

АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА АШЕРСОНА В АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Каримова Ф.Д., Каримова Д.Ф., Матризаева Г.Д., Рахимова З.К.,

Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Ургенский филиал Ташкентской медицинской академии.

✓ *Резюме,*

В статье изложены обзор литературы акушерских осложнений тяжелой формы АФС (антифосфолипидного синдрома) КАФС (катастрофического антифосфолипидного синдрома) - синдрома Ашерсона, который проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов, вследствие чего развивается ПОН (полиорганная недостаточность), высокая летальность - 50% случаев.

Ключевые слова: Беременность, КАФС (катастрофический антифосфолипидный синдром), акушерские осложнения.

АКУШЕРЛИК АСОРАТЛАРИДА АШЕРСОН СИНДРОМИ ПАТОГЕНЕЗИ АСОСЛАРИ

Каримова Ф.Д., Каримова Д.Ф., Матризаева Г.Д., Рахимова З.К.,

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали.

✓ *Резюме,*

Мақолада АФС (антифосфолипид синдром)нинг оғир тури КАФС (катастрофический антифосфолипид синдром) - Ашерсон синдроми тўғрисида адабиётлардан таҳлилий маълумот берилган. Ашерсон синдроми ҳаёт учун муҳим аъзоларда қўллаб-қўллаб тромбоз ҳолати билан кечиб, полиорган еишмовчиликка сабаб бўлади, ўлим кўрсаткичи баланд -50%

Калит сўзлар: Ҳомиладорлик, КАФС (катастрофический антифосфолипид синдром), акушерлик асоратлари.

ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ACHERSON'S SYNDROME IN OBSTETRIC COMPLICATIONS.

Karimova F.D., Karimova D.F., Matrizayeva G.D., Rakhimova Z.K.,

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, 100007 Uzbekistan Tashkent,
Parkent 51 <https://t.me/tashiuv>
Urgency branch of Tashkent Medical Academy, 220100 Uzbekistan, the city of Urgench Street
Al-Khorazmiy house 28 Email: ttaurgfil@umail.uz.

✓ *Resume,*

The article presents a review of the literature of obstetric complications in the form of AFS (antiphospholipid syndrome) CAPS (catastrophic antiphospholipid syndrome) - Ascheron syndrome, which is manifested by multiple thromboses of vital organs, resulting in the development of polygonal insufficiency, high mortality - 50%.

Key words: Pregnancy, CAPS (catastrophic antiphospholipid syndrome), obstetric complications.

Актуальность

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) является наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома (АФС). Он проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА) [1,5,6,8,10]. Этот синдром носит имя Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел в клиническую практику термин КАФС [6,9]. Хотя КАФС развивается менее чем у 1% из всех пациентов с АФС, является угрожающим жизни состоянием и требует неотложной терапии [1,3]. Летальность при КАФС достигает 50% [9, 13]. Несмотря на то, что изучению КАФС в последние годы уделяется пристальное внимание, часто КАФС не диагностируется и следовательно, не применяются рекомендуемые методы терапии [1,2,3,4].

Ведущей задачей в настоящее время становится изучение этиологии и патогенеза этого состояния.

АФС является системным процессом, поражающим все органы и ткани организма. Во время беременности в качестве важнейшего органа выступает

плацента. Нарушения функции плаценты вследствие эндотелиальной дисфункции, ишемии, микротромбозов являются причиной развития акушерских осложнений: HELLP-синдрома, отслойки плаценты [8,9,13,14].

Осложнения беременности до сих пор не рассматривались в качестве критериев КАФС, последний может быть гораздо более частым явлением, чем предполагалось ранее, и в большинстве случаев не диагностируется вовремя.

Ключевую роль в патогенезе КАФС, так же как и при ССВО, играет эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением антитромботической и противовоспалительной активности эндотелия. Активирует эндотелиальные клетки и вероятно, способствует образованию подготовительного сигнала для КАФС комплекс иммунных стимулов, включающий цитокины (TNF-α, IL-1b, IFN-γ), компоненты комплемента (C3b, C3b и C5a, мембранатакующий комплекс C5b-9) и аутоантитела. АФА обладают прокоагулянтной и провоспалительной активностью, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровне. Анти-b2-GPI обеспечивают транслокацию фактора транскрипции NF-κB в ядро эндотелиальной клетки, что приводит к

активации экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) и прокоагулянтных факторов (тканевого фактора TF, ингибитора активатора плазминогена PAI-1) [9,19]. Этот механизм сходен с процессом, наблюдаемым в клетке при ее взаимодействии с компонентом клеточной стенки бактерий липополисахаридом (например, при септическом шоке). АФА так же как и ЛПС взаимодействуют с toll-подобными рецепторами на поверхности эндотелиоцита и активируют внутриклеточный каскад p38 MAPK, TRAF6 и MyD88, завершающийся транслокацией NF- κ B в ядро.

Клиническая картина КАФС во многом напоминает декомпенсированный ДВС-синдром. В обоих случаях имеет место системная активация процессов коагуляции, развитие тромбозов микроциркуляторного русла и ПОН.

Декомпенсированный ДВС-синдром выявляется примерно у 20% пациентов с КАФС [10], что вероятно является отражением процессов системного воспаления. Кроме того, АФА часто обнаруживаются у пациентов с ДВС-синдромом [5,7,8, 9].

Согласно нашему опыту, признаки хронического ДВС-синдрома развиваются во всех случаях КАФС, что обусловлено общими патогенетическими механизмами этих состояний. Так, в основе КАФС и ДВС-синдрома лежит универсальный патологический процесс - ССВО. Как при КАФС, так и при ДВС-синдроме выявляются сходные провоцирующие факторы (травма, онкологические заболевания, акушерские осложнения, инфекции), наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции. Для КАФС и ДВС-синдрома характерны и сходные патогенетические механизмы. Так, нарушение функции антикоагулянтного пути протеина С и состояние гипофибринолиза характерно как для КАФС, так и для ДВС-синдрома.

В отличие от КАФС для ДВС-синдрома характерным является развитие геморрагических осложнений, вызванных массивным потреблением прокоагулянтных факторов и тромбоцитов. Интересно, что худший прогноз при ДВС-синдроме ассоциируется с повышенным уровнем PAI-1 и нарушением функции системы протеина С [6,8,15]. Таким образом, у пациентов с клиническими и лабораторными признаками ДВС-синдрома весьма важным является определение АФА.

Влияние АФА на систему гемостаза проявляется в нарушении баланса между факторами свертывания, фибринолитической системой, тромбоцитами и эндотелием, снижении активности естественных антикоагулянтов, что создает условия для развития тромбофилического состояния и развития тромботических осложнений.

Главную роль в возникновении тромбофилии при АФС играют повреждения в системе протеина С. АФА ингибируют систему протеина С несколькими путями:

а) ингибируют формирование тромбина, который является активатором протеина С (тромбиновый парадокс);

б) ингибируют активацию протеина С через образование антител к тромбомодулину [11,12];

Аутоантитела, направленные против FVa, защищают его от инактивации с помощью APC. Замедленная деградация фактора Va обуславливает так называемый фенотип APC-резистентности. В этом случае отсутствует истинная Лейденовская мутация, но фактор Va, связанный с АФА, не ингибируется APC, со-

храняя свою прокоагулянтную активность. При этом нарушается не столько активация протеина С, сколько возникает резистентность к APC.

Исследования последних лет показали, что низкие дозы тромбина преимущественно активируют протеин С. Эти и другие наблюдения привели к открытию так называемого тромбинового парадокса: тромбин обладает и анти- и протромботическими свойствами в системе гемостаза [2,3,4, 16, 17,18]. При низких концентрациях тромбина проявляются преимущественно активация протеина С и его антипротромботические свойства, тогда как при более высоких концентрациях тромбин проявляет протромботическую активность, способствуя образованию фибрина, активации тромбоцитов и факторов коагуляционного каскада V, VIII, VII, XI. Низкие концентрации тромбина циркулируют в крови здоровых людей и поддерживают исходную активацию протеина С. АФА ингибируют тромбин и, следовательно, снижает активность циркулирующего APC.

Важный вклад в развитие тромбофилии в результате повреждения системы протеина С вносит и снижение фибринолитической активности в результате отсутствия ингибирующего влияния APC на ингибитор активатора плазминогена PAI-1. Кроме того, развитие тромбофилии при АФС обусловлено снижением активности важнейшего естественного антикоагулянта антитромбина III, вероятно, вследствие нарушения его взаимодействия с гепарином и гепарин сульфатом в условиях его конкуренции с АФА за связывание с этими компонентами мембран эндотелиальных клеток. Под действием АФА активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах тканевый фактор, фактор фон Виллебранда и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови [7,10,14,16].

Помимо эндотелиальных нарушений одним из основополагающих механизмов тромбофилии при АФС является тромботическая тромбоцитопения, сопровождающаяся гиперагрегацией тромбоцитов. Наличием тромбоцитарных тромбов у больных с АФС объясняется феномен "белого сгустка", который хирурги нередко обнаруживают у больных с АФС.

В настоящее время участие тромбоцитов в качестве мишеней АФА не вызывает сомнений. Идентификация маркеров активации тромбоцитов у большинства пациентов с АФС выявляет нарушенную регуляцию эйкозаноидов: ингибицию синтеза простагличина и/или повышение продукции тромбоксана A2 тромбоцитами, а также повышение уровня Р-селектина и количества микрочастиц тромбоцитов.

Тромбоцитопения при АФС является по механизму развития тромботической и иммунной. Впервые теория о механизмах тромбоцитопении была предложена Arpoux. Однако иммунная тромбоцитопения встречается не только при АФС; механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом схожи и возможно, универсальны [9, 10, 15, 17,18]. Основной момент патогенеза - возможность взаимодействия Fc γ RII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако, прямое взаимодействие Fc γ RII-рецептора с Fc-частью антитела невозможно: необходим "посредник", выступающий в качестве антигенной мишени для антитела и локализованный на поверхности тромбоцита. При различных

патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией, антигенные мишени, равно как и антитела, различны. Так, при гепарининдуцированной тромбоцитопении в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин-PF4, при АФС – комплекс между сывороточным белком-кофактором (b2-GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными фосфолипидами.

Таким образом, после слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной, бактериальной инфекции) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов. Фосфолипидсвязывающие протеины, такие как, например, b2-GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, образуя антигенную мишень. Антифосфолипидные антитела стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между FcγRII-рецептором и своей Fc-частью.

Большая занятость FcγRII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов. В результате происходит запуск арахидонового каскада с образованием значительных количеств тромбоксана A2, что приводит к интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям микроциркуляции.

Остается не ясным, почему у одних пациентов развивается типичная клиническая картина АФС (тромбозы крупных сосудов), тогда как у других наблюдается развитие прогрессирующих микротромбозов и ПОН, т. е. КАФС. Согласно теории "тромботического шторма" Kitchens (1998 г.) массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза [1,8,13]. В основе этого явления лежит прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: протеина С и S, антитромбина III, развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома и системного ответа на воспаление. ССВО является универсальным процессом, который присутствует при различных клинических синдромах, включая сепсис, ДВС-синдром, КАФС, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром, гепарининдуцированную тромбоцитопению, для которых характерны разные патогенетические механизмы и этиологические факторы [7,10].

Роль генетических форм тромбофилии в патогенезе КАФС. Помимо уже известных провоцирующих факторов КАФС (инфекция, оперативное вмешательство, опухоли, отмена антикоагулянтов, акушерские осложнения) роль в его развитии могут играть до сих пор неидентифицированные факторы. У 45% провоцирующий фактор развития КАФС остается не известным. Возможно, КАФС развивается при наличии генетической предрасположенности, определяющей развитие чрезмерно сильного ответа в ответ на различные провоцирующие факторы. Так, была доказана связь аллеля Val 247 b2-GPI с увеличением продукции и реактивности АФА [16].

Изученных нами 6 случаях, у пациенток с КАФС, генетические формы тромбофилии были выявлены в 100% случаев. В этой связи представления о патогенетических механизмах КАФС и ПОН требуют пересмотра.

Ретроспективно можно сделать вывод о возникновении КАФС у описанных пациенток на фоне генетической тромбофилии, т. е. можно говорить о ее ключевой роли в декомпенсации системы гемостаза, что клинически проявилось развитием КАФС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баркаган З.С., Sanson B.J., Lensing A.W.A., Prins M.H., Ginsberg J.S., Lavenne E., Brenner B., Dulitzky A., Nielsen J.D., Boda Z., Blasko J., McGillavry M., Theussen I., Hunt B.J., Hamulyak K., Buller H.R. Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности (Международное многоцентровое исследование) // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - 7, № 4. - С. 21 - 24.
2. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. - М., 2004.
3. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом // Акушерство и гинекология. - 2002. - № 1. - С. 24 - 27.
4. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. / Макацария А.Д., Саидова Р.А., Бицадзе В.О., Аляутдина О.С., Джангидзе М.А., Мищенко А.Л., Маров С.В. - М.: "Триада-Х", 2004. - 240 с.
5. Де Линьер Б. Натуральный прогестерон и его особенности // Росс. Вест. Акушер. Гинекол. - 2003. - № 3. - С. 27 - 30.
6. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Моисеева Н.Б. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии // Росс. Вест. Акушер. Гинекол. - 2005. - № 3. - С. 57 - 59.
7. Дустова Н.К. Особенности течения беременности и её исход в зависимости от степени тяжести преэклампсии // Проблемы биологии и медицины, 2012. Т. 1. С. 129.
8. Запертова Е.Ю. Роль ряда цитокинов и интегринов в генезе привычного невынашивания беременности: Автореф. дис. канд. мед. наук.-М., 2005.
9. Ихтиярова Г.А. Дифференциальные подходы к прерыванию беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода: дис. ... д-р. мед. наук: 14.00.01. Узбекистан. Бухара, 2019. - С. 217.
10. Ихтиярова Г.А., Адизова С.Р. Прогностическая ценность цитокинов у женщин при осложненных родах с преэклампсией //Тиббиётда янги кун - 2019. - Т. 3. - №. 27. - С. 12-16.
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. - М.: Руссо, 2001. - 704 с.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньнина С.В. Вопросы патогенеза и профилактики катастрофического антифосфолипидного синдрома в акушерской практике // Гинекология. - 2006. - 8, № 3. - С. 7 - 15.
13. Матризаева Г.Д.//Профилактика тромбоэмболических осложнений у родильниц после кесарево сечения//Тиббиётда миниинвазив технологиялар: кеча, бугун ва эртага. Муаммолар ҳамда ривожланиш истиқболлари " Республика илмий- амалий анжуман материаллари. 24-25 октябрь 2019 йил Урганч ш. Стр.215.
14. Матризаева Г.Д., Алимова М.М., Кlicheva Т.А.//Современное состояние проблемы и теорий развития преэклампсии как тяжелого осложнения беременности/ Вестник науки и образования 2019 № 19(73). Часть 2.
15. Милованов А.П. Патология системы мать - плацента - плод: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1999. - 448 с.
16. Ikhtiyarova G. A., Dustova N. K., Babadjanova G. S. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women //Central Asian Journal of Pediatrics. - 2019. - Т. 2. - №. 2. - С. 87-96.
17. Ikhtiyarova G.A. et al Criteria For prediction of complications in pregnant women with antenatal fetal death //International Journal of Research. - 2019. - Т. 6. - №. 01. - С. 694-704.
18. Tosheva I. I., Ikhtiyarova G. A., Aslonova M. J. Introduction of childbirth in women with the discharge of amniotic fluid with intrauterine fetal death //problems and solutions of advanced scientific research. - 2019. - Т. 1. - №. 1. - С. 417-424.

Поступила 09.03. 2020