

## РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С МИКОПЛАЗМЕННОЙ И АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**Целью исследования явилось определение частоты выявления антифосфолипидных антител у беременных с микоплазменной, хламидийной, герпетической инфекциями, изучение особенностей клинического течения беременности и реакций основных параметров гемостаза у женщин с патологическим уровнем аФЛ. Проведено комплексное обследование 178 инфицированных беременных. Установлено, что патологический уровень антител к фосфолипидам определялся у 24% беременных с микоплазменной и ассоциированной инфекцией, у 18% из них диагностирован антифосфолипидный синдром. Выявлены особенности клинического течения беременности и изменений системы гемостаза у женщин с патологическим уровнем антифосфолипидных антител. Оказалось, что образование антифосфолипидных антител является частью патогенеза инфекционного процесса при беременности.**

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) относятся к семейству аутоантител, образующихся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Циркуляция в крови антител к фосфолипидам является маркером заболевания, носящего название антифосфолипидный синдром (АФС). Это своеобразный симптомокомплекс, включающий различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности, плацентарную недостаточность, задержку внутриутробного развития плода, развитие гестоза), венозные или артериальные тромбозы, тромбоцитопению, а также ряд других разнообразных сердечно-сосудистых, гематологических, неврологических и кожных нарушений [3].

Аутоантитела к фосфолипидам могут возникать под влиянием инфекций (туберкулез, малярия, сифилис, корь, инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит А) [3, 4, 6, 9]. Как правило, это транзиторные антитела, не приводящие к тромбозоболическим нарушениям.

Установлено, что для связывания антител, изолированных из сывороток больных аутоиммунными, но не инфекционными заболеваниями, необходим  $\beta$ -2-ГП-1. Однако при ряде инфекций (ВИЧ, парвовирусной инфекции) наблюдается увеличение уровня  $\beta$ -2-ГП-1 зависимых Ig G аКЛ, сходных с теми антителами, которые присутствуют в сыворотке больных АФС [7, 8, 10].

Эти данные позволяют предположить, что обострение латентной инфекции может спровоцировать развитие АФС.

Латентные инфекции в пос-

ледние годы приобрели огромное значение в развитии акушерской и перинатальной патологии. Микоплазмы в силу своих биологических особенностей занимают в этом ряду особое место. В организме человека микоплазмы способны вызывать респираторные, урогенитальные и аутоиммунные заболевания, иммунодефицит, а также активировать многие вирусы, в том числе онкогенные, ВИЧ. Внутриутробное инфицирование микоплазмами может приводить к различным нарушениям развития плода [2, 5].

Целью настоящего исследования явилось определение частоты выявления антифосфолипидных антител у беременных с микоплазменной, хламидийной, герпетической инфекциями, изучение особенностей клинического течения беременности и реакций основных параметров гемостаза у женщин с патологическим уровнем аФЛ.

Проведено обследование 185 инфицированных беременных в возрасте от 19 до 41 года в I и II триместрах беременности. В динамике гестации наблюдалось 98 женщин. Всем женщинам проводилось общеклиническое обследование.

Для оценки системы гемостаза изучали спонтанную и индуцированную адреналином агрегацию тромбоцитов на лазерном агрегометре фирмы "Биола", определяли фактор Виллебранта, уровень фибриногена, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активность антитромбина-3, время лизиса эуглобулиновых сгустков, фактор XIIa-зависимый фибринолиз, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РМФК) по этаноловому и орто-фенантроли-

Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у беременных женщин в зависимости от характера инфицирования

Характер инфекции	Количество женщин	АФЛ "+"		АФС	
		n	%	n	%
Микоплазменная	65	12	18	2	17
Микоплазменно-хламидийно-герпетическая	56	14	25	2	14
Микоплазменно-герпетическая	18	7	39	2	29
Хламидийная	21	0	0	0	0
Герпетическая	18	2	11	0	0
Здоровые беременные	20	0	0	0	0

новому тесту.

Антифосфолипидные антитела определяли в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа, используя тест-системы "IgG anti-cardiolipin ELISA KIT" производства GENESIS Diagnostics (British medlab Technology) и "IgG anti-phosphatidil Serin with human  $\beta$ -2 Glycoprotein I as cofactor" производства ORGenTec Diagnostika GmbH (Germany).

В результате обследования установлено, что у 18% беременных микоплазмы были обнаружены методом ДНК-ДНК-гибридизации только во влагалище и прямой кишке, однако у этих пациенток не наблюдалось никаких клинических проявлений микоплазменной инфекции. В связи с этим они были признаны носителями и оценены отдельно. У 6% беременных микоплазмы, выявленные методом иммуноферментного анализа, не были обнаружены более точными методами ДНК-ДНК-гибридизации и электронной микроскопии клеток крови. Это было расценено как ложноположительная реакция ИФА. У остальных женщин микоплазмы обнаружены в крови, моче, слизистых прямой кишки и влагалища, что свидетельствовало о латентно текущем инфекционном процессе.

В результате обследования все беременные были разделены на 5 групп:

1. 65 с мономикоплазменной инфекцией;

2. 56 женщин с ассоциированной микоплазменно-хламидийно-герпетической инфекцией;

3. 18 инфицированных микоплазмами и вирусом герпеса;

4. 21 женщина с хламидийной инфекцией;

5. 18 с герпетической и цитомегаловирусной инфекцией.

Таким образом, 139 беременных имели различные варианты микоплазменного инфицирования, 21 – монохламидийную инфекцию, 18 – герпетическую и цитомегаловирусную инфекции. Контрольную группу составили 20 здоровых беременных.

Проведенный анализ показал, что патологический уровень аФЛ определялся у 24% беременных с микоплазменной и ассоциированной инфекцией, из них у 18% антифосфолипидные антитела выявлялись неоднократно в высоких концентрациях, что в сочетании с привычным невынашиванием беременности, тромбозом глубоких вен голени, клиническими проявлениями (васкулиты, дерматиты, парестезии, суставной синдром), а также тяжелыми осложнениями текущей беременности позволило диагностировать антифосфолипидный синдром.

В группе беременных с моногерпетической инфекцией аФЛ были обнаружены у 11%. У здоровых женщин и беременных с мо-

нохламидийной инфекцией антитела к фосфолипидам не были обнаружены (табл. 1).

В связи с тем, что у большинства женщин аФЛ определялись при отсутствии антифосфолипидного синдрома, особый интерес представляет оценка их роли в изменении основных параметров гемостаза и влияние их на течение беременности.

Изучение анамнеза показало, что все женщины с микоплазменной инфекцией и патологическим уровнем аФЛ часто страдали хроническим тонзиллитом (77%), пиелонефритом (64%), диффузной гиперплазией щитовидной железы (69%), вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу (54%), пролапсом митрального клапана (42%), варикозной болезнью (25%), ожирением (23%). В наибольшей степени эти нарушения наблюдались у беременных со стойкой продукцией антифосфолипидных антител и у женщин 2 и 3 групп.

Характерной особенностью гинекологического анамнеза женщин с мономикоплазменной и смешанной инфекцией, независимо от наличия антифосфолипидных антител, явилась высокая частота воспалительных заболеваний (кольпит – 74%, хронический сальпингоофорит – 36%). У всех инфицированных повторнобеременных отмечен отягощенный акушерский анамнез (невынашивание бе-

Показатели системы гемостаза у инфицированных беременных					
Показатели гемостаза	Беременные с отсутствием аФЛ	Беременные с патол. уровнем аФЛ	Беременные с АФС	Здоровые беременные	
Фибриноген (мг/мл)	367,5±11,4*	400±11,5*	393,4±11,7*	307±10,4	
АПТВ (сек)	29,7±1,9*	39±3,6	62,2±4,1*	34,6±1,18	
РФМК (мкг/мл)	60,1±2,3*	99,8±2,7*	150±8,6*	39,6±0,53	
Т лизиса эугл. сгустков (мин)	171,5±4,9*	184±11,6*	189±11,5*	124,2±10,4	
Фактор XIIIa-зависимый Фибринолиз (мин)	7±0,4	8,1±0,24*	9,5±0,42*	6,3±0,2	
Антитромбин III, %	80,6±2,4*	73,27±3,12*	83±2,03*	91,75±1,87	
Фактор Виллебранта, %	91,6±3,5*	102,7±3*	112±3,5*	80,75±1,06	
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	289,5±8*	225,4±6,09*	186,8±8,6*	260±8,89	
Агрег. тромб. спонт. (ед.)	0,029±0,005*	0,04±0,005*	0,044±0,002*	0,017±0,002	
Агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином	A, %	117±13,2	132,3±9,5*	181,8±19*	97,1±3,57
	V, %/мин	99,3±14,5	128,9±12,5*	168,5±19*	73,8±10,4

\* – разница достоверна ( $p < 0,01-0,05$ ) по сравнению с группой здоровых беременных

ременности, пороки развития и антенатальная гибель плода).

При настоящей беременности у женщин с антифосфолипидными антителами, как правило, наблюдалась угроза прерывания беременности (99%), ранний токсикоз (75%), анемия (98%), обострение пиелонефрита (50%), раннее развитие прегестоза и гестоза (67% и 54%), фетоплацентарная недостаточность (74%).

По данным ультразвукового сканирования, плацента у женщин с микоплазменной инфекцией и патологическим уровнем антифосфолипидных антител несколько чаще располагалась на передней стенке матки. При наличии аФЛ, но отсутствии АФС у большинства женщин выявлялась компенсированная фетоплацентарная недостаточность, у 36% – субкомпенсированная и декомпенсированная. У беременных с АФС во всех случаях была установлена субкомпенсированная и декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность. Многоводие наблюдалось у 23% женщин, маловодие – у 8% независимо от

характера инфицирования и наличия аФЛ. Задержка внутриутробного развития плода отмечена в три раза чаще у беременных с микоплазменно-хламидийно-герпетической ассоциацией и патологическим уровнем антифосфолипидных антител, чем у женщин этой же группы с отсутствием антител. У беременных с АФС синдром ЗВУР не зависел от варианта инфицирования.

При исследовании системы гемостаза у всех беременных с аФЛ выявлена относительная тромбоцитопения, усиление спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, положительные этаноловый и орто-фенантролиновый тесты, свидетельствующие о накоплении продуктов деградации фибриногена, гиперфибриногемия, снижение активности антитромбина-3, усиление синтеза фактора Виллебранта и торможение фибринолиза (табл. 2).

Характерной особенностью изменений гемостаза у беременных с антифосфолипидным синдромом явилось значительное уд-

линение АПТВ в сочетании с угнетением фибринолиза. Женщины с патологическим уровнем антифосфолипидных антител, но без признаков АФС имели менее выраженное торможение фибринолиза и лишь тенденцию к удлинению АПТВ.

Таким образом, реакции системы гемостаза при транзиторных антифосфолипидных антителах и при антифосфолипидном синдроме во многом оказались одноклеточными.

Анализ особенностей течения беременности показал, что наиболее неблагоприятный исход был у женщин с антифосфолипидным синдромом (у 83% антенатальная гибель плода на сроке менее 32 недель), что соответствует известным представлениям о данной патологии. У пациенток с транзиторным патологическим уровнем антифосфолипидных антител чаще, чем у женщин контрольной группы и беременных без аФЛ, наблюдалось преждевременное отхождение околоплодных вод (35%), аномалия сократительной деятельности матки (45%),

внутриутробная гипоксия плода (50%), патологическая кровопотеря в родах (32%), чаще проводилось кесарево сечение по поводу тяжелого гестоза (20%). Масса плодов у пациенток, которым не проводилась специфическая терапия при наличии аФЛ, была значительно меньше, чем у беременных без антител и контрольной группы. У 50% новорожденных отмечена гипоксия, у 63% неврологическая симптоматика и у 27% анемия. При проведении адекватной своевременной терапии беременность завершалась благополучно, масса детей и процент осложнений соответствовали показателям контрольной группы.

Исход беременности известен у 72 инфицированных женщин с отсутствием антител к фосфолипидам. Срочные роды наблюдались у 58%, кесарево сечение выполнено у 37% (у 14% из них на сроках менее 36 недель по поводу тяжелого течения гестоза). Аномалии сократительной деятельности матки зафиксированы у 33%, патологическая кровопотеря в родах у 37%. Средняя масса новорожденных, несмотря на интенсивное лечение этих женщин в течение всей беременности, у 54% была достоверно ниже показателей контрольной группы. 43% новорожденных имели признаки хронической гипоксии, у 52% наблюдалась неврологическая симптоматика. Следует отметить, что наиболее тяжелые осложнения беременности наблюдались при ассоциированной инфекции.

Нельзя не признать, что повреждающая роль самого инфекционного фактора в развитии осложнений беременности достаточно высока, и антифосфолипидные антитела являются только частью этого неблагоприятного воздействия.

Таким образом, микоплазмы способствуют образованию антифосфолипидных антител. При ассоциации их с другими микроорганизмами аутоантитела продуцируются чаще. Транзиторные

антитела, вырабатывающиеся на фоне инфекции, приводят к активации системы гемостаза с накоплением продуктов деградации фибрина, что сопровождается развитием осложнений беременности и требует адекватной терапии. При антифосфолипидном синдроме, протекающем на фоне микоплазменной и смешанной инфекции, развиваются наиболее тяжелые, нередко необратимые, осложнения беременности.

Комплексная терапия, направленная на профилактику и лечение фетоплацентарной недостаточности и ликвидацию инфекции, показана как женщинам с антифосфолипидным синдромом, так и беременным с антителами к фосфолипидам, наличие которых свидетельствует о неблагоприятном влиянии инфекции.

#### Литература

1. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. // Вестник акушерства и гинекологии. – 2000. – №1. – С. 44-50.
2. Мальцева Л.И. // Современные проблемы перинатальных инфекций. Материалы республиканской научно-практической конференции. – Казань. – 1999. – С. 35-43.
3. Насонов Е.Л. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Ярославль. – 1995. – 111 с.
4. Насонов Е.Л., Кобылянский А.Г., Кузнецова Т.В. и др. // Клиническая медицина. – 1998. – № 9. – С. 9-14.
5. Чернова О.А., Мальцева Л.И., В.М. Чернов // Современные проблемы перинатальных инфекций. Материалы республиканской научно-практической конференции. Казань. – 1999. – С. 1-29.
6. Keeling D.M., Birley H., Machin S.J. // Blood Coagulant. Fibrinol. – 1990. – Vol. 1. – P. 333-335.
7. Loizou S., Walport M. J., Davies K. A. // The Antiphospholipid Syndrome / Eds. R.A. Asherson et al. – Boca Raton, 1996.

8. Loizou S., Cazabon J.K., Walport M. J. et al. // Arthr. and Rheum. – 1997. – Vol.40. – P. 103-108.

9. Matsuura T., Igarashi M., Fujimoto K. et al. // Lancet. – 1990. – Vol. 336. – P. 177-178.

10. Vaarala O. // J. Autoimmun. – 1995. – Vol. 4. – P. 819-830.