

УДК 612.112

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ РЕЗИДЕНТНОГО ПРОЖИВАНИЯ

© А.А. Назирова, Е.В. Малышева, А.В. Гулин

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; тромбоэмболические осложнения.

В статье изложены современные диагностические критерии антифосфолипидного синдрома. Результаты исследования дают возможность проводить своевременную коррекцию возникающих аутоиммунных, гемостазиологических, метаболических нарушений вне, во время беременности и в послеродовом периоде у больных с АФС, позволяющую снизить риск развития тромбоэмболических осложнений у женщин и способствовать рождению жизнеспособных детей.

Под термином «антифосфолипидный синдром» объединяется группа аутоиммунных нарушений, характеризующаяся наличием в крови в высоком титре антител к содержащимся в плазме мембранным фосфолипидам [1, 2].

Антитела к фосфолипидам (АФА) включают суммарные антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам, таким как кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидиловая кислота. В клинической практике иммуноферментное определение антител к кардиолипину (АК) является одним из наиболее ценных и стандартизованных тестов для диагностики АФС [3]. АК являются основной фракцией АФА. Эти антитела обнаруживаются при различных аутоиммунных заболеваниях. Их присутствие у пациентов ассоциируется с развитием тромбозов и тромбоцитопений. При беременности из-за тромбоэмболических повреждений трофобласта и плаценты возможны гибель плода, выкидыш, отслойка плаценты, гипотрофия и гипоксия плода [4, 5].

Для реализации патологического процесса необходимо присутствие в организме не только антител к фосфолипидам, но и так называемых кофакторов: β – 2-гликопротеина-I, аннексина V и/или протромбина, при связывании с которыми формируются истинные комплексы антиген-антитело. Белки плазмы, связанные с фосфолипидами клеточных мембран, – протромбин, β – 2-гликопротеин I, аннексин и ряд других служат кофакторами, в присутствии которых фосфолипиды связываются с аутоантителами. Обнаружение кофакторзависимых антифосфолипидов – наиболее достоверный признак причастности антифосфолипидов к АФС [6].

Другой важной характеристикой этого синдрома является нарушение ряда параметров свертываемости крови – развитие гипокоагуляции в различных так называемых фосфолипид-зависимых тестах, выполняемых на бедной тромбоцитами плазме (БТП). Эта гипокоагуляция, которая обозначается как наличие в плазме крови антикоагулянтов волчаночного типа (АВТ), устанавливается или становится значительно менее выраженной при добавлении к БТП эмульсии нормальных фос-

фолипидных мембран, полученных из разрушенных тромбоцитов, либо эритрофосфатида. Волчаночный антикоагулянт имеет большое значение в акушерской практике. Полагают, что выявление ВА в крови является качественным проявлением действия определенных уровней аутоантител к фосфолипидам на систему гемостаза [7].

Целью работы явилось определение прогностического значения дополнительных коагулологических показателей применительно к оценке антифосфолипидного синдрома у женщин, имеющих отягощенный акушерский анамнез.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате исследований была определена степень распространенности АФС, связанного с продукцией антифосфолипидных антител у женщин с репродуктивными нарушениями. Между группой наблюдения и контрольной группой (фертильные женщины) был проведен сравнительный статистический анализ, который показал, что перечисленные выше показатели маркеров АФС претерпевали статистически достоверные изменения. В результате исследования маркеры АФС зарегистрированы у 45 женщин (34 %). При этом исследуемые маркеры одновременно определены у 23 (17,4 %) женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

Средний уровень IgG в контрольной группе к суммарным антителам [КЛ+ФС+ФИ+ФК] составил $2,96 \pm 0,17$ Ед/мл. Уровень IgG – АФА в сыворотке крови женщин с отягощенным акушерским анамнезом был достоверно более высоким ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и составил $12,7 \pm 1,3$ Ед/мл.

В ходе исследования было выявлено 30 (22,7 %) пациенток, у которых уровень АФА (β – гликопротеин I) превышал нормальные значения. Содержание антител к β – гликопротеину I в исследуемой группе достоверно превышало ($p < 0,001$) соответствующий показатель в контрольной группе ($3,42 \pm 0,25$ Ед/мл) и составило по сравнению с контрольной группой $14,0 \pm 1,8$ Ед/мл. Обнаружена достоверная прямая корреляция

между уровнями IgG – АФА [КЛ+ФС+ФИ+ФК] и IgG – β – ГП I ($r = 0,62$; $p < 0,01$).

У 23 (17,4 %) женщин выявлен позитивный уровень АФА (Аннексин V). Средний уровень антител к аннексину V в опытной группе составил $5,9 \pm 0,75$ Ед/мл по сравнению с контрольной группой ($2,84 \pm 0,24$ Ед/мл). Отмечена достоверная прямая корреляция между уровнями IgG – АФА [КЛ+ФС+ФИ+ФК] и содержанием в сыворотке антител к аннексину V ($r = 0,64$; $p < 0,01$).

Диагностически значимые уровни АФА (протромбин) были определены у 29 (21,9 %) женщин анализируемой группы. Концентрация антител к протромбину была существенно более высокой при $p < 0,001$ в группе исследуемых ($12,23 \pm 1,5$ Ед/мл) по сравнению с контрольной группой ($3,25 \pm 0,28$ Ед/мл). Прямая корреляция между IgG – АФА [КЛ+ФС+ФИ+ФК] и антителами к протромбину составила $r = 0,61$ при $p < 0,01$.

Определение ВА набором «Экспресс – Люпус – тест» является оригинальным скрининговым вариантом, основанным на сравнительной оценке результатов в плазме больного активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) с двумя реагентами: высокочувствительными к ВА (АПТВ_{ВА+}) и низкочувствительными к ВА (АПТВ_{ВА-}). Наличие в плазме ВА ведет к сравнительно большему удлинению времени свертывания в тесте с АПТВ_{ВА+}, чем с АПТВ_{ВА-} реагентом. Показатели времени свертывания у больного в отношении контрольной плазмы выражаются через отношение NR, которое количественно оценивает гипокоагуляционный эффект. В норме у здоровых людей показатель NR в среднем равен 0,79–1,19 ед. Если NR равен или превышает 1,3 ед., то определяют наличие волчаночного антикоагулянта.

Нарушение коагуляционного звена гемостаза было выявлено у 29 (21,9 %) женщин. Средний уровень NR в плазме крови пациенток контрольной группы составил $0,89 \pm 0,01$ ед. У женщин с отягощенным акушерским анамнезом выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня NR, которое в среднем составило $1,46 \pm 0,11$ ед. Обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнями IgG – АФА [КЛ+ФС+ФИ+ФК] и средним уровнем NR в плазме крови ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

Коагулаза яда гюрзы (лебетокс) осуществляет запуск свертывания крови путем активации фактора X в

присутствии ионов кальция и фактора V. Это действие усиливается фосфолипидным компонентом (плазменными фосфолипидными мембранами). При дефиците фактора X время свертывания в лебетоксовом тесте (ЛЕТ) удлиняется, а при дефиците фактора VII, в отличие от протромбинового теста, коагуляционный эффект лебетокса не ослабляется. Совпадение результатов ЛЕТ в исследуемых и контрольных образцах плазмы (разница во времени свертывания не более 3 сек.) говорит об отсутствии дефицита фактора X, V, II и I. Удлинение времени свертывания по ЛЕТ (в сравнении с контролем) более чем на 3 с свидетельствует о возможном дефиците факторов X, V, II и I.

При оценке параметров коагуляционного гемостаза был зарегистрирован 31 (23,4 %) позитивный показатель. В контрольной группе среднее время составило $2,32 \pm 0,04$ с. Среднее время исследуемой группы достоверно ($p < 0,001$) превысило показатели контрольной группы и составило $3,17 \pm 0,26$ с. Отмечена прямая корреляция между IgG – АФА [КЛ+ФС+ФИ+ФК] и временем свертывания по ЛЕТ ($r = 0,43$ при $p < 0,01$).

Сравнительный анализ результатов, полученных при изучении маркеров АФС в группе наблюдения, позволил выявить достоверные отличия по ряду показателей по отношению к аналогичным в группе контроля.

С целью определения прогностического значения дополнительных маркеров диагностики АФС мы предприняли попытку выявить корреляционную зависимость между общепринятым лабораторным методом определения IgG к кардиолипину и предлагаемыми нами дополнительными методами: АФА (β – 2 – Гликопротеин), АФА (Аннексин V), АФА (Протромбин), АПТВ (Люпус – тест), время свертывания по ЛЕТ (Лебетокс – тест) (рис. 1). Данные настоящего исследования подтвердили высокую корреляционную связь между АФА [КЛ+ФС+ФИ+ФК] и дополнительными маркерами, что позволило нам рассматривать АФА (β – 2 – Гликопротеин), АФА (Аннексин V), АФА (Протромбин), АПТВ (Люпус – тест), время свертывания по ЛЕТ (Лебетокс – тест) в качестве важных дополнительных маркеров АФС. Для более точной диагностики АФС целесообразным является одновременное определение всех типов маркеров данного синдрома.

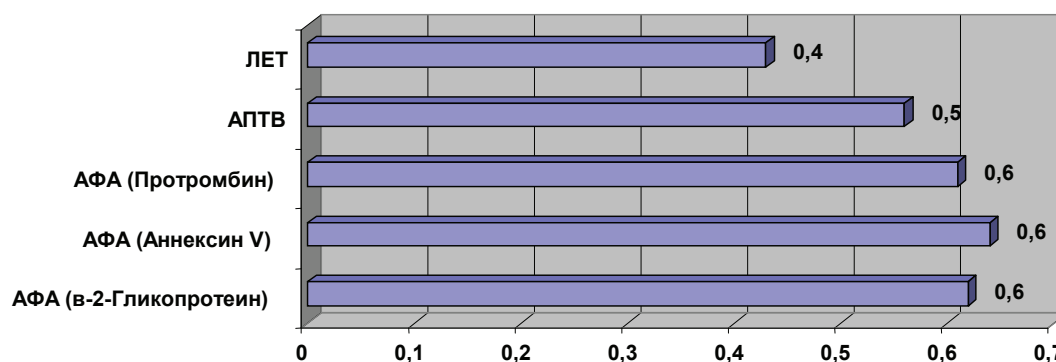


Рис. 1. Зависимость по коэффициенту Пирсона ($p = 0,05$) между показателями АФА [КЛ+ФС+ФИ+ФК] и дополнительными маркерами АФС

ВЫВОДЫ

В статье изложены современные диагностические критерии антифосфолипидного синдрома. Результаты исследования дают возможность проводить своевременную коррекцию возникающих аутоиммунных, гемостазиологических, метаболических нарушений вне, во время беременности и в послеродовом периоде у больных с АФС, позволяющую снизить риск развития тромбозмобилических осложнений у женщин и способствовать рождению жизнеспособных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанова А.А. Основные подходы к комплексной терапии АФС в клинике невынашивания // Акуш. и гин. 1999. № 3. С. 6-11.
2. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Цеймах И.Я. Способ диагностики антифосфолипидного синдрома: Патент на изобретение №2104550 от 10/2 1998. РФ.
3. Бондарь О.Е. Если у мамы антифосфолипидный синдром // Медицинская газета. 2001. № 58. С. 12-18.
4. Баймурадова С.М. Особенности течения и ведения беременности с гестозами и генитическими формами тромбофилии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с.

5. Баркаган З.С. Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999. 217 с.
6. Баркаган З.С., Момот А.П., Цывкина Л.П. Принципы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома // Кл. лаб. диагн. 2000. № 3. С. 47-51.
7. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Антитела к фосфолипидам и невынашивание // Вестн. Рос. Асс. акуш-гин. 2000. № 1. С. 44-46.

Поступила в редакцию 1 марта 2011 г.

Nazirova A.A., Malysheva E.V., Gulin A.V. Characteristics of immune status of women in various conditions of resident living

The article gives the diagnostic criteria of anti-phospholipid syndrome. The results of the research give the opportunity to make in time correction of appearing auto-immune, hemostasiological, metabolic damages out, during pregnancy and post-natal period of AFS patients which let to decrease the risk of development of tromboembolic complications of women and enables to birth of healthy children.

Key words: anti-phospholipid syndrome; tromboembolic complications.