различных органов и тканей, в том числе на клетках нервной системы, авторы предположили, что активация данных рецепторов комплексами $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I может являться важным фактором развития не только тромботических осложнений, но и других клинических проявлений АФС, не связанных с тромбозами.

Рисунок 2

МОДЕЛЬ АКТИВИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСА $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I НА ТРОМБОЦИТЫ [2]



Другим возможным механизмом прокоагулянтного действия аФЛ, имеющего особое значение при акушерской патологии, является способность комплексов $\alpha\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I снижать экспрессию мощного протективного антикоагулянта аннексина V на поверхностных мембранах трофобластов плаценты и ЭК [31].

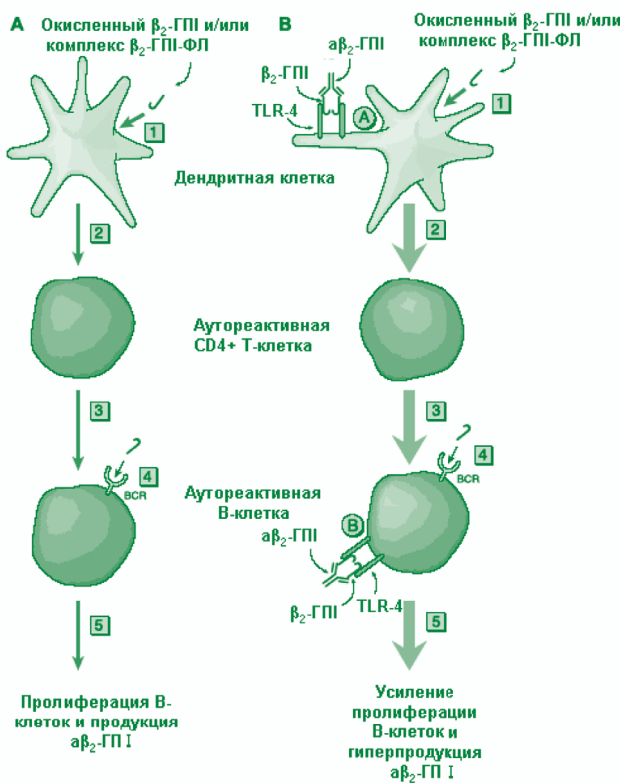
Кроме того, недавно был продемонстрирован новый патогенетический механизм развития аФЛ – зависимых тромбозов и акушерской патологии, связанный с активацией C3 и C5 компонентов системы комплемента [34].

Причины образования аФЛ при АФС до конца

не ясны. Предполагается, что синтез аФЛ контролируется Т-лимфоцитами. В опытах *in vitro* установлено, что связанный с ФЛ или окисленный β_2 – ГП I индуцирует Th-1 тип иммунного ответа, опосредованный аутореактивными $CD4^+$ Т- лимфоцитами, распознающими скрытые эпитопы β_2 – ГП I в составе комплексов с молекулами HLA класса II на антигенпредставляющих клетках (рис. 3 А) [32, 33]. Недавно были получены данные, согласно которым окисленный β_2 – ГП I и комплексы $a\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I могут выполнять функцию эндогенных иммунологических адъювантов, вызывая костимуляцию Toll – рецепторов 4 типа (TLR4) на дендритных клетках и В-лимфоцитах, что приводит к усилению В-клеточной пролиферации и дополнительной продукции $a\beta_2$ – ГП I (рис. 3 В) [4, 33].

Рисунок 3

СХЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ $CD4^+$ Т- КЛЕТЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА, ИНДУЦИРОВАННОГО СВЯЗАННЫМ С ФЛ ИЛИ ОКИСЛЕННЫМ β_2 – ГП I (А), А ТАКЖЕ ОКИСЛЕННЫМ β_2 – ГП I И КОМПЛЕКСАМИ $a\beta_2$ – ГП I/ β_2 – ГП I (В) [4]



По данным экспериментальных исследований, β_2 – ГП I – зависимые аФЛ могут образовываться при иммунизации лабораторных животных бактериальными и вирусными антигенами [34]. Это позволяет предположить, что синтез аФЛ и развитие аФЛ – зависимых тромбозов в ряде случаев обусловлены активацией латентной инфекции. В настоящее время показано, что в основе взаимосвязи инфекции и синтеза аФЛ лежит феномен «молекулярной мимикрии» антигенных эпитопов инфекционных агентов и β_2 – ГП I. Интересно

отметить, что иммунизация мышей бактериальными пептидами, имеющими сходную структуру с фосфолипидсвязывающим пятым доменом β_2 – ГП I, приводит к синтезу «непатогенных» аФЛ и $a\beta_2$ – ГП I. Образование «патогенных» аФЛ, вызывающих тромбообразование и активацию ЭК *in vivo* и *in vitro*, индуцируется пептидами, гомологичными I домену β_2 – ГП I [35].

Таким образом, в основе патогенеза АФС лежит действие аФЛ на ряд ключевых механизмов, принимающих участие в регуляции свертывания крови, и многие другие биологические процессы, протекающие с участием ФЛ.

Согласно международным критериям классификации АФС 2006 г. (г. Сидней, Австралия) [36], обязательные методы лабораторной диагностики АФС включают определение β_2 – ГП I – зависимых антител к кардиолипину (аКЛ) классов IgG и IgM с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) [37, 38], обнаружение волчаночного антикоагулянта (ВА) в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах [39] и исследование $a\beta_2$ – ГП I классов IgG и IgM с помощью ИФА [40].

Наличие в крови ВА нередко лучше коррелирует с клиническими признаками АФС, чем уровень аКЛ и $a\beta_2$ – ГП I, однако коагуляционные методы идентификации аФЛ имеют определенные недостатки и ограничения. К ним относятся: невозможность определения ВА у больных, получающих антикоагулянты, недостаточные воспроизводимость и межлабораторная сопоставимость результатов, трудность стандартизации, необходимость для проведения исследования свежей плазмы, низкая диагностическая чувствительность метода.

В настоящее время для обнаружения аФЛ наиболее широко применяется метод твердофазного ИФА. ИФА имеет ряд преимуществ по сравнению с коагуляционными тестами, так как позволяет измерять аФЛ в замороженных сыворотках, оценивать концентрацию и изотипы аутоантител. Наряду с этим ИФА отличается простотой выполнения, хорошей воспроизводимостью и более низкой стоимостью исследований.

В последние годы предложено большое количество «home made» методик и коммерческих тест-систем для ИФА аКЛ и $a\beta_2$ – ГП I. Несмотря на стандартизацию основных методических аспектов ИФА аКЛ и $a\beta_2$ – ГП I, полученные результаты нередко оказываются противоречивыми [13, 41-44]. Так, по данным многоцентрового исследования, частота обнаружения аКЛ в популяции при использовании 9 различных коммерческих тест-систем варьировала от 31% до 60% для IgG аКЛ и от 6% до 50% для IgM аКЛ; при этом наклон графика линейной регрессионной зависимости результатов измерения концентрации аКЛ в единицах GPL и MPL с помощью стандартов, предоставленных лабораторией по стандартизации аФЛ, и калибраторов тест-систем составлял 0,159 – 0,930 для IgG аКЛ и 0,236 – 0,836

для IgM аКЛ [41]. Отмечена также более высокая вариабельность операционных характеристик шести коммерческих и одной “in – house” тест-систем для определения IgG и IgM аКЛ по сравнению с пятью коммерческими тест-системами на IgG и IgM аβ₂ – ГП I [43]. Данные исследований в рамках Европейского форума по стандартизации методов определения аФЛ свидетельствуют о невысокой межлабораторной сопоставимости результатов ИФА аКЛ и аβ₂ – ГП I. При проведении ИФА аКЛ в 24 лабораторных центрах совпадение результатов измерения IgG аКЛ регистрировалось в 25% случаев, IgM аКЛ – в 0% случаев [44]. Сходство результатов ИФА аβ₂ – ГП I в 21 лаборатории была несколько выше, составляя 37% для IgG аβ₂ – ГП I и 27% для IgM аβ₂ – ГП I [42].

На результаты ИФА аКЛ и аβ₂ – ГП I оказывает влияние множество факторов: уровень позитивности (“cut off”), свойства стандартных и контрольных сывороток (специфичность, авидность, стабильность), технология ИФА, аналитические характеристики используемых тест-систем, способ построения калибровочной кривой для количественной оценки полученных данных, единицы измерения аФЛ, наличие интеркуррентной инфекции и др. С целью улучшения внутри- и межлабораторной сопоставимости результатов ИФА аКЛ и аβ₂ – ГП I при использовании различных тест-систем рекомендуется оперировать не абсолютными значениями исследуемых показателей, а уровнями позитивности с выделением низко, умеренно и высоко позитивных результатов [36]. Хорошая воспроизводимость результатов в значительной степени зависит от четкого выполнения ряда рекомендаций, разработанных для ИФА аКЛ и аβ₂ – ГП I [1, 9].

Частота обнаружения аФЛ в сыворотках здоровых людей составляет 1 – 5%. Нарастание частоты положительных результатов определения аФЛ отмечено при аутоиммунных заболеваниях, инфекциях, злокачественных новообразованиях, на фоне приема ряда лекарственных препаратов, а также у лиц пожилого возраста и родственников больных АФС [1, 45]. В этих случаях, как правило, наблюдается транзиторное повышение IgM аФЛ в низких титрах, не связанное с тромбозами и акушерской патологией. У больных системной красной волчанкой (СКВ) частота обнаружения аКЛ варьирует от 12% до 30%, ВА – от 15% до 34%. Наиболее часто и в высокой концентрации аФЛ выявляются при СКВ с АФС и первичном АФС (ПАФС). При обследовании 1000 больных с АФС было установлено, что у 80% из них присутствуют аКЛ, у 20% – ВА, у 60% – аКЛ и ВА [46].

В последние годы на основе анализа проспективных и ретроспективных исследований больших групп больных получены убедительные доказательства существования тесной связи между обнаружением аФЛ и клиническими проявлениями АФС (тромбозами, патологией беременности и тромбо-

цитопенией) [46-50]. Положительные результаты определения ВА, IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM аβ₂ – ГП I входят в число лабораторных критериев диагностики АФС и ассоциируются с высоким риском развития тромботических осложнений и акушерской патологии при этом заболевании [1, 13, 36, 51]. Данные литературы, касающиеся изучения диагностической точности аФЛ, свидетельствуют о том, что IgG аКЛ (диагностическая чувствительность – ДЧ: 45-68%; диагностическая специфичность – ДС: 71-75%; предсказательная ценность положительных результатов – ПЦПР: 88%; предсказательная ценность отрицательных результатов – ПЦОР: 71%; площадь под характеристической кривой – AUC: 0,763) и IgM аКЛ (ДЧ: 35-69%; ДС: 72-81%; ПЦПР: 79%; ПЦОР: 73%; AUC – 0,704) имеют умеренную чувствительность, но низкую специфичность для диагностики АФС. ВА (ДЧ: 29-59%; ДС: 81-86%; ПЦПР: 59%; AUC: 0,750-0,930) и IgG/IgM аβ₂ – ГП I (ДЧ: 23-60%; ДС: 83-97%; ПЦПР: 76-80%; ПЦОР: 68-75%; AUC: 0,821) являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM аКЛ [8, 9, 13, 52-59]. Для прогнозирования риска развития тромботических осложнений особенно важное значение имеет тестирование ВА (ДЧ: 59-65%; ДС: 82-87%; ПЦПР: 50%; ОР: 3,04-7,62), IgG аКЛ (ДЧ: 53-77%; ДС: 72-85%; ПЦПР: 66-86%; AUC: 0,660-0,729; ОР: 2,49-6,42) и IgG аβ₂ – ГП I (ДЧ: 24-58%; ДС: 80-95%; ПЦПР: 29-86%; AUC: 0,620-0,779; ОР: 2,4-9,8) [13, 49, 50, 52, 55-58, 60-63].

Повышение сывороточного уровня аКЛ является фактором риска первого венозного тромбоза [64], а также повторных венозных тромбоэмболий в популяции [65]. В проспективном исследовании G. Finazzi и соавт. [62], включавшем 360 пациентов, из которых 326 человек имели положительные результаты тестирования ВА, а 185 – IgG аКЛ, было показано, что при наличии тромбозов в анамнезе наиболее точным независимым предиктором повторных тромбозов являются IgG аКЛ в концентрации более 40 GPL. Другими авторами также подчеркивается значение именно средних и высоких уровней IgG аКЛ для прогнозирования развития тромбозов в популяции [49, 61].

Установлено, что ВА лучше коррелирует с тромбозами, чем аКЛ [36]. Согласно результатам мета-анализа, обнаружение ВА при СКВ сопровождается увеличением риска венозных тромбозов в 6 раз, а аКЛ – в 2 раза [66].

В 2003 г. M. Galli и соавт. [49, 50] опубликовали два систематических обзора литературы, посвященных изучению прогностической ценности различных субтипов аФЛ в отношении развития тромботических осложнений. Сравнительный анализ клинического значения аКЛ и ВА у 4184 пациентов с аФЛ и 3151 лиц контрольной группы включал 25 исследований за период 1988 по 2000 гг., из них 11 исследований – «случай – контроль», 9 – проспек-

тивных, 3 — одномоментных и 2 — амбиспективных [49]. ВА оказался наиболее достоверным фактором риска тромбозов (ОР: 5,71 — 9,4) независимо от их локализации (венозные или артериальные) и типа (первые или повторные), наличия СКВ, а также методических особенностей коагуляционных тестов. аКЛ ассоциировались с риском тромботических осложнений в меньшей степени (ОР: 3,66), в основном при выявлении умеренных и высоких титров аКЛ класса IgG (>33 — 40 GPL). Установлено, что повышение уровня аКЛ связано с риском развития первого мозгового инсульта (ОР: 1,35 — 6,67) и инфаркта миокарда (ОР: 1,21 — 18), но не с тромбозом глубоких вен.

Оценка прогностического значения $\alpha\beta_2$ — ГП I и аПТ проводилась в 32 исследованиях преимущественно ретроспективного характера у 5102 пациентов с аФЛ и 1973 здоровых лиц [50]. В 57% исследований отмечена достоверная связь положительных результатов определения $\alpha\beta_2$ — ГП I с артериальными тромбозами (ОР: 8,3), венозными тромбозами (ОР: 19,0), а также с тромбозами вне зависимости от локализации в сосудистом русле (ОР: 27,1). При этом IgG $\alpha\beta_2$ — ГП I и IgA $\alpha\beta_2$ — ГП I чаще ассоциировались с тромботическими осложнениями по сравнению с IgM $\alpha\beta_2$ — ГП I. В работе показано, что обнаружение $\alpha\beta_2$ — ГП I в большей степени связано с венозными, а аКЛ — с артериальными тромбозами. По данным авторов, одновременное присутствие в крови ВА, аКЛ и $\alpha\beta_2$ — ГП I сопровождается значительным усилением риска артериальных и венозных тромбозов (ОР: 33,3; ДИ: 7,0 — 157). Достоверная связь между увеличением концентрации антител к протромбину (аПТ) и риском развития тромбозов отмечена лишь в 37% случаев (ОР: 3,4–11,5), что указывает на ограниченную роль аПТ в качестве фактора прогнозирования тромботических осложнений.

Значительный интерес представляют исследования Н.В. De Laat и соавт. [67], согласно которым увеличение риска тромбозов достоверно ассоциируется с β_2 — ГП I — зависимым ВА (ОР: 42,3; ДИ: 9,9 — 194,3) и не коррелирует с протромбин — зависимым ВА (ОР: 1,6; ДИ: 0,8 — 3,9). Теми же авторами отмечен более высокий риск тромбозов при обнаружении антител к I домену β_2 — ГП I (ОР: 18,9; ДИ: 6,8 — 53,2) и высокоаффинных $\alpha\beta_2$ — ГП I (ОР: 12,5; ДИ: 5,4 — 29,2), чем при выявлении «классических» $\alpha\beta_2$ — ГП I (ОР: 6,7; ДИ: 3,4 — 13,5) [2, 68].

Гиперпродукция аФЛ ассоциируется с различными формами патологии беременности, включая один и более эпизодов необъяснимой гибели мор-

фологически нормального плода после 10-й недели беременности; одни и более преждевременные роды до 34 недель беременности в связи с выраженной эклампсией, преэклампсией или тяжелой плацентарной недостаточностью; три и более необъяснимых, последовательно развивающихся спонтанных аборт до 10 недель беременности при исключении анатомических и гормональных нарушений у матери и хромосомных изменений у матери и отца [36]. При нормально протекающей беременности повышение уровня ВА отмечено у 0,2%, аКЛ — у 2% женщин. У пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) частота выявления аКЛ в 16 исследованиях, проанализированных D. Vinatier и соавт. [69], составила 4,6 — 50,7% (в среднем 15,5%), ВА — 0 — 14% (в среднем 8,3%). Согласно результатам D.W. Branch и M.A. Khamashta [70], аФЛ встречаются у 10–20% женщин с повторными ранними спонтанными абортами, при этом гиперпродукция аФЛ ассоциируется с увеличением риска внутриутробной гибели плода (ОР: 4,5), преэклампсии (ОР: 10,5) и преждевременных родов (ОР: 10,5) во втором и третьем триместрах беременности, а также с развитием тромботических осложнений.

По данным литературы, наиболее ценными прогностическими маркерами ПНБ являются ВА (ДЧ: 55–58%; ДС: 88%; ОР: 3,0–8,7), IgG аКЛ (ДЧ: 50–86%; ДС: 64–89%; AUC: 0,700; ОР: 5,06–19,0) и IgG $\alpha\beta_2$ — ГП I (ДЧ: 50–75%; ДС: 84–89%; AUC: 0,720; ОР: 7,0 — 27,0) [58, 60, 63].

Показано, что ВА чаще ассоциируется с высоким риском акушерской патологии, чем аКЛ [36]. В исследовании NOHA (Nines Obstetricians and Hematologists) ВА, IgG $\alpha\beta_2$ — ГП I, антитела к аннексину V и IgM аФЭ являлись независимыми факторами риска необъяснимых ранних спонтанных абортов и предикторами потери плода при последующих беременностях [71]. С другой стороны, как показали исследования Н.В. De Laat и соавт. [72], риск развития акушерской патологии у больных ПАФС и СКВ с АФС связан главным образом с полиморфизмом гена аннексина V (–1C→T) (ОР: 2,7; ДИ: 1,1 — 6,7) и в меньшей степени — с высокими титрами антител к аннексину V класса IgG. Кроме того, авторы выявили корреляцию между риском развития ПНБ и присутствием в сыворотках больных IgM $\alpha\beta_2$ — ГП I (ОР: 6,1; ДИ: 1,2 — 29,7).

Таким образом, аФЛ являются не только серологическим маркером и критерием диагноза АФС, но и важным патогенетическим компонентом тромбозов и акушерской патологии при АФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., Литтеппа, 2004, 440 с.
2. De Groot P.G., Derksen R.H.W.M. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 5, 1854–60.
3. Pierangeli S.S., Espinola R.G., Liu X., Harris E.N. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ. Res.*, 2001, 88, 245–50.

4. Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S., Krilis S.A. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2007, 109, 422-30.
5. Rand J.H. Molecular pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Circ. Res.*, 2002, 90, 29-37.
6. Shoenfeld Y., Meroni P.L., Cervera R. Antiphospholipid syndrome dilemmas still be to solved: 2008 status. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, 438-42.
7. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и соавт. Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме, связанном с системной красной волчанкой, и первичном антифосфолипидном синдроме. *Тер. архив*, 2002, 23-7.
8. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и соавт. Антитела к β_2 -гликопротеину I и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. *Клин. мед.*, 2003, 9, 25-31.
9. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Новикова Д.С. Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 4, 47-52.
10. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Попкова Т.В. и соавт. Растворимый лиганд CD40 при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Тер. архив*, 2006, 6, 35-9.
11. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и соавт. Клинико-иммунологическая оценка высокочувствительного метода определения С-реактивного белка при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практич. ревматол.*, 2007, 1, 9-15.
12. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Попкова Т.В. и соавт. Антиген фактора Виллебранда при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 4, 35-8.
13. Reddel S.W., Krilis S.A. Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1999, 6, 775-82.
14. Roubey R.A. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1444-54.
15. Galli M., Comfurius H., Maasen C. et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*, 1990, 335, 1544-7.
16. Matsuura E., Igarashi M., Fujimoto K. et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet*, 1990, 336, 177-8.
17. McNeil H.P., Simpson R.J., Chesterman C.N., Krilis S.A. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 4120-4.
18. Matsuura E., Dier K.J., Lopez L.R. β_2 -glycoprotein I antibodies. In: Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni. *Autoantibodies 2nd ed.* Oxford, Elsevier B.V., 2007, 687-93.
19. Hunt J., Krilis S. The fifth domain of beta2-glycoprotein I contains a phospholipid binding site (cys281-cys288), and region recognised by anticardiolipin antibodies. *J. Immunol.*, 1994, 152, 653-9.
20. McNeeley P.A., Dlott J.S., Furie R.A. et al. Beta2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies preferentially bind the amino terminal domain of beta2-glycoprotein I. *Thromb. Haemost.*, 2001, 86, 590-5.
21. Giles I.P., Isenberg D.A., Latchman D.S., Rahman A. How do antiphospholipid antibodies bind to β_2 -glycoprotein I. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 2111-21.
22. Pierangeli S.S., Harris E.N. In vivo models of thrombosis for the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 1996, 5, 451-5.
23. De Groot P.G., Horbach D.A., Derksen R.H. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus*, 1996, 5, 488-93.
24. Shibata S., Harpel P.C., Gharavi A. et al. Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of anti-thrombin III-thrombin complexes. *Blood*, 1994, 83, 2532-40.
25. Schousboe I., Rasmussen M.S. Synchronized inhibition of the phospholipid mediated autoactivation of factor XII in plasma by beta 2-glycoprotein I and anti-beta 2-glycoprotein I. *Thromb. Haemost.*, 1995, 73, 798-804.
26. Lutters B.C., Meijers J.C., Derksen R.H. et al. Dimers of beta 2-glycoprotein I mimic the in vitro effects of beta 2-glycoprotein I-anti-beta 2-glycoprotein I antibody complexes. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 3060-7.
27. Wiener M.H., Burke M., Fried M., Yust I. Thromboagglutination by anticardiolipin antibody complex in the antiphospholipid syndrome: a possible mechanism of immune-mediated thrombosis. *Thromb. Res.*, 2001, 103, 193-9.
28. Branch DW, Rodgers GM. Induction of endothelial cell tissue factor activity by sera from patients with antiphospholipid syndrome: a possible mechanism of thrombosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 168, 206-10.
29. Zhou H., Wolberg A.S., Roubey R.A. Characterization of monocyte tissue factor activity induced by IgG antiphospholipid antibodies and inhibition by dilaazep. *Blood*, 2004, 104, 2353-8.
30. Hamid C., Norgate K., D'Cruz D.P. Anti - β_2 GPI - antibody - induced endothelial cell gene expression profiling reveals induction of novel pro-inflammatory genes potentially involved in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 1000-7.
31. Rand J.H., Wu X.X. Antibody-mediated disruption of the annexin-V antithrombotic shield: a new mechanism for thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost.*, 1999, 82, 649-55.
32. Kuwana M., Matsuura E., Kobayashi K. et al. Binding of beta 2-glycoprotein I to anionic phospholipids facilitates processing and presentation of a cryptic epitope that activates pathogenic autoreactive T cells. *Blood*, 2005, 105, 1552-7.

33. Buttari B., Profumo E., Mattei V. et al. Oxidized beta 2 – glycoprotein I induces human dendritic cell maturation and promotes a T helper type I response. *Blood*, 2005, 106, 3880-7.
34. Blank M., Krause I., Fridkin M., et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein I account for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2002, 109, 798-804.
35. Iverson G.M., Victoria E.J., Marquis D.M. Anti-beta2 glycoprotein I (beta2GPI) autoantibodies recognize an epitope on the first domain of beta2GPI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1998, 95, 15542-6.
36. 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, 4, 295-306.
37. Harris E.N. The Second International Anticardiolipin Standardization Workshop/The Kingston Antiphospholipid Study (KAPS) Group. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1990, 94, 476-84.
38. Loizou S., McCrea J.D., Rudge A.C. et al. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin. Exp. Immunol.*, 1985, 62, 738-45.
39. Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb. Haemost.*, 1995, 74, 1185-90.
40. Roubey R.A., Maldonado M.A., Byrd S.N. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to beta 2-glycoprotein I and a conventional anticardiolipin immunoassay. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1606-7.
41. Reber G., Arvieux J., Comby E. et al. Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantitation of anticardiolipin antibodies. The Working Group on Methodologies in Haemostasis from the GEHT (Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose). *Thromb. Haemost.*, 1995, 73, 444-52.
42. Reber G., Schousboe I., Tincani A. et al. Inter-laboratory variability of anti-beta2-glycoprotein I measurement. A collaborative study in the frame of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies Standardization Group. *Thromb. Haemost.*, 2002, 88, 66-73.
43. Andrian M.A., Colonna F., Morio F. et al. Comparison of different kits in the detection of autoantibodies to cardiolipin and beta2 glycoprotein I. *Rheumatol. (Oxford)*, 2004, 43, 181-5.
44. Tincani A., Allegri F., Sanmarco M. et al. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations – a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. *Thromb. Haemost.*, 2001, 86, 575-83.
45. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J. Autoimmun.*, 2000, 15, 145-51.
46. Cervera R., Piette J.C., 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, 46, 1019.
47. Love P.E., Santoro S.A. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.*, 1990, 112, 682-98.
48. McNeil H.P., Chesterman C.N., Krilis S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv. Immunol.*, 1991, 49, 193-280.
49. 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, 101, 1827-32.
50. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Anti- β_2 -glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2003, 102, 2717-23.
51. Bertolaccini M.L., Kamashta M.A. Laboratory diagnosis and management challenge in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2006, 15, 172-8.
52. Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A. et al. Specificity of ELISA for antibody to B2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 1239-43.
53. Cabiedes J., Cabral A., Alarcon-Segovia D. Clinical manifestation of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti- β_2 -glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1899-906.
54. Campos L.M., Kiss M.H., D'Amico E.A., Silva C.A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003, 12, 820-6.
55. Detkova D., Gil-Aquado A., Lavilla P. et al. Do antibodies to β_2 -glycoprotein I contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome ? *Lupus*, 1999, 8, 430-8.
56. Guerin J., Feighery C., Sim R.B., Jackson J. Antibodies to β_2 -glycoprotein I – a specific marker for the antiphospholipid syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 1997, 109, 304-9.
57. Horbach D.A., Oort E.V., Donders R.C.J.M. Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Tromb. Haemost.*, 1996, 76, 916-24.
58. Musial J., Swadzba J., Motyl A. et al. Clinical significance of antiphospholipid protein antibodies. Receiver operating characteristics plot analysis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 723-30.
59. Wasmuth J.C., Minarro D.O., Homrighausen A. et al. Phospholipid autoantibodies and the antiphospholipid antibody syndrome: diagnostic accuracy of 23 methods studied by variation in ROC curves with number of clinical manifestations. *Clin. Chem.*, 2002, 48, 1004-10.

60. Cucurull E., Espinoza L.R., Mendez E. et al. Anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein-I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: comparison between Colombians and Spaniards. *Lupus*, 1999, 8, 134-41.
61. Escalante A., Brey R.L., Mitchell B.D. et al. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, 1995, 98, 559-63.
62. Finazzi G., Brancaccio V., Moia M., et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am. J. Med.*, 1996, 100, 530-6.
63. Tsutsumi A., Matsuura E., Ichikawa K. et al. Antibodies to beta 2-glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1466-74.
64. Ginsburg K.S., Liang M.H., Newcomer L. et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 997-1002.
65. Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am. J. Med.*, 1998, 104, 332-8.
66. Wahl D.G., Guillemin F., de Maistre E. et al. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus – a meta-analysis. *Lupus*, 1997, 6, 467-73.
67. De Laat H.B., Derksen R.H., Urbanus R.T. et al. beta2-glycoprotein I – dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2004, 104, 3598-602.
68. De Laat H.B., Derksen R.H., Urbanus R.T., De Groot P.G. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta2-glycoprotein I cause LAC and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*, 2005, 105, 1540-45.
69. Vinatier D., Dufour P., Cosson M., Houpeau J.L. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001, 96, 37-50.
70. Branch, DW, Khamashta, MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 101, 1333-40.
71. Gris J.C., Quere I., Sanmarco M. et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nimes Obstetricians and Haematologist Study – NOHA. *Thromb. Haemost.*, 2000, 84, 228-36.
72. De Laat H.B., Derksen R.H.W.M., Mackie I.J. et al. Annexin A5 polymorphism (-1C→T) and the presence of anti-annexin A5 antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 1468-72.

Поступила 26.01.09