

## ГЕСТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПОВЫШЕННЫМИ УРОВНЯМИ АНТИТЕЛ К ФОСФОЛИПИДАМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье представлены данные о частоте развития осложнений беременности у пациенток с циркулирующими антифосфолипидными антителами.*

**Ключевые слова:** беременность, гестоз, плацентарная недостаточность, антифосфолипидные антитела.

**E. V. Tereshko**

### **GESTATIONAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH ELEVATED LEVELS OF ANTIBODIES TO PHOSPHOLIPIDS**

*The article presents data on the incidence of complications of pregnancy in patients with circulating antiphospholipid antibodies.*

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, placental insufficiency, antiphospholipid antibodies.

Невынашивание беременности, гестоз и плацентарная недостаточность остаются актуальными проблемами современного акушерства [1,2,4,6]. Одной из причин развития этих осложнений гестации является антифосфолипидный синдром [4,6], серологическими маркерами и патогенетическими медиаторами которого являются антифосфолипидные антитела. Они разрушают и нарушают транспорт на поверхность апикальной мембраны трофобласта аннексина V, подавляют синтез эндотелиальными клетками простаглицина, снижают активность анти-тромбина III и протеина С, индуцируют синтез тканевого фактора, запуская внутренний путь свертывания крови. Не тромботические эффекты антифосфолипидных антител приводят к изменению адгезивных характеристик предимплантационного эмбрио-

на, нарушению слияния синцития, снижению глубины инвазии трофобласта, подавлению продукции хорионического гонадотропина [3,4]. Развивающиеся в результате этого нарушения плацентации, децидуальная васкулопатия и ишемия приводят к неблагоприятному исходу беременности [4,6].

Целью нашего исследования явилось изучение частоты и характера гестационных осложнений у женщин с повышенными уровнями циркулирующих антифосфолипидных антител (цАФА).

#### **Материалы и методы**

Обследовано 96 беременных с повышенными уровнями цАФА, составивших основную группу. В контрольную группу вошла 31 здоровая беременная с отсутствием самопроизвольного и искусственного прерывания беременности в анамнезе. Основ-

ная группа была разделена на две подгруппы: 1-я (подгруппа ПП) включала 44 пациентки, прошедшие прегравидарную подготовку, 2-я (подгруппа НПП) – 52 женщины, которые к беременности не готовились. Прегравидарная подготовка и мероприятия, проводимые во время беременности, были направлены на санацию очагов хронической инфекции, лечение экстрагенитальной патологии, терапию гемостазиологических нарушений и гипергомоцистеинемии. Диагностику фетоплацентарной недостаточности осуществляли согласно рекомендациям Российского национального руководства по акушерству и гинекологии [1]. Степень тяжести гестоза оценивали по шкале Виттлингера [2]. Определение уровня общего гомоцистеина сыворотки крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов «DRG International Inc.» согласно инструкции [8]. Исследования агрегационных свойств тромбоцитов проводились на агрегометре AP 2110 ЗАО «СОЛАР» (Республика Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали 1,5 мМ/л аденозиндифосфат (АДФ), ИБОХ НАНБ. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи программных пакетов Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Для статистического анализа полученных результатов применяли непараметрические методы с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), двухстороннего критерия Фишера. Для выявления корреляционной связи между признаками рассчитывали критерий Спирмена. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ( $p=0,05$ ).

**Результаты и обсуждение**

Таблица 1 – Паритет беременности и родов у обследованных женщин

Паритет	Основная группа (n=96)		Контрольная группа (n=31)
	ПП (n=44)	НПП (n=52)	
Первобеременные и первородящие	2 (4,5%)	1 (1,9%)	18 (58,1%)
Повторнобеременные и первородящие	26 (59,1%)	25 (48,1%)	0 (0%)
Повторнобеременные и повторнородящие	16 (36,4%)	26 (50,0%)	13 (41,9%)

Средний возраст обследованных женщин составил: в подгруппе ПП 29,9±4,7 лет, в подгруппе НПП 30,5±4,1 лет, в контрольной группе 29,3±4,9 лет.

Оценивая паритет беременности и родов, нами установлено, что среди пациенток основной группы преимущественно были повторнобеременные и первородящие (53,1%), а так же повторнобеременные и повторнородящие (43,8%) (таблица 1). Это обусловлено наличием в анамнезе пациенток цАФА репродуктивных потерь в сроках беременности до 22 недель.

В контрольной группе преобладали первобеременные и первородящие (58,1%) женщины, повторнобеременные и повторнородящие составляли 41,9%.

Согласно исследованиям современных ученых [3,5,7] большое влияние на течение гестационного процесса оказывает экстрагенитальная патология матери. В нашем исследовании у пациенток основной группы она была представлена заболеваниями органов дыхания (41,7%), нервной (44,8%) и сердечно-сосуди-

Таблица 2 – Осложнения беременности у обследованных женщин

Нозологические формы	Основная группа (n=96)		Контрольная группа (n=31)
	ПП (n=44)	НПП (n=52)	
Угроза невынашивания	30 (68,2%)***	42 (80,8%)***	5 (16,1%)
Истмико-цервикальная недостаточность	13 (29,5%)***	10 (19,2%)*	0 (0%)
Плацентарная недостаточность	12 (27,3%)*^	25 (48,1%)***	2 (6,5%)
Синдром задержки роста плода	3 (6,8%)	8 (15,4%)*	0 (0%)
Кольпит	22 (50,0%)	28 (53,8%)	12 (38,7%)
Анемия	14 (31,8%)	25 (48,1%)**	5 (16,1%)
Поздний гестоз	4 (9,1%)	8 (15,4%)	2 (6,5%)
Острая респираторная вирусная инфекция	19 (43,2%)*	20 (38,5%)*	5 (16,1%)

Примечание – Достоверность различий по критерию  $\chi^2$  и двухстороннему критерию Фишера по сравнению с контрольной группой (\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$ ), по сравнению с группой НПП (^  $p<0,05$ )

## ■ Оригинальные научные публикации

дистой систем (33,3%). Реже встречалась патология эндокринной (30,2%), пищеварительной (12,5%), мочевыделительной (8,3%) систем.

При анализе гестационных осложнений выявлено, что у женщин основной группы в сравнении с пациентками контрольной группы, достоверно чаще встречались угроза невынашивания, истмико-цервикальная и плацентарная недостаточностью, анемия и острая респираторная вирусная инфекция (таблица 2).

Самым частым осложнением беременности у женщин основной группы была угроза невынашивания: в первом триместре она встречалась у 62,5%, во втором у 69,8%, в третьем у 38,5%. Истмико-цервикальная недостаточность диагностирована у 29,5% беременных группы ПП и 19,2% группы НПП, и не встречалась у пациенток группы контроля. Для ее коррекции чаще использовали акушерский разгружающий пессарий (47,8%), несколько реже (39,1%) – хирургическое лечение (наложение кругового подслизистого шва по Мак-Дональду). В 13,1% случаях применялись оба метода. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности позволила пролонгировать беременность до 37 недель в 82,6%, до 32 недель – в 17,4% случаев.

Обращает внимание высокая частота возникновения кольпита среди обследованных женщин. Это осложнение встречалось у половины (52,1%) беременных с цАФА и более чем у трети (38,7%) женщин группы контроля и так же, как острая респираторная вирусная инфекция может способствовать развитию угрозы невынашивания и плацентарной недостаточности.

У женщин с повышенными уровнями антител к фосфолипидам, не планировавших беременность, в сравнении с пациентками, проходившими прегравидарную подготовку, синдром задержки роста плода в 2,3 раза, плацентарная недостаточность и поздний гестоз в 1,7 раза, анемия в 1,5 раза чаще осложняли течение гестационного процесса. Срочными родами у них заканчивались беременности в 76,9% случаев, что было достоверно реже ( $p < 0,05$ ), чем у пациенток группы ПП, у которых в 93,2% зарегистрированы срочные роды.

Согласно данным современной литературы [1,3,4,6] причиной развития акушерских осложнений может быть не только повреждающее действие антифосфолипидных антител, но и гипергомоцистеинемия. Доказано, что даже в небольшой концентрации гомоцистеин обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию, способен ингибировать циклооксигеназную активность в этих клетках, в результате чего уменьшается продукция простагландина и увеличивается синтез тромбосана А<sub>2</sub>, а следовательно, повышается агрегационная активность тромбоцитов. Гипергомоцистеинемия сопровождается повышенной продукцией тканевого фактора, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена. Сочетание гипергомоцистеинемии с антифосфолипидным синдромом усугубляет коагулопатию и благоприятству-

ет реализации тромботических осложнений во время беременности [3]. Поэтому нами проведено определение уровня гомоцистеина сыворотки крови и определение агрегационной активности тромбоцитов у обследованных женщин. В ходе исследования установлено, что такие гестационные осложнения, как угроза невынашивания, плацентарная недостаточность и поздний гестоз, развивались чаще у пациенток с уровнем гомоцистеина 10,0 и более  $\mu\text{моль/л}$  в I триместре и 7,0 и более  $\mu\text{моль/л}$  во II триместре беременности (в 32% случаев против 5%  $p = 0,03$  и в 34,62% против 5,56%,  $p = 0,03$ ), соответственно. При исследовании агрегационных свойств тромбоцитов установлена прямая корреляционная связь между уровнем гомоцистеина сыворотки крови и степенью ( $R_s = 0,58$ ,  $p = 0,02$ ) и скоростью ( $R_s = 0,63$ ,  $p = 0,01$ ) АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов во II триместре беременности у женщин, не проходивших прегравидарную подготовку. Кроме того, установлена прямая корреляционная связь между частотой развития позднего гестоза и степенью ( $R_s = 0,31$ ,  $p = 0,009$ ) и скоростью ( $R_s = 0,30$ ,  $p = 0,01$ ) АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов в III триместре беременности у обследованных женщин.

Таким образом, у женщин с цАФА наблюдается широкий спектр гестационных осложнений, сопровождающихся увеличением функциональной активности тромбоцитов и повышением уровня гомоцистеина сыворотки крови. Проведение прегравидарной подготовки и коррекция выявленных нарушений способствуют снижению количества акушерской патологии и улучшению исходов беременности.

### Литература

1. Акушерство: Национальное руководство / Э.К. Айламазян [и др], под ред / Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой – Москва : «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 1200 с.
2. Гестозы: Руководство для врачей. / Б.М. Венцовский [и др] – Москва: Медицинское информационное агентство, 2005. – 312 с.
3. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария [и др.]; под общ. ред. А.Д. Макацария. – Москва : «Триада-Х», 2005. – 216 с.
4. Макацария, А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – Москва : «Триада-Х», 2008. – 152 с.
5. Ногаева, М.Г. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных женщин / М.Г. Ногаева, С.А. Тулеутаева // Трудный пациент – 2011. - № 12. – Т 9. – С. 39 – 42.
6. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы / В.М. Сидельникова. – Москва: «МЕДпресс-информ», 2010. – 219 с.
7. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии / Шехтман М.М. – Москва: «Триада-Х», 2005. – 816 с.
8. Homocysteine ELISA. User's manual. DRG International, Inc. USA, 2007. – 25 p.

Поступила 12.09.2012