РОЛЬ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ (АФА) В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

У 595 женщин с пренатальным анамнезом (ОАГА) — привычное невынашивание, бесплодие, хронические воспалительные процессы, связанные с органами — проведена клинико-анамнестический анализ и анализ течения и исходов состояния беременности.

Группу контроля составили 50 здоровых женщин. Антифосфолипидные антитела (АФА) выявлялись в плазме крови методом иммуннофлюоресцентного 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 аборд. Перинатальная смертность в основной группе составила 9,8%.

Антифосфолипидный синдром (АФС), в основе которого лежит развитие аутонимной реакции к фосфолипидам (ФЛ) детерминантами, присутствующими на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия сосудов, клеток плаценты — был описан в начале 80-х годов в связи с заболеваемостью системной красной волчанкой (СКВ) [8].

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

В настоящее время под АФС понимают синдром, состоящий из иммунологических признаков и лабораторных данных: наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артритами, невритами, тромбоэмболий, синдромом терминальной фазы плацентарной недостаточности и/или неврологическими расстройствами. Термин АФС принят при сочетании лабораторных признаков циркуляции АФА и одного или более клинических проявлений.

АФА — генетическая группа антител, различающаяся по иммунологической 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: вариканый антикоагулянт (ВА) — выявляется по фосфолипид-зависимым коагуляционным тестам, а антитела к антифосфатидиллипид или фосфатидиллипид, фосфатидилхолин, фосфатидилетероцил, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину — выявляются с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [9].

Патология, связанная с циркуляцией АФА, наблюдается как у женщин, так и у мужчин. 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 [3].

Первая пациентка с 7-им-пребыванием из анамнеза и циркуляцией ВА была описана в 1954 году (Beaden и соавт.), а через 20 лет была показана взаимосвязь привычного невынашивания, циркуляции ВА и развития хронической формы ВВС-синдрома [8].

К осложнениям в акушерско-гинекологической практике, связанным с циркуляцией АФА, относятся [5, 6, 9]:
1. Привычное невынашивание беременности.
2. Гестозы.
3. Прочервенные роды.
4. Плацентарная недостаточность и внутриутробная задержка развития плода.
5. Прочервенные отслоики нормально расположенной плаценты.
6. Неудачные попытки искусственного оплодотворения и перенос эмбриона.

Всего в акушерско-гинекологической практике АФС реализуется в виде циркуляции АФА и привычного невынашивания беременности [5]. В то же время существуют работы, опирающиеся на роль АФА в патологии репродукции [11]. При этом остается невыясненным вопрос о том, какой тип потери плода характерен для АФС — переносывающая беременность, пре-
Частота выявления АФА в различных группах обследуемых женщин

<table>
<thead>
<tr>
<th>Группы обследованных женщин</th>
<th>Число обследованных женщин</th>
<th>АФА (+)</th>
<th>АФА (-)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Здоровые беременные</td>
<td>20</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Здоровые небеременные</td>
<td>30</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Беременные с ОАГА</td>
<td>195</td>
<td>86</td>
<td>44,1 ± 3,56</td>
</tr>
<tr>
<td>Небеременные с ОАГА</td>
<td>645</td>
<td>250</td>
<td>42,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Всего:</td>
<td>865</td>
<td>395</td>
<td>58,0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Примечания: достоверность *p < 0,05; **p < 0,001

рмание беременности после 10 недель или потеря эмбриона в начале 1 триместра, и надо ли включать в понятие «прижизненное невынашивание» ранние прежембрионные аборты, которые наблюдаются и 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 осложненной акушерско-гинекологическими анамнезом. На наличие антител к фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину были исследованы 50 (20 беременных и 30 небеременных) соматические и генетические здоровых женщин. Средний возраст наблюдавших женщин составлял 30 ± 5,4 лет.

Определение АФА к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, 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. Опта РАМН.

В лаборатории микробиологии НИИ АГ им. Д. О. Опта РАМН всем женщинам проведены исследования клинических показателей у пациенток, которые присоединили к фосфолипидам, в среднем, встречающихся в частоте 42,5%. В группе соматических и генетических здоровых женщин АФА не были выявлены ни в одном случае (табл. 1).

Результаты исследования

В результате обследования обратившихся к нам пациенток выявлено, что среди беременных и небеременных женщин с ОАГА антитела к фосфолипидам, в среднем, встречаемость их у здоровых женщин составила 42,5%. В группе соматических и генетических здоровых женщин АФА не были выявлены ни в одном случае (табл. 1).

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что среди перенесенных обострений соматических 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 — ДНГ 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 половников (67% ± 6,67%), нарушение менструального цикла (71% ± 9,28%), бесплодие (1/II) — 18% и 33% соответственно (p < 0,05; p < 0,01), эндометриоз (14%; p < 0,05), миома матки (18%; p < 0,05). При проведении скрипликации 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 промежуточивающих беременностей у 132 женщин с привычным невынашиванием (табл. 3). Как видно из этой таблицы, у 412 промежуточивающих беременностей в 4 раза реже в основной группе, чем в группе сравнения (p < 0,01). При этом у 70% женщин в основной группе они закончились преждевременно, а во второй группе — в срок. Средняя продолжительность беременности в группе при

ЖУРНАЛ

АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

19
<table>
<thead>
<tr>
<th>Заболевание</th>
<th>Кол-во пациентов (всего) n = 132</th>
<th>АФА (+) n = 51</th>
<th>% Abs.</th>
<th>% ±</th>
<th>%</th>
<th>АФА (-) n = 81</th>
<th>% Abs.</th>
<th>% ±</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Хронический эндометрит</td>
<td>14</td>
<td>10</td>
<td>19,61</td>
<td>5,56</td>
<td>4</td>
<td>4,94 ± 2,41**</td>
<td>4</td>
<td>3,33**</td>
</tr>
<tr>
<td>Хронический сальпинкс</td>
<td>63</td>
<td>34</td>
<td>66,67</td>
<td>6,67</td>
<td>29</td>
<td>35,80 ± 3,33**</td>
<td>3</td>
<td>3,22**</td>
</tr>
<tr>
<td>Бесплодие I</td>
<td>12</td>
<td>9</td>
<td>17,60</td>
<td>5,34</td>
<td>3</td>
<td>6,17 ± 2,67</td>
<td>3</td>
<td>3,22**</td>
</tr>
<tr>
<td>Бесплодие II</td>
<td>24</td>
<td>17</td>
<td>33,33</td>
<td>6,60</td>
<td>7</td>
<td>18,52 ± 4,32**</td>
<td>6</td>
<td>4,32**</td>
</tr>
<tr>
<td>Нарушения менструального цикла</td>
<td>22</td>
<td>17</td>
<td>70,89</td>
<td>9,28</td>
<td>6</td>
<td>7,41 ± 2,91**</td>
<td>2</td>
<td>2,91**</td>
</tr>
<tr>
<td>Эндометриоз</td>
<td>9</td>
<td>7</td>
<td>13,70</td>
<td>4,82</td>
<td>2</td>
<td>2,47 ± 1,72**</td>
<td>2</td>
<td>1,72**</td>
</tr>
<tr>
<td>Болезни матки</td>
<td>11</td>
<td>9</td>
<td>12,65</td>
<td>5,34</td>
<td>2</td>
<td>2,47 ± 1,72**</td>
<td>2</td>
<td>1,72**</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

Исходы настоящей беременности у женщин с невынашиванием представлены в таблице 4. Как видно из этой 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 абортив (17,65% ± 5,34, p < 0,05), из них у 65% — беременность заканчивалась самопроизвольным абортом в 1 триместре или у 30% — самопроизвольным абортом в 2 триместре. У всех АФА (+) пациенток самопроизвольный абортив начинаялся с кровотечения. В основной группе внутритробная 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 операции кесарева сечения составила 60% в основной группе и 40% в группе сравнения (p < 0,001). Показания к операции в основной группе исходили из тяжелой формы гестоза, нарушений жизнедеятельности плода по данным кардиотокографии и ультразвуковой допплерометрии; в группе сравнения — отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА). Геморрагические осложнения в последнем и раннем послеродовом периоде 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 привым невынашиванием беременности частота выявления АФА составляет 41,0% ± 2,46 (p < 0,001), что согласуется с данными литературы [4].

Анализ клинико-анамnestических данных показал, что все женщины (100%) основной группы и 65,4% женщин в группе сравнения ранее перенесли различные гинекологические заболевания, среди которых ведущее место занимали хронический сальпинкс (66,67% и 35,8% соответственно, p < 0,01). Хронический эндометрит встречался в анамнезе — у 19,6% женщин основной группы и у 4,9% в группе сравнения (p < 0,01). Наиболее частыми заболеваниями, передающимися по линии матерей (ЗППП), являлись уретраз муж (47,1% ± 7,0) и хламидия (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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Беременность</th>
<th>При наличии АФА n = 122</th>
<th>При отсутствии АФА n = 280</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Сроки роды</td>
<td>Abs</td>
<td>%</td>
</tr>
<tr>
<td>Сроки роды</td>
<td>15</td>
<td>9,84 ± 2,70</td>
</tr>
<tr>
<td>Преждевременные роды</td>
<td>28</td>
<td>23,60 ± 3,81</td>
</tr>
<tr>
<td>Самоотцельный аборт</td>
<td>40</td>
<td>32,80 ± 4,30</td>
</tr>
<tr>
<td>Инервационная беременность</td>
<td>19</td>
<td>15,60 ± 3,30</td>
</tr>
<tr>
<td>Медицинский аборт</td>
<td>22</td>
<td>18,00 ± 3,50</td>
</tr>
<tr>
<td>Биматематическая беременность</td>
<td>1</td>
<td>0,81 ± 0,80</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01

Таблица 3

Примечание: в число беременностей, * p < 0,05; ** p < 0,01

Торов, индуцирующих продукцию аутоантител к фосфолипидам. Механизм действия инфекционных агентов, провоцирующих аутоиммун, многофакторный: экзо- и эндотоксикомы приводят к активации тромбоцитов и эндотелиоцитов [15], а также пронизывают эффективные клетки микроорганизма и клеток микроорганизма [15]. Кроме того, при анализе зависимости качества беременности АФА у некоторых генитальных и/или экспериментальных заболеваний получены следующие данные: в группе АФА-позитивных женщин высоким был удельный вес хронических воспалительных заболеваний, а также заболевание эндокринной и сердечно-сосудистой системы — (59,1% ± 4,5).

Заболевания эндокринной системы были выявлены у половины беременных с наличием АФА, преамбула этот показатель в группе сравнения более чем в 4 раза. Высокая частота заболеваний щитовидной железы, чаще всего в форме ЛНГ, 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. Указанный на тромбооболее в аномалиях встречались у 17 женщин (33,3% ± 6,6) основной группы. Наследственная предрасположенность к развитию сердечно-сосудистой патологии и нарушениями гомеостаза подтверждают факт наличия сердечно-сосудистых заболеваний и тромботических осложнений среди больных без сахарозы у 31,7% обрабатывавших к ним больных.

Описано, что циркуляция АФА сопровождается нарушением эндотелиального гемостаза в виде нарушения равновесия в системе протромбина/тромбобласт-А (Pg I/TX-A2) в сторону увеличения последнего, являющегося мощным вазоконстриктором [4], а также нарушением в плазменной компоненте эндотелиального гемостаза, связанными с инактивацией фибриногена и системы фибринолиза, что нарушает естественный процесс регуляции гемолитических систем крови и приводит к развитию тромбозов, особенно в системе микроциркуляции [2].

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

Анализируя частоту и сроки прерывания беременности при спонтанных абортам и изнуряющихся беременности в анамнезе, установлено, что наиболее частота спонтанных абортов в основной группе приходится на сроки от 7/8 до 16 недель. Энергию возникает беременность имеется в основном группе с максимальной частотой в сроки до 5/6 недель, реже в 7/8 недель и 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 прерывания гестационного процесса происходят в I триместре беременности, что подтверждается данными литературы [6]. Ауто-антитела к фосфолипидам на- готерповые, направленные на процессы иммунного и ранние эмбриони-ческие стадии, нарушают не- сколько аспектов в процессе дифференциации трофобласта, а именно: изменение адгезивности предплантационного эмбриона; нарушение слияния синостазы; снижение функции инвазии трофобласта; снижение продукции хорионического гонадотропина (ХГ); усиливают тромботические тенденции и предоставляют материал для реакций свертываемости. Необходимо на некоторые различные конкретные механизмы действия АФА, конечная реализация этого в организме человека происходит через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологии сосудистой стенки [4]. Именно при беременности возникает уникальная, комплексная функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплазматической эн-дотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межклеточное пространство, являющуюся маркером для провоцирования этих нарушений на всех сроках беременности, начиная с момента
<table>
<thead>
<tr>
<th>АФА</th>
<th>Исход беременности</th>
<th>Число обследованных женщин: (n = 132)</th>
<th>АФА (+) (n = 51)</th>
<th>АФА (–) (n = 81)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Срочные роды:</td>
<td>76</td>
<td>13</td>
<td>63</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>25.49 ± 6.10</td>
<td>63</td>
<td>77.78 ± 4.62***</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Преждевременные роды:</td>
<td>21</td>
<td>25</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>29.41 ± 6.38</td>
<td>6</td>
<td>7.41 ± 2.91**</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Самопроизвольный аборт:</td>
<td>16</td>
<td>9</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>17.65 ± 5.34</td>
<td>4</td>
<td>4.94 ± 2.41*</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Неразвивающаяся беременность:</td>
<td>12</td>
<td>7</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>13.73 ± 4.82</td>
<td>3</td>
<td>6.17 ± 2.67</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Антенатальная гибель плода:</td>
<td>5</td>
<td>5</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>9.80 ± 4.16</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Примечание: *p < 0.05%; **p < 0.01; ***p < 0.001

зачатия, причем по мере прогрессирования беременности процесс тромбообразования в сосудах плода становится более очевидным [3]. Однако следует отметить, что тромбоз сосудов плода в этих случаях не абсолютно специфичен для АФА. Предполагается, что тромбирование сосудов плода является неспецифическим маркером повреждений тромбофил в АФА [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 в 10 неделе и более, когда маловероятна гибель эмбриона (плода) вследствие генетических причин [5], другие осложнения гестационного процесса при циркуляции АФА являются преждевременными родами (у каждой 3-й женщины основной группы, р < 0,01), задержка роста внутриутробного плода и плacentарная недостаточность, которая в группе женщин с наличием АФА встречается в 3 раза чаще (р < 0,05%), чем в группе сравнения. Анализ особенностей репродуктивной функции показал, что в процентах из 122 беременностей у женщин основной группы лишь 40 закончились рода, причем 28 из них произошли преждевременно, ос

tальные 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 осложнений ведения беременности у женщин, страдающих АФА, следует ожидать важного изменения своевременного обследования данного контингента больных ведение беременности, своевременная диагностика и коррекция гемостатических и иммунных нарушений, динамический контроль на протяжении всей беременности. Своевременное проведение профилактических мероприятий позволяет избежать развития осложнений беременности, а также снизить вероятность заболевания и смертность.

**Литература**