

УДК 618.3-008.6:616-097:543.635.4:618.5

© Т. А. Лоскутова, 2012.

ТЕЧЕНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Т. А. Лоскутова

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. – профессор В. А. Потапов), Государственное учреждение «Днепропетровская государственная медицинская академия МОЗ Украины», г. Днепропетровск.

FEATURES OF PREECLAMPSIA WITH PATHOLOGICAL PRODUCTION OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

T. A. Loskutova

SUMMARY

It was studied the characteristics of production antiphospholipid antibodies in pregnant women with preeclampsia. It was established that flowing of preeclampsia in woman with pathological production of antiphospholipid antibodies connects with early beginning and development more severe form. Abnormal level of antiphospholipid antibodies leads to a complication of preeclampsia with fetal distress, increasing number of premature births, perinatal losses and hemorrhage.

ПЕРЕБІГ ПРЕЕКЛАМПСІЇ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ

Т. О. Лоскутова

РЕЗЮМЕ

В роботі проведено вивчення особливостей продукції антифосфоліпідних антитіл у вагітних з преєклампсією. Встановлено, що виникнення преєклампсії на тлі патологічної продукції антифосфоліпідних антитіл супроводжується її раннім початком і перебігом у важчій формі. Наявність патологічного рівня антифосфоліпідних антитіл призводить до ускладнення перебігу преєклампсії дистресом плода, збільшенням кількості передчасних пологів, частими перинатальними втратами, кровотечею.

Ключевые слова: беременность, роды, преэклампсия, антифосфолипидный синдром, осложнения.

Патогенез преэклампсии беременных до настоящего момента остается невыясненным, а материнская заболеваемость и смертность – стабильно высокими. Особую важность представляет наличие и выявление антифосфолипидных антител (АФА) при преэклампсии, так как они играют важную роль в повреждении сосудистой стенки, что лежит в основе патогенеза преэклампсии [1-3]. Данные о частоте АФА в общей популяции разноречивы. Циркуляция АФА наблюдается у 2-4% здоровых беременных, равно как и у здоровых небеременных [3]. В двух когортных исследованиях рассматривалось влияние наличия АФА на риск развития преэклампсии – он резко повышался (ОР 9.72). При этом среди беременных с преэклампсией не было отмечено большего количества АФА положительных, чем среди беременных без преэклампсии (3 случай-контроль исследования) [5]. Следует предположить, что течение преэклампсии, ее исход будут различными при наличии патологического или физиологического уровня АФА.

Наличие антикардиолипиновых антител (АКА) и волчаночного антикоагулянта (ВА) не является абсолютным условием. Многие пациенты при отрицательных тестах на ВА и АКА могут иметь

антитела к другой подгруппе фосфолипидов [1, 3]. То есть, в некоторых случаях пациенты с типичными проявлениями антифосфолипидного синдрома могут быть серонегативны на наличие антикардиолипиновых антител, даже, несмотря на то, что имеют место тромботические осложнения. Учитывая все вышеперечисленное, актуальным является изучение особенностей продукции антифосфолипидных антител у беременных с преэклампсией.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности диагностики у беременных с преэклампсией на фоне патологической продукции антифосфолипидных антител.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было обследовано 83 беременные в сроках гестации 20-40 недель. Все женщины были поделены на три группы. I группу составили 27 беременных с преэклампсией различной степени тяжести и повышенным уровнем антител к кардиолипину и/или повышенным уровнем антител к $\beta 2$ ГП1. II группу составили 31 беременная с преэклампсией и физиологическим уровнем антител к кардиолипину и/или физиологическим уровнем антител к $\beta 2$

ГП1. Контрольную группу составили 25 беременных с физиологическим течением беременности. Степень тяжести гипертензивных нарушений была диагностирована в соответствии с клиническим протоколом МЗ Украины №676 [4]. Всем беременным было проведено клиничко-лабораторное обследование, изучение показателей свертывающей и противосвертывающей систем, а также проведено исследование уровня антикардиолипиновых антител, антител к $\beta 2$ ГП-1, антител к протромбину и анексину V. Определение суммарных антител к кардиолипину проводилось с помощью иммуноферментной тест-системы производства «Гранум», г. Харьков. Определение IgM и IgG к $\beta 2$ ГП-1, протромбину и анексину V проводили методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови с помощью реагентов производства «Orgentec Diagnostica GmbH» (Германия). Повышенный уровень антител к кардиолипину принимали, если индекс реакции в пробе был более 2, уровень антител классов IgM и IgG к $\beta 2$ ГП-1 и анексину V считался повышенным, если он превышал 5 Ед/мл, а уровень антител IgM и IgG к протромбину был более 10 Ед/мл.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и Graph Pad Prism 5 for Windows. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Для сравнения количественных величин использовали непарный критерий t. За значимый принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Беременные были равномерно распределены в группах по возрасту. В I группе средний возраст составил $27,9 \pm 1,3$, во II группе – $27,8 \pm 1,0$ и в контрольной $25,9 \pm 1,2$ лет ($p > 0,05$). Количество первородящих в I группе было 70,4%, во II группе – 58,0% и в контрольной – 64,0% ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание отягощенный акушерский анамнез у беременных с преэклампсией. При анализе репродуктивного анамнеза было выявлено, что бесплодие имело место у 11,1% женщин I группы и 6,4% женщин II группы, три и более последовательных прерывания беременности имели место у 7,4% I группы, одна и более необъяснимая гибель морфологически нормального плода в сроке более 10 недель была отмечена у 18,5% беременных I группы и 12,9% беременных II группы ($p < 0,05^k$). Предыдущие беременности были осложнены преэклампсией тяжелой степени у 3,7% и 3,2% женщин I и II групп, в контрольной группе этого осложнения беременности не наблюдалось. Среди осложнений данной беременности, которые были диагностированы у 82,0% обследуемых беременных,

наиболее часто встречались угроза прерывания, анемия различной степени, ранний гестоз. Анализ наследственного анамнеза, отягощенного сердечно-сосудистыми катастрофами у ближайших родственников (мать, отец, родные братья и сестры), показал, что сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) имели 51,8% родственников пациенток I группы, 41,9% – пациенток II группы (18,0% – в группе контроля, $p < 0,05^k$), инфаркты и инсульты – у 11,1% ближайших родственников женщин в I и у 6,4% – во II группе ($p < 0,05^k$).

Анализ структуры степени тяжести преэклампсии в исследуемых группах показал, что в группе с патологическим уровнем АФА достоверно чаще отмечалось наличие преэклампсии тяжелой степени – 22,2%, во второй группе тяжелой преэклампсии не было ($\chi^2 = 5,47$, $p < 0,05^1$). Количество преэклампсий легкой (37,0%) и средней степени (40,7%) тяжести достоверно не отличалось от группы с физиологическим уровнем антител – 43,0% и 51,6% соответственно. При анализе срока гестации, при котором впервые возникли признаки преэклампсии, установлено, что для беременности, протекающей на фоне патологического уровня АФА характерно более раннее начало. Так, у 3,7% начало болезни отмечено в период 20-25 недель ($\chi^2 = 5,47$, $p < 0,05^1$), у 11,1% – в период 26-30 недель (во II группе – у 3,2%), у 29,6% – в период 31-35 недель (во II группе – у 41,9%). Следовательно, для беременных с патологическим уровнем АФА характерно более раннее и более тяжелое течение преэклампсии.

Дополнительно, с целью повышения диагностики наличия АФА, были определены уровни антител к анексину V и протромбину (табл. 1). Анализ спектра аутоантител у беременных I клинической группы показал, что повышенный уровень антител к кардиолипину имел место у 31,0%, антител класса IgM к $\beta 2$ ГП-1 – у 55,5%, антител класса IgG к $\beta 2$ ГП-1 – у 96,3%, антител класса IgM к протромбину – у 11,1%, антител класса IgG к протромбину – у 33,3%, антител класса IgM к анексину V – у 14,8%, антител класса IgG к анексину V – у 7,4%. Одновременное наличие патологического уровня аутоантител к протромбину и $\beta 2$ ГП-1 отмечено у 33,3%, к кардиолипину и $\beta 2$ ГП-1 – у 14,8%, к $\beta 2$ ГП-1 и анексину – у 7,4%, патологического уровня антител к кардиолипину и к остальным всем протеинам-кофакторам – у 7,4%.

Анализ уровня аутоантител у беременных с преэклампсией в сравнении с контролем представлен в таблице 1. Установлен достоверно более высокий уровень аутоантител к $\beta 2$ ГП-1 классов IgM, IgG, антител к анексину V класса IgM и антител к кардиолипину.

Таблица 1

Анализ уровня аутоантител у беременных с преэклампсией

Вид аутоантител	Беременные с преэклампсией (n=27)	Контрольная группа (n=25)
$\beta 2$ ГП-1 Ig M, Ед/мл	6,4 \pm 0,8*	2,9 \pm 0,6
$\beta 2$ ГП-1 Ig G Ед/мл	8,2 \pm 0,4*	3,9 \pm 0,3
Кардиолипин	1,2 \pm 0,2*	0,7 \pm 0,1
Протромбин Ig M, Ед/мл	2,3 \pm 0,4	1,6 \pm 0,4
Протромбин Ig G, Ед/мл	3,9 \pm 0,6	3,0 \pm 0,4
Анексин V Ig M, Ед/мл	2,7 \pm 0,3*	1,7 \pm 0,1
Анексин V Ig G, Ед/мл	2,7 \pm 0,6	1,4 \pm 0,2

Примечание: $p < 0,05$; * – достоверное отличие с показателями контрольной группы.

При оценке состояния плода установлено, что при течении преэклампсии на фоне патологического уровня аутоантител достоверно чаще отмечено ухудшение внутриутробного состояния плода по результатам доплерометрии кровотока в артерии пуповины, что можно объяснить тем, что при преэклампсии на фоне патологической продукции АФА усиливаются тромботические тенденции, ведущие к нарушению маточно-плодового кровотока. Так, в I группе эти изменения имели место в 29,6% случаев, а во II – в 6,5% ($\chi^2 = 3,93$, $p < 0,05$).

Анализ исходов беременности показал, что срок родоразрешения в группах с преэклампсией I (36,0 \pm 0,7 недели) и II (36,7 \pm 0,5) был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной (38,8 \pm 0,2) группе. Это связано с большим количеством преждевременных родов в исследуемых группах. Течение преэклампсии на фоне патологического уровня АФА сопровождается резистентностью к симптоматической терапии, что

требует досрочного родоразрешения. При сравнении исходов беременности и методов родоразрешения между исследуемыми группами обращает внимание достоверное уменьшение количества срочных родов и увеличение количества преждевременных родов в первой группе (табл. 2). 52,0% беременных I группы были родоразрешены досрочно в связи с отсутствием эффекта от консервативного лечения преэклампсии. По способу родоразрешения обращает внимание высокая частота оперативных родов в группах с преэклампсией, в I группе путем операции кесарева сечения 29,6%, во II – 25,8%, в контрольной группе – 16,5 ($p < 0,05^k$). Показанием к кесареву сечению было отсутствие эффекта от консервативного лечения преэклампсии, нарастание явлений преэклампсии при отсутствии условий для родоразрешения через естественные родовые пути, осложнение течения преэклампсии развитием дистресса плода, задержки внутриутробного развития плода тяжелой степени.

Таблица 2

Анализ исхода беременности, методов родоразрешения и состояния новорожденных у беременных с преэклампсией на фоне патологического уровня аутоантител

Показатели родоразрешения	I группа (n=27)	II группа (n=31)	Контроль (n=25)
Своевременные роды, n, %	13 (48,0%)* ¹	24 (77,5%)*	25 (100,0%)
Преждевременные роды, n, %	14 (52,0%)* ¹	7 (22,%)*	0
Консервативные роды, n, %	19 (70,4%)	23 (74,2%)	21 (83,5%)
Оперативные роды, n, %	8 (29,6%)	8 (25,8%)	4 (16,5%)
Кровотечения в послеродовом периоде, n, %	3 (11,1%)*	0	0
ПОНРП, n, %	2 (7,4%)*	0	0
Живые новорожденные, n, %	25 (92,6%)	31 (100,0%)	25 (100,0%)
Вес новорожденных, г	2545 \pm 191*	2551 \pm 133*	3475 \pm 115
Рост, см	47,3 \pm 1,2*	47,7 \pm 0,8*	51,8 \pm 0,6
Оценка по Апгар, 1 мин.	6,2 \pm 0,3*	6,3 \pm 0,2*	7,0 \pm 0,1
Оценка по Апгар, 5 мин.	7,3 \pm 0,1*	7,3 \pm 0,1*	8,0 \pm 0,1
Перинатальные потери, n, %	3 (11,1%)* ¹	1 (3,2%)	0
ЗВРП, n, %	13 (48,1%)*	12 (38,7%)*	1 (4,0%)

Примечание: $p < 0,05$; * – достоверное отличие с показателями контрольной группы, ¹ – $p < 0,05$ – достоверное отличие с показателями I группы.

Весоростовые характеристики новорожденных I и II групп были достоверно ниже, чем в контрольной (табл. 2). Досрочное родоразрешение в группах с преэклампсией привело к рождению детей с морфо-функциональной незрелостью и достоверно более низкой оценкой плода по шкале Апгар. 48,1% новорожденных в I группе и 38,7% новорожденных во II группе имели задержку внутриутробного развития плода. Более тяжелое течение, а, возможно, и несвоевременное лечение привело в 2 случаях к антенатальной гибели плода в I группе, а рождение ребенка с критически низкой массой тела, выраженной морфо-функциональной незрелостью и тяжелой задержкой развития плода – к ранней неонатальной смерти. В I группе – 48,0%, а во II – 38,7% новорожденных потребовали лечения в отделении интенсивной терапии и были переведены на второй этап оказания помощи в связи с их морфофункциональной незрелостью.

ВЫВОДЫ

1. Течение беременности на фоне патологического уровня АФА сопровождается более ранним началом (до 30 недель беременности) и более тяжелым течением преэклампсии.
2. Наличие патологического уровня АФА при преэклампсии приводит к более частому ухудшению состояния плода по результатам доплерометрии.
3. Течение преэклампсии на фоне патологического уровня АФА связано с увеличением количества преждевременных родов, рождения детей с морфо-функциональной незрелостью, более частыми перинатальными потерями и осложнением течения беременности и родов кровотечениями.

4. Наличие осложненного репродуктивного анамнеза (бесплодие, синдром привычной потери плода), отягощенного преэклампсией акушерского анамнеза, осложненного сердечнососудистыми катастрофами семейного анамнеза, раннее начало преэклампсии при данной беременности требует дополнительного обследования на наличие аутоантител к кардиолипину, β 2-ГП1, протромбину и анексину V.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А. Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, М. Г. Гениевская. – М. : Руссо, 2001. – 344 с.
2. Макацария А. Д. Вопросы патогенеза и профилактики катастрофического антифосфолипидного синдрома в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина // Гинекология. – 2006. – № 3. – С. 7–16.
3. Макацария А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М. : Триада-Х, 2003. – 904 с.
4. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
5. Duckitt K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies / K. Duckitt // B. M. J. – 2005. – Vol. 330. – P. 565–571.
6. Nodler J. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset / J. Nodler, S. R. Moolamalla, E. M. Ledger // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2009. – Vol. 9. – P. 9–11.