

## РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ (АФА) В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

У 595 женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (ОАГА) — привычное невынашивание, бесплодие, хронические воспалительные процессы половых органов — проведен клинико-анамнестический анализ и анализ течения и исходов настоящей беременности. Группу контроля составили 50 здоровых женщин. Антифосфолипидные антитела (АФА) выявляли в плазме крови методом иммунофлюоресцентного анализа (ИФА). У 42% женщин с ОАГА были выявлены АФА. В группе контроля АФА не были обнаружены. У всех женщин основной группы беременность протекала с явлениями угрозы, гестоза. У 29% женщин основной группы беременность закончилась преждевременными родами, у 18% произошел самопроизвольный аборт. Перинатальная смертность в основной группе составила 9,8%.

Антифосфолипидный синдром (АФС), в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидным (ФЛ) детерминантам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия сосудов, клеток нервной ткани — был описан в начале 80-х годов в связи с заболеванием системной красной волчанкой (СКВ) [8].

Накопленный в процессе клинических наблюдений и научных исследований опыт позволил сделать вывод о большой роли АФС в патогенезе разнообразных болезней человека. На сегодняшний день АФС представляет общемицинскую мультидисциплинарную проблему.

В настоящее время под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные: наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами. Термин АФС принят при сочетании лабораторных признаков циркуляции АФА и одного или более клинических проявлений.

АФА — гетерогенная группа антител, различающаяся по иммунохимической специфичности, что связано с существованием нескольких классов мембранных фосфолипидов, различающихся по структуре и иммуногенности. В зависимости от метода исследования, который обнаруживает антитела, различают два класса АФА: волчаночный антикоагулянт (ВА) — выявляется по фосфолипид-зависимым коагуляционным тестам, и антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхо-

лину — выявляются с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [9].

Патология, связанная с циркуляцией АФА, наблюдается как у мужчин, так и у женщин. Популяционная частота этого состояния, по данным литературы, составляет 5% [7]. Однако при всей универсальности АФС следует отметить более высокую распространенность его среди женской популяции: в 2–5 раз чаще, чем у мужчин [5].

Первая пациентка с 7 самопроизвольными выкидышами в анамнезе и циркуляцией ВА была описана в 1954 году (Beaumont и соавт.), а через 20 лет была показана взаимосвязь привычного невынашивания, циркуляции ВА и развития хронической формы ДВС-синдрома [8].

К осложнениям в акушерско-гинекологической практике, связываемым с циркуляцией АФА, относятся [5, 6, 9]:

1. Привычное невынашивание беременности.
2. Гестозы.
3. Преждевременные роды.
4. Плацентарная недостаточность и внутриутробная задержка развития плода.
5. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
6. Неудачные попытки искусственного оплодотворения и переноса эмбриона.

Чаще всего в акушерско-гинекологической практике АФС реализуется в виде циркуляции АФА и привычного невынашивания беременности [5]. В то же время существуют работы, отрицающие роль АФА в патологии репродукции [11]. При этом остается невыясненным вопрос о том, какой тип потерь плода характерен для АФС — неразвивающаяся беременность, пре-

Частота выявления АФА в различных группах обследуемых женщин

Группы обследованных женщин	Число обследованных женщин	АФА (+)		АФА (-)	
		Абс.	%	Абс.	%
Здоровые беременные	20	0	0	20	100
Здоровые небеременные	30	0	0	30	100
Беременные с ОАГА	400	164	41,0 ± 2,46	236	59,0 ± 2,46***
Небеременные с ОАГА	195	86	44,1 ± 3,56	109	55,9 ± 3,56*
Всего:	645	250	42,0	395	58,0

Примечание: достоверность \* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$

рывание беременности после 10 недель или потеря эмбриона в начале I триместра, и надо ли включать в понятие «привычное невынашивание» ранние презимбрионические и эмбрионические потери, которые наблюдаются у здоровых женщин.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния АФА на течение и исход беременности и родов.

### Материалы и методы исследования

Определение антифосфолипидных антител (АФА) в крови было проведено у 645 женщин, из них 400 беременных женщин с привычным невынашиванием беременности и 195 небеременных женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. На наличие аутоантител к фосфолипидам также обследовано 50 (20 беременных и 30 небеременных) соматически и гинекологически здоровых женщин. Средний возраст наблюдаемых женщин составил  $30 \pm 5,47$  лет.

Определение АФА к кардиолипину, фосфатидил-серину, фосфатидил-инозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилхолину, фосфатидилэтаноламину осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием Anti-Phospholipid Screen with human B2-Glycoprotein I as cofactor (ORGenTec Diagnostica GmbH – Германия) в лаборатории иммунологии НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН.

В лаборатории микробиологии НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН всем женщинам проведены иссле-

дование клинических материалов из влагалища, цервикального канала шейки матки и мочи на наличие грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, дрожжеподобных грибов, генитальных микоплазм (*M. hominis*, *U. urealyticum*), хламидий с использованием культуральных и молекулярно-биологических методов.

Клинические наблюдения проводились в отделении патологии беременности НИИ АГ имени Д. О. Отта РАМН, в городском центре «Профилактика и лечение невынашивания беременности».

О состоянии плода судили по данным клинического наблюдения, КТГ, ультразвукового исследования плода и плаценты, доплерографии. Исследования проводились в лаборатории физиологии НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета программ «Statistika» с вычислением и сравнением средних величин цифровых данных.

### Результаты исследования

В результате обследования обратившихся к нам пациенток выявлено, что среди беременных и небеременных женщин с ОАГА антитела к фосфолипидам, в среднем, встречаются с частотой 42,5%. В группе соматически и гинекологически здоровых женщин АФА не были выявлены ни в одном случае (табл. 1).

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что среди перенесенных общих соматичес-

ких заболеваний у пациенток с наличием АФА преобладали инфекционные заболевания дыхательных путей и почек ( $p < 0,001$ ). Среди обследованных беременных женщин заболевания щитовидной железы, а именно – ДНТЗ и АИТ диагностированы с частотой (64,7% и 72,2% соответственно,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

Частота и характер гинекологических заболеваний у обследованных женщин представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что достоверно чаще у женщин основной группы встречались воспалительные заболевания внутренних половых органов ( $67\% \pm 6,67$ ), нарушения менструального цикла ( $71\% \pm 9,28$ ), бесплодие (I/II) – 18% и 33% соответственно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), эндометриоз (14%,  $p < 0,05$ ), миома матки (18%,  $p < 0,05$ ). При проведении скрининга на скрытую генитальную инфекцию обнаружено, что у беременных женщин основной группы в 2 раза чаще встречались *Chl. trachomatis* и *U. Urealyticum* ( $p < 0,01$ ).

Нами проанализированы исходы 412 предшествующих беременностей у 132 женщин с привычным невынашиванием (табл. 3). Как видно из данной таблицы, роды в прошлом имели место в 4 раза реже в основной группе, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). При этом у 70% женщин основной группы они закончились преждевременно, во второй группе преждевременные роды имели место у 50% женщин ( $p < 0,01$ ). Самопроизвольные аборт также были чаще в группе с наличием АФА в крови, чем в группе при

Частота и характер гинекологических заболеваний у женщин с наличием АФА.

Заболевания	Кол-во пациенток (всего) n = 132	АФА (+) n = 51		АФА (-) n = 81	
		Абс.	%	Абс.	%
Хронический эндометрит	14	10	19,61 ± 5,56	4	4,94 ± 2,41*
Хронический сальпингит	63	34	66,67 ± 6,67	29	35,80 ± 5,33**
Бесплодие I	12	9	17,60 ± 5,34	3	6,17 ± 2,67
Бесплодие II	24	17	33,30 ± 6,60	7	18,52 ± 4,32**
Нарушения менструального цикла	23	17	70,80 ± 9,28	6	7,41 ± 2,91***
Эндометриоз	9	7	13,70 ± 4,82	2	2,47 ± 1,72**
Миома матки	11	9	17,65 ± 5,34	2	2,47 ± 1,72**

Примечание: достоверность \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

отсутствии АФА ( $p < 0,05$ ). Как в 1-й, так и во 2-й группе была высока частота неразвивающейся беременности.

Следующей задачей было проанализировать распределение осложнений текущей беременности у женщин с циркулирующими АФА. Беременность у всех обследованных женщин протекала с угрозой прерывания. У всех обследованных женщин развился гестоз. Увеличение частоты гестоза наблюдалось за счет отеков беременных. У 43% беременных основной группы, за счет нарастания симптомов гестоза, диагностирована нефропатия I степени, в то время как в группе сравнения развитие данной патологии встретилось в 2 раза реже ( $p < 0,01$ ). Частота нефропатии II, III в обеих группах в среднем составила 9,8% и 11% соответственно.

Второе по частоте место среди осложнений составила плацентарная недостаточность, которая в основной группе составила 86,27% ± 4,8 и встречалась почти в 2 раза реже у женщин без АФА ( $p < 0,001$ ). Плацентарная недостаточность выявлена у всех беременных во 2-м, 3-м триместрах беременности при первичном обращении. Гемодинамические расстройства в системе мать-плацента-плод, сопутствующие фетоплацентарной недостаточности, регистрировались у 29,41% ± 6,4 беременных с наличием АФА. В то же время аналогичная патология отмечена лишь у 13,58% ± 3,8 ( $p < 0,05$ ) женщин без антифосфолипидных антител.

Исходы настоящей беременности у женщин с невынашиванием представлены в таблице 4. Как видно из данной таблицы, у АФА-позитивных женщин наблюдается высокий процент неблагоприятных исходов беременности, по сравнению с беременными без антител к фосфолипидам. Среди неблагоприятных исходов беременности преобладали преждевременные роды (29,41% ± 6,38,  $p < 0,01$ ) и самопроизвольный аборт (17,65% ± 5,34,  $p < 0,05$ ), из них у 65% — беременность закончилась самопроизвольным абортом в I триместре и у 30% — самопроизвольным абортом во II триместре. У всех АФА (+) пациенток самопроизвольный аборт начинался с кровотечения. В основной группе внутриутробная гибель плода в III триместре отмечалась у 5 (9,8% ± 4,16) женщин.

При анализе особенностей родов было отмечено, что срочные роды имели место у 13 (25,5% ± 6,1) женщин основной группы и 63 (78% ± 4,62) ( $p < 0,001$ ) женщин группы сравнения. Частота операций кесарева сечения составила 60% в основной группе и 40% в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Показаниями к операции в основной группе послужили: тяжелая форма гестоза, нарушения жизнедеятельности плода по данным кардиотокографии и ультразвуковой доплерометрии; в группе сравнения — отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА). Геморрагические осложнения в последовом и раннем послеродовом периодах встречались

в 3 раза чаще в основной группе ( $p < 0,001$ ).

Из 51 наблюдаемой пациентки основной группы беременность закончилась рождением живых детей у 26 женщин (51,7% ± 5,2). Из них 6 (23,4% ± 6,2), ( $p < 0,05$ ) новорожденных с явлениями гипотрофии. Перинатальная смертность в основной группе составила 9,8% ± 4,16 вследствие тяжелой степени гипотрофии. Перинатальных потерь в группе сравнения не было.

### Обсуждение

Среди беременных с привычным невынашиванием беременности частота выявления АФА составляет 41,0% ± 2,46 ( $p < 0,001$ ), что совпадает с данными литературы [4].

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что все женщины (100%) основной группы и 65,4% женщин в группе сравнения ранее перенесли различные гинекологические заболевания, среди которых ведущее место занимал хронический сальпингит (66,67% и 35,8% соответственно,  $p < 0,01$ ). Хронический эндометрит встречался в анамнезе — у 19,6% женщин основной группы и у 4,94% в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Наиболее частыми заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП), являлись уреаплазмоз (47,1% ± 7,0) и хламидиоз (43,14% ± 6,9) ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты подтверждают представление о том, что персистирующая вирусная и бактериальная инфекция является одним из основных фак-

## Исходы предшествующих беременностей у женщин с невынашиванием

Предшествующие беременности:	При наличии АФА n = 122		При отсутствии АФА n = 280	
	Абс	%	Абс	%
Срочные роды	12	9,84 ± 2,70	129	46,07 ± 2,9***
Преждевременные роды	28	23,00 ± 3,81	27	9,64 ± 1,76**
Самопроизвольный аборт	40	32,80 ± 4,30	48	17,14 ± 2,25**
Неразвивающаяся беременность	19	15,60 ± 3,30	27	9,64 ± 1,76
Медицинский аборт	22	18,00 ± 3,50	49	17,80 ± 3,50
Внематочная беременность	1	0,81 ± 0,80	1	0,36 ± 0,36

Примечание: n-число беременностей, \* p < 0,05; \*\* p < 0,01

торов, индуцирующих продукцию аутоантител к фосфолипидам. Механизм действия инфекционных агентов, провоцирующий аутоагрессию, многофакторный: экзо- и эндотоксемия приводит к активации тромбоцитов и эндотелиоцитов [15], действие провоспалительных цитокинов и далее может вызывать апоптоз эндотелиоцитов и далее окклюзионную васкулопатию [10]; нельзя отрицать возможность перекрестных реакций между некоторыми антигенами микроорганизмов и клеток макроорганизма [15]. Таким образом, при анализе связи частоты встречаемости АФА с тем или иным генитальным и/или экстрагенитальным заболеванием получены следующие данные: в группе АФА-позитивных женщин высоким был удельный вес хронических воспалительных заболеваний, а также заболеваний эндокринной и сердечно-сосудистой систем — (59,1% ± 4,3).

Заболевания эндокринной системы были выявлены у половины беременных с наличием АФА, превышая этот показатель в группе сравнения более чем в 4 раза. Высокая частота заболеваний щитовидной железы, чаще всего в форме АИТ, подтверждает представления о том, что формирование АФА является реализацией генетической предрасположенности к аутоиммунным процессам [8]. Заболевания сердечно-сосудистой системы в основной группе встречались в 7 раз чаще, чем в группе сравнения, у каждой 4-й женщины была ВСД по гипертоническому типу. Указания на тромбофлебит в анам-

незе встречались у 17 женщин (33,3% ± 6,6) основной группы. Наследственная предрасположенность к развитию сердечно-сосудистой патологии и нарушениям гемостаза подтвердил факт наличия сердечно-сосудистых заболеваний и тромботических осложнений среди близких родственников у 31,7% обратившихся к нам больных.

Описано, что циркулирующая АФА сопровождается нарушением эндотелиального гемостаза в виде нарушения равновесия в системе простагландин/тромбоксан- $A_2$  (P $g$  I $_2$ /TX- $A_2$ ) в сторону увеличения последнего, являющегося мощным вазоконстриктором [4], а также нарушениями в плазменно-коагуляционном звене гемостаза, связанными с инактивацией физиологических антикоагулянтов и системы фибринолиза, что нарушает естественный процесс регуляции реологических свойств крови и приводит к развитию тромбозов, особенно в системе микроциркуляции [2].

Таким образом, генерализованное поражение сосудистой стенки и активация внутрисосудистого тромбообразования обуславливает высокую частоту сердечно-сосудистой патологии у данного контингента больных.

Анализируя частоту и сроки прерывания беременности при спонтанных абортах и неразвивающейся беременности в анамнезе, установлено, что наибольшая частота спонтанных аборт в основной группе приходится на сроки от 7/8 до 16 недель. Неразвивающаяся беременность имеет место в основной группе

с максимальной частотой в сроки до 5/6 недель, реже в 7/8 недель и в 13–16 недель, а в группе сравнения максимально в сроки от 7 до 12 недель и реже в 5/6 недель. Таким образом, при наличии АФА, наиболее часто прерывание гестационного процесса происходит в I триместре беременности, что подтверждается данными литературы [6]. Аутоантитела к фосфолипидам многосторонне, напрямую или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии, нарушая несколько аспектов в процессе дифференциации трофобласта, а именно: изменяют адгезивность предимплантационного эмбриона; нарушают слияние синцития; снижают глубину инвазии трофобласта; снижают продукцию хорионического гонадотропина (ХГ); усиливают тромботические тенденции и предоставляют матрицу для реакций свертывания. Несмотря на некоторое различие конкретных механизмов действия АФА, конечная реализация его в организме человека происходит через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки [4]. Именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство, являющаяся матрицей для проявления этих нарушений на всех сроках беременности, начиная с момента

## Исходы настоящей беременности у женщин с привычным невынашиванием

АФА Исход беременности	Число обследуемых женщин: (n = 132)	АФА (+) (n = 51)		АФА (-) (n = 81)	
		Абс.	%	Абс.	%
Срочные роды:	76	13	25,49 ± 6,10	63	77,78 ± 4,62***
Преждевременные роды:	21	15	29,41 ± 6,38	6	7,41 ± 2,91**
Самопроизвольный аборт:	16	9	17,65 ± 5,34	4	4,94 ± 2,41*
Неразвивающаяся беременность:	12	7	13,73 ± 4,82	3	6,17 ± 2,67
Аntenатальная гибель плода:	5	5	9,80 ± 4,16	0	0

Примечание: \* p < 0,05%; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001

зачатия, причем по мере прогрессирования беременности процесс тромбообразования в сосудах плаценты становится более очевидным [3]. Однако следует отметить, что тромбоз сосудов плаценты не абсолютно специфичен для АФС. Предполагается, что тромбирование сосудов плаценты является неспецифическим маркером повреждений трофобласта при АФС [7]. В литературе также имеются сведения, что повреждающее действие аутоантител на сосудистую стенку приводит к нарушению васкуляризации фолликулов, а затем желтого тела. Следствием данных процессов является бесплодие, а при настоящей беременности — ее прерывание в I триместре [6].

Помимо гибели плода в разные сроки беременности, особенно 10 недель и более, когда маловероятна гибель эмбриона (плода) вследствие генетических причин [5], другими осложнениями гестационного процесса при циркуляции АФА являются преждевременные роды (у каждой 3-й женщины основной группы, p < 0,01), задержка роста внутриутробного плода и плацентарная недостаточность, которая в группе женщин с наличием АФА встречается в 3 раза чаще (p < 0,05%), чем в группе сравнения. Анализ особенностей репродуктивной функции показал, что в прошлом из 122 беременностей у женщин основной группы лишь 40 закончились родами, причем 28 из них произошли преждевременно, ос-

тальные беременности имели неблагоприятный исход. В результате своевременного выявления АФА, тщательно проведенного динамического контроля и коррекционной терапии нам удалось повысить процент срочных родов у женщин с наличием АФА в 2,6 раза и снизить процент самопроизвольных абортов в 1,8 раза. Однако процент преждевременных родов и неразвивающейся беременности остался без изменений.

Таким образом, с учетом осложненного течения беременности у женщин, страдающих АФС, чрезвычайно важным представляется своевременное обследование данного контингента больных вне беременности, своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических и иммунных нарушений, динамический контроль на протяжении всей беременности. Своевременное проведение профилактических мероприятий позволит избежать развития осложнений беременности, а также снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

### Литература

1. Аббаси Х., Мищенко А. Л.: Рецидивирующий тромбоз у беременных с "ВА" // Акуш. и гин. — № 6. — 1996. — С. 17–20.
2. Баркаган З. С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. // *Materia Medica*, № 1 (13). — 1997. — С. 5–14.
3. Климов А. Н. Аутоиммунная теория патогенеза и концепция модифицированных липопротеидов // *Вестн. АМН СССР*. — 1990. — № 11. — С. 30–36.

4. Макацария А. Д. Тромбофилия и беременность. // *Вест. Рос. Ассоц. Акуш. и гин.* — № 1. — 1994. — С. 76–85.

5. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. Клиническая и иммунологическая характеристика. // *Тер. Архив*. — № 7. — 1989. — С. 5–13.

5. ACOG. Antiphospholipid syndrome, — № 244. — 1998.

6. Bick R. L., Madden J, Heller K. B. Recurrent miscarriage: cause, evaluation and treatment // *Medscape Womens health*, 3 (3), 1998.

7. Charavi A. E., Wilson W. A. // *The syndrom of trombosis, thrombocytopenia, and recurrent spontaneous abortions associated with antiphospholipid antibodies: Hughes syndrom, Lupus 5(5): 1996, p. 343–344.*

8. Hughes G. R. V. // *The antiphospholipid syndrom. Lupus 5 (5): 1996, p. 345–346(8)*

9. Gordon C, Kilby M. D., Use of intravenous immunoglobulin therapy in SLE and antiphospholipid antibodies syndrom // *Lupus (70)*, 1998, p. 429–433.

10. Kol L, Libby P. Molecular mediators of arterial inflammation: a role for microbial products? *Am Heart J* 1999; 138 (5): 450–452.

11. Lockshin M. D., *Antiphospholipid antibodies // JAMA*, v. 277, №. 19, 1997, p. 1549–1551

12. Regnstrom J., Nilsson J. Lipid oxidation and inflammation-induced intimal fibrosis // *J. Lab. Clin. Med.* — 1994. — Vol. 166. — P. 162–168.

13. Vianna J. L., Khamashta M. A., Orolu — ros J, et al: Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. // *Am J Med* 96: 1994 p. 3–9.