



## Комплексная диагностика антифосфолипидного синдрома

Ф.Т. Халимова\*, Е.В. Малышева, Ф.А. Шукуров\*, А.В. Гулин

\*Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино  
ГОУ ВПО «Липецкий государственный педагогический университет», Россия

Полноценная диагностика антифосфолипидного синдрома должна основываться на иммунологическом определении титра антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте). Одновременно должны определяться в плазме крови антикоагулянты волчаночного типа. Из скрининговых тестов наиболее доступны следующие: чувствительное АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время) и протромбиновый тест с разведённым ядом гюрзы (лебетоксовый).

Определение лишь отдельных из указанных параметров не может считаться достоверным для постановки диагноза. Уровень IgG – АФА в сыворотке крови женщин с отягощённым акушерским анамнезом был достоверно более высоким ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой и составил  $12,7 \pm 1,3$  Ед/мл. У женщин с отягощённым акушерским анамнезом выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня NR, которое в среднем составило  $1,46 \pm 0,11$  ед.

Обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнями IgG – АФА и средним уровнем NR в плазме крови ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) и временем свёртывания по лебетоксовому тесту (ЛЕТ) исследуемой группы достоверно ( $p < 0,001$ ) превысило показатели контрольной группы и составило  $3,17 \pm 0,26$  сек. Отмечена прямая корреляция между IgG – АФА и временем свёртывания по ЛЕТ ( $r = 0,43$  при  $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, антитела к фосфолипидам, отягощённый акушерский анамнез

**Введение.** Репродуктивная функция является важнейшим интегральным показателем здоровья женщины и определяет качество её жизни, потомства и здоровья. В условиях снижения воспроизводства и ухудшения показателей соматического и репродуктивного здоровья женщин, сохранение каждого плода и носителя становится одной из самых актуальных медико-социальных проблем и обретает в связи с этим статус фактора национальной безопасности [1]. Одной из причин, инициирующих ухудшение репродуктивного здоровья женщин, считается антифосфолипидный синдром (АФС), который встречается в группе аутоиммунных нарушений и характеризуется появлением значительного количества антител в сыворотке крови к фосфолипидам (АФА).

Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство антител к фосфолипидам (основными типами которых являются кардиолипин (КЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилинозитол (ФИ) и фосфатидиловая кислота (ФК)). Данные антитела реагируют с антигенными детерминантами анионных и нейтральных фосфолипидов, а также с комплексными эпитопами,

которые образуются в результате взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Синтез этих антител ассоциируется с развитием своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также различные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения [2].

Полноценная диагностика АФС должна базироваться на комплексном исследовании аутоиммунных нарушений, в необходимости определения не только антикардиолипиновых антител, но и титра антител к другим мембранным фосфолипидам (фосфатдилсерину, фосфатдилинозитолу, фосфатидиловой кислоте). Иммунодиагностика АФС согласно современным рекомендациям включает в себя, помимо определения титра антифосфолипидных антител, принадлежащих к разным классам иммуноглобулинов, исследование антител к некоторым гликопротеинам, фиксированным на фосфолипидных мембранах. Важнейшими из них являются  $\beta$ - гликопротеин I, протромбин и аннексии V [3].



Другой важной характеристикой этого синдрома является нарушение ряда параметров свёртываемости крови: развитие гипокоагуляции в различных фосфолипидзависимых тестах, выполняемых на бедной тромбоцитами плазме (БТП). Эта гипокоагуляция, которая обозначается как наличие в плазме крови антикоагулянтов волчаночного типа (АВТ), устраняется или становится значительно менее выраженной при добавлении к БТП эмульсии нормальных фосфолипидных мембран, полученных из разрушенных тромбоцитов, либо эритрофосфатида [4].

Выявление эффектов волчаночного антикоагулянта также требует использования полного комплекса предложенных для этого фосфолипидзависимых скрининговых и подтверждающих методик, прошедших апробацию в многоцентровых исследованиях [5].

К сожалению, в большинстве российских исследований, посвящённых АФС, в том числе и выполненных в крупных научных центрах, мы не встречаем такой чётко построенной идентификации эффектов АВТ, без чего диагностика АФС не может считаться достаточно обоснованной [6].

**Цель исследования** – определение прогностического значения волчаночного антикоагулянта применительно к оценке антифосфолипидного синдрома у женщин, имеющих отягощённый акушерский анамнез.

**Материал и методы.** Нами обследованы 40 женщин, имевших в анамнезе привычное невынашивание беременности, у которых после проведения гинекологического, гормонального, бактериологического и генетического исследований причина нарушений в репродуктивной системе оставалась неясной: 87 женщин (86%) имели в анамнезе повторные регрессирующие беременности и самопроизвольные выкидыши в I и во II триместрах беременности, 25 (19%) – замершую беременность; 8 (6%) – выкидыш во время беременности; у 12 (9%) женщин отмечалось бесплодие. В качестве контрольной группы были обследованы 40 фертильных женщин.

Анализ исследований проведён с определением основных статистических параметров ( $M$ ,  $m$ ) и достоверности их различий по параметрическому критерию Стьюдента, а также использовался корреляционный и регрессионный анализ на программном обеспечении MS Excel. Весь полученный цифровой материал был обработан методами вариационной статистики. При расчёте средней арифметической ( $M$ ), средней ошибки ( $m$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), коэффициента достоверности ( $t$ ) использовали общепринятые формулы.

**Результаты и их обсуждение.** Средний уровень IgG в контрольной группе к суммарным антителам

(КЛ+ФС+ФИ+ФК) составил  $2,96 \pm 0,17$  Ед/мл. Уровень IgG - АФА в сыворотке крови женщин с отягощённым акушерским анамнезом был более высоким ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой и составил  $12,7 \pm 1,3$  Ед/мл.

Также были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) содержания в плазме крови АБТ люпус-чувствительное АПТВ (ВА+) и протромбиновый тест с разведенным ядом гюрзы (лебетоксовый). Следует иметь в виду, что при достаточно полном иммунологическом обследовании значительная часть случаев АФС (по нашим данным 35 - 60%) остается нераспознанной, если одновременно не определяется в плазме крови антикоагулянтов волчаночного типа. Для скрининговых тестов наиболее доступны следующие: люпус-чувствительное АПТВ (ВА+) и с разведенным ядом гюрзы (лебетоксовый).

Определение ВА набором «Экспресс – Люпус – тест» является оригинальным скрининговым вариантом, основанным на сравнительной оценке результатов в плазме больного активированного парциально-гомофиластинного времени (АПТВ) с двумя реагентами: высокочувствительными к ВА (АПТВ ВА+) и низкочувствительными к ВА (АПТВВА-). Наличие в плазме ВА ведёт к сравнительно большему удлинению времени свёртывания в тесте с АПТВ ВА+, чем с АПТВ ВА- реагентом. Показатели времени свёртывания у больного в отношении контрольной плазмы выражаются через отношение NR, которое количественно оценивает гипокоагуляционный эффект. В норме у здоровых людей показатель NR в среднем равен 0,79-1,19 ед. Если NR равен или превышает 1,3 ед. определяют наличие волчаночного антикоагулянта [7].

Средний уровень NR в плазме крови пациенток контрольной группы составил  $0,89 \pm 0,01$  ед. У женщин с отягощённым акушерским анамнезом выявлено ( $p < 0,001$ ) повышение уровня NR, которое в среднем составило  $1,46 \pm 0,11$  ед. Обнаружена прямая корреляция между уровнями IgG - АФА и средним уровнем NR в плазме крови ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,01$ ). Уровень NR в плазме крови и время свёртывания по ЛЕТ во второй группе были достоверно более высокими, чем в первой.

Коагулаза яда гюрзы (лебетокс) осуществляет запуск свёртывания крови путём активации фактора X в присутствии ионов кальция и фактора V. Это действие усиливается фосфолипидным компонентом (плазменными фосфолипидными мембранами). При дефиците фактора X время свёртывания в лебетоксовом тесте (ЛЕТ) удлиняется, а при дефиците фактора VII, в отличие от протромбинового теста, коагуляционный эффект лебетокса не ослабляется. Совпадение результатов ЛЕТ в исследуемых и контрольных образцах плазмы (разница во времени свёртывания не более 3 сек.) говорит об отсутствии



дефицита фактора X, V, II и I. Удлинение времени свёртывания по ЛЕТ (в сравнении с контролем) более, чем на 3 сек., свидетельствует о возможном дефиците факторов X, V, II и I [8].

Время свёртывания по ЛЕТ в контрольной группе составило  $2,32 \pm 0,04$  сек. Среднее время исследуемой группы достоверно ( $p < 0,001$ ) превысило показатели контрольной группы и составило  $3,17 \pm 0,26$  сек. Отмечена прямая корреляция между IgG - АФА и временем свёртывания по ЛЕТ ( $r = 0,43$  при  $p < 0,01$ ).

Полученные результаты подтверждают материалы других авторов о связи между гиперпродукцией антител к кардиолипину и другим мембранным фосфолипидам (фосфатдилсерину, фосфатдилинозитолу, фосфатидиловой кислоте) и развитием АФС. Уровни фосфолипидзависимых антител в группе женщин с отягощённым акушерским анамнезом являются более достоверно высокими, чем у контрольной группы. Мы подчёркиваем необходимость определения при АФС не только антикардиолипиновых антител, но и титра антител к другим мембранным фосфолипидам (фосфатдилсерину, фосфатдилинозитолу, фосфатидиловой кислоте).

Таким образом, уровень IgG - АФА в сыворотке крови женщин с отягощённым акушерским анамнезом достоверно более высоким ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Уровень NR в плазме крови и время свёртывания по ЛЕТ во второй группе были достоверно более высокими, чем в первой. Обнаружена прямая корреляция между уровнем IgG - АФА и средним уровнем NR в плазме крови ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,01$ ). Отмечена прямая корреляция между IgG - АФА и временем свёртывания по ЛЕТ ( $r = 0,43$  при  $p < 0,01$ ).

В связи с этим считаем целесообразным обследование на АФС женщин, имеющих отягощённый акушерский анамнез. Своевременное проведение профилактических мероприятий позволит избежать развития акушерской патологии, а также снизить период вынашивания, заболеваемость и смертность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агапова Ю.Р. Антифосфолипидный синдром при бронхолёгочной патологии / Ю.Р.Агапова, А.В.Гулин, Е.В.Мальшева // Вестник ТГУ. - 2012. - Т.17, вып.3. - С. 920-924.
2. Назирова А.А. Антитела к фосфолипидам и невынашивание беременности / Назирова // Сборник научных трудов аспирантов и соискателей. Липецк: ЛГПУ. - 2008. - Вып. 5. - С. 214-216.
3. Гулин А.В. Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома. Адаптивная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины / А.В.Гулин, А.А.Назирова // Материалы Межд. симпозиума, посвящённого 80-летию академика РАМН Н.А. Агаджаняна. М.: РУДН, 2010. - С. 230-232.
4. Назирова А.А. Антифосфолипидный синдром у женщин с привычным прерыванием беременности / А.А.Назирова // Вестник ТГУ. - 2008. - № 31 (91) - С. 81-86.
5. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий / З.С.Баркаган, Л.П.Цывкина, Г.И.Костюченко, А.П.Момот // Бюл. СО РАМН. 2002. № 2.- С. 51-55.
6. Волкова В.А. Клиническое значение выявления генетической тромбофилии и антифосфолипидный синдром у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями гениталий и тромбозами в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А.Волкова. - М., 2007. - 27с.
7. Долженко Т.А. Патоморфологическая диагностика антифосфолипидного синдрома как причина неразвивающейся беременности по соскобам эндометрия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А.Долженко // - М., 2006. - 24с.
8. Кудзасова З.А. Основные принципы профилактики тромботических и геморрагических осложнений у беременных с тромбоцитопенией, обусловленной антифосфолипидным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.А.Кудзасова. - М., 2006. - 24с.



# Summary

## Complex diagnosis of antiphospholipid syndrome

F.T. Khalimova\*, E.V. Malysheva, F.A. Shukurov\*, A.V. Gulin

\*Avicenna TSMU;

State Educational Institution of Higher Professional Education «Lipetsk State Pedagogical University», Russia

Comprehensive diagnosis of the antiphospholipid syndrome should be based on the immunological determination of antibody titers to the negatively charged phospholipids (cardiolipin, phosphatidyl serine, phosphatidyl inositol, phosphatidic acid).

At the same time must be determined lupus-type coagulant in serum. From the screening tests, the following are available: lupus-sensitive APTT (activated partial thromboplastin time) (BA+) and prothrombin test with dilute poison of *Lebetina viper* (lebetox).

Defining a single of these parameters cannot be considered reliable for diagnosis. Level IgG - antiphospholipid antibodies in serum of women with a compromised obstetric history was significantly higher ( $p < 0,05$ ) in comparison with the control group and was  $12,7 \pm 1,3$  U / ml. Detected significant positive correlation between the levels of IgG - antiphospholipid antibodies and middle level NR in serum of the study group ( $p < 0,01$ ). The average clotting time for lebetox test of the studying group was significantly ( $p < 0,01$ ) more than in the control group and was  $3,17 \pm 0,26$  seconds. There was a positive correlation between IgG - antiphospholipid antibodies and the clotting time for lebetox test ( $r = 0,47$  at  $p < 0,01$ ).

**Key words:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, burdened obstetric history

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Халимова Фариза Турсунбаевна –  
ассистент кафедры нормальной физиологии ТГМУ;  
Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки-139  
E-mail: farizakhalimova@gmail.com