

УДК 618.36-008.64.612.017

О.Н. Аржанова, О.В. Тышкевич, Л.Б. Зубжицкая

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

В последние годы наблюдается рост частоты плацентарной недостаточности (ПН) у беременных с акушерской и соматической патологией, особенно при наличии аутоиммунных антител различной этиологии. Все большее внимание ученых привлекает антифосфолипидный синдром (АФС), который в значительной степени увеличивает как материнскую, так и перинатальную смертность [1, 2]. Большая часть неблагоприятных исходов при АФС связана с ПН. К причинам развития ПН относятся нарушения системы гемостаза у беременных женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА). Циркулирующие в плазме АФА способствуют активации тромбоцитарного звена гемостаза, нарушению гемостатического потенциала, потенцированию повреждения эндотелия. Подобные изменения приводят к локальной ишемии ворсинчатого хориона, нарушению плацентарного кровотока. Последствия патологических изменений при ПН в фето-плацентарной системе вызывают гипоксию, гипотрофию плода, повышают перинатальную смертность, а также неблагоприятно сказываются на развитии ребенка [1, 2]. Факторы риска по развитию гипотрофии плода многочисленны. К ним относятся различные соматические заболевания, нарушения в репродуктивной системе, осложнения беременности, социальные факторы и многое другое. У женщин по аутоиммунной причине невынашивания без лечения прерываются до 90 % беременностей, а эффективность лечения при наиболее современных подходах достигает 80 % и более [3–5]. Многие исследователи причину развития ПН у беременных с АФА объясняют чрезмерной активацией всех звеньев иммунитета и дисрегуляцией иммунной системы с нарушением клиренса иммунных комплексов.

При беременности создаются благоприятные условия для реализации патогенного действия АФА. Патологические процессы могут проявляться на разных сроках, начиная с момента зачатия: нарушаются процессы имплантации и раннего эмбриогенеза. Согласно данным литературы АФА способны нарушать процесс дифференциации трофобласта, что выражается в изменении адгезивности эмбриона, нарушении слияния синцития, глубины инвазии трофобласта, снижении продукции хорионического гонадотропина, усилении тромботических тенденций. В результате вышеперечисленные изменения приводят к снижению белково-синтезирующей и гормональной функции плаценты. В отсутствие адекватной терапии возникают тромбозы в микроциркуляторном русле, которые становятся причиной плацентарной недостаточности, хронической гипоксии и нередко гибели плода вследствие острого нарушения кровообращения в сосудах плаценты [4, 6–8].

Несмотря на известные сложности медикаментозной терапии данного аутоиммунного состояния, сопровождающегося патологическим антителообразованием, общепринятым является применение антикоагулянтов и антиагрегантов. Из препаратов антиагрегантного действия в акушерстве используют курантил в качестве модулятора ангиогенеза и кровотока в плаценте. Преимущества препарата заключаются в управляемости антиагрегантного и антикоагулянтного эффектов, минимальных побочных реакциях, а также в возможности применения с ранних сроков с профилактической целью [3, 5, 6]. Применение малых доз курантила с 16-й по 34-ю недели гестации в комплексной медикаментозной терапии предотвращает синдром задержки развития плода [2].

Целью работы явилось изучение влияния курантила на исход беременности и родов у женщин с плацентарной недостаточностью и наличием антифосфолипидных антител.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ течения беременности и родов у 77 женщин с плацентарной недостаточностью, из них 46 с наличием АФА. Исследовано состояние сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза у пациентов с циркулирующей волчаночной (ВА) и антикардиолипидной (АКЛ) антител. Последние выявляли с помощью иммуноферментного анализа с включением В2-гликопротеина как кофактора. Для выявления волчаночного антикоагулянта выполняли скрининговые коагуляционные тесты и дополнительные тесты на основе специфической ингибиции волчаночным антикоагулянтом тромбоцитарных фосфолипидов крови больного. Лабораторное исследование тромбоцитарного звена гемостаза состояло из определения числа тромбоцитов в венозной крови; морфо-функциональной оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов; определения агрегационной активности кровяных клеток и ретракции кровяного сгустка. Плазменно-коагуляционное звено гемостаза исследовалось с помощью скрининговой коагулограммы. Контрольную группу составили 22 здоровые беременные женщины, сопоставимые по возрасту, паритету родов и срокам гестации.

Результаты исследования и их обсуждение. Все беременные получали комплексную терапию (бета-адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, препараты магния в различных модификациях, витамины, антиоксиданты), дополненную приемом курантила N в дозе 25 мг (1 таблетка) 3 раза в день и смесью «Берламин Модуляр», препарата энтерального питания, содержащего все необходимые для организма женщины и ребенка незаменимые аминокислоты, углеводы, витамины и микроэлементы.

Средний возраст беременных составил 26 лет. При обследовании выявлена высокая частота урогенитальных инфекций в прошлом (пиелонефрит 18 %, хламидиоз 27, микоплазмоз 9, уреаплазмоз 27, генитальный герпес 9, хронический аднексит 9 %), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (36 %). У женщин с наличием АФА частота соматических, эндокринных и аллергических заболеваний в два-четыре раза выше, чем у пациенток без АФА. Диагноз ПН был установлен в сроки 28–30 недель и подтвержден данными ультразвукового исследования, доплерометрии, повышенными значениями общей и плацентарной щелочной фосфатазы. У всех женщин имело место отставание от срока гестации на две-четыре недели. У 38 женщин выявлялась угроза прерывания беременности, у 14 пиелонефрит беременных, у 14 уреаплазмоз, у 3 кандидоз, у 26 гестоз (отеки беременных у 14, нефропатия у 12), у 12 женщин анемия.

У 65 пациенток (84,8 %) роды произошли в срок 37–39 недель, в 12 случаях роды были преждевременными (15,2 %). 63 ребенка родились с оценкой по шкале Апгар

7–8 баллов, средней массой 3300 ± 500 г; два ребенка — с гипотрофией 1-й степени, массой 2600–2670 г. Преждевременные роды произошли в сроки с 34 до 36 недель беременности, средняя масса детей составила 2370 ± 350 г. В родах у 13 женщин отмечалось преждевременное отхождение околоплодных вод. Все родильницы выписаны с детьми. У трех имелись инфекционные осложнения послеродового периода.

После исследования внутрисосудистой активации тромбоцитов по триместрам у 46 беременных женщин с АФА (+) установлено, что у них по сравнению с нормой повышается содержание активированных форм тромбоцитов: дискоэхиноцитов, сфероцитов и сферэхиноцитов, а также количества кровяных пластинок, вовлеченных в агрегацию, и числа малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов. По мере прогрессирования беременности отмечается повышение активации сосудисто-тромбоцитарного звена. Наиболее выраженные изменения показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов были в группе беременных женщин с АФА (+) и неблагоприятным исходом беременности. Так, сумма активных форм тромбоцитов у пациенток с синдромом потери плода была в 2,5–3 раза выше, чем у здоровых беременных, в то время как у женщин с АФА (+), получивших три курса лечения антикоагулянтами (курантилом) повышение составило всего 36 %. Следует отметить, что процент тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты у женщин основной группы, доносивших беременность до срока, практически не отличался от этого показателя у здоровых беременных (6,8 и 7,9 соответственно). В предыдущем исследовании было установлено, что у женщин с преждевременным прерыванием беременности и антенатальной гибелью плода процент тромбоцитарных агрегатов был в два раза выше, чем в контроле.

При гистологическом исследовании последа в 22,6 % случаев выявлены воспалительные изменения: мононуклеарный, лимфо-лейкоцитарный децидуит. В 36,1 % случаев имелись признаки хронической компенсированной ПН, один случай субкомпенсированной и два (3,4 %) декомпенсированной формы ПН. Судя по результатам иммуноморфологического исследования последов у всех женщин с ПН и наличием ВА при преждевременных родах имелись патологические иммунные комплексы (ПИК) с С3-фракцией комплемента и фибриногеном. Среди иммуноглобулинов преобладали IgG (100 %) и IgM ($80,0 \pm 17,9$ %). В группе женщин с ПН и наличием АКЛ при исходе беременности в преждевременные роды частота обнаружения ПИК с С3-фракцией комплемента составила 100 %. Частота обнаружения фибриногена при наличии ВА и аналогичном исходе беременности была в 1,3 раза меньше. Среди иммуноглобулинов преобладали IgG ($75,0 \pm 17,0$ %). Частота обнаружения IgM и IgA была одинаковой.

В группе женщин с наличием ПН и ВА, родивших в срок, ПИК с С3-фракцией комплемента и фибриноген обнаруживались достоверно реже, чем в случаях преждевременных родов ($p < 0,05$, $p < 0,01$, соответственно). Среди иммуноглобулинов преобладали IgG и IgM; IgA обнаруживался только в четверти случаев.

Таким образом, характерная особенность последов женщин с АФА — фиксированные комплемент-связанные иммунные комплексы (ПИК). В плацентарной ткани ПИК обнаруживали на базальной мембране ворсинчатого хориона и в эндотелии сосудов.

Комплексное лечение плацентарной недостаточности, направленное на улучшение маточно-плацентарного кровообращения, позволило улучшить течение беременности у женщин с хронической плацентарной недостаточностью и наличием АФА, увеличить массу новорожденных, избежать тяжелых степеней гипотрофии. Применение курантила в сочетании с берламином в комплексном лечении плацентарной недостаточности приводит к значительному снижению репродуктивных потерь при данной бе-

ремени по сравнению с предыдущими вследствие модулирующего воздействия на реологическое состояние крови, что способствует в конечном счете реализации компенсаторных возможностей плаценты и, следовательно, благоприятному исходу беременности и родов.

Из полученных результатов следует, что в группе беременных женщин АФА (+) с ПН имеется гиперактивация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Наибольшая гиперактивация наблюдалась в группе женщин с неблагоприятными исходами беременности ($p < 0,001$). Проведенное профилактическое лечение, включающее три курса курантила в комплексную терапию ПН, позволило в 84,4 % случаев доносить беременность и благополучно разрешить женщин с АФС.

Summary

Arjanova O.N., Tishkevitch O.V., Zubjitskaja L.B. Placental insufficiency in patients with antiphospholipid syndrome.

The most of poor outcomes in patients with antiphospholipid syndrome (AFS) is connected with placental insufficiency (PI). There were performed the analysis of pregnancy course and labor in 77 women with placental insufficiency, 46 of them had AFS. All pregnant patients were treated with b-adrenomimetics, Ca-canal blocators, different modifications of Mg, antioxidants in addition with curantil N and mixture Berlamin Modular. The study revealed that patients in group AFA (+) with PI had hyperactivation of vascular - thromboxidic part of haemostasis. The most hyperactivation were observed in group of patients with poor pregnancy outcome. Prevented treatment with using of three courses of curantil in complex therapy of PI in women with AFS prolonged pregnancy until term in 84,4 % of cases.

Keywords: placental insufficiency, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, haemostasis, uterine-placental circulation, anticoagulants.

Литература

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002. С. 179–194.
2. Сидельникова В.М., Кирюченко П.А., Ходжаева З.С., Слущина Т.В. Патогенетическое обоснование использования курантила в акушерстве // Акушер. гинекол. 1999. № 5. С. 52–54.
3. Михайлов И.Б., Ярославский В.К. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии. М., 2001. С. 126–135.
4. Hughes G.R.V. The antiphospholipid syndrom // Lupus. 1999. N 5. P. 345–348.
5. Мусаев З.М., Стрижаков А.Н., Наумчик Б.Н. Оценка эффективности лекарственной терапии синдрома задержки развития плода // Матер. III Рос. форума «Мать и дитя». М., 2001. С. 15–16.
6. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопр. гинекол., акушер., перинатал, 2004. Т. 3. № 2. С. 7–13.
7. Макаров И.О., Сидорова И.С. Современный взгляд на патогенез фетоплацентарной недостаточности // Матер. VII Рос. форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 134.
8. Серов В.Н. Плацентарная недостаточность // Трудн. пац. 2005. Т. 3. № 2. С. 18–19.

Статья поступила в редакцию 14 апреля 2006 г.

ременности по сравнению с предыдущими вследствие модулирующего воздействия на реологическое состояние крови, что способствует в конечном счете реализации компенсаторных возможностей плаценты и, следовательно, благоприятному исходу беременности и родов.

Из полученных результатов следует, что в группе беременных женщин АФА (+) с ПН имеется гиперактивация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Наибольшая гиперактивация наблюдалась в группе женщин с неблагоприятными исходами беременности ($p < 0,001$). Проведенное профилактическое лечение, включающее три курса курантила в комплексную терапию ПН, позволило в 84,4 % случаев доносить беременность и благополучно разрешить женщин с АФС.

Summary

Arjanova O.N., Tishkevitch O.V., Zubjitskaja L.B. Placental insufficiency in patients with antiphospholipid syndrome.

The most of poor outcomes in patients with antiphospholipid syndrome (AFS) is connected with placental insufficiency (PI). There were performed the analysis of pregnancy course and labor in 77 women with placental insufficiency, 46 of them had AFS. All pregnant patients were treated with b-adrenomimetics, Ca-canal blocators, different modifications of Mg, antioxidants in addition with curantil N and mixture Berlamin Modular. The study revealed that patients in group AFA (+) with PI had hyperactivation of vascular - thromboxidic part of haemostasis. The most hyperactivation were observed in group of patients with poor pregnancy outcome. Prevented treatment with using of three courses of curantil in complex therapy of PI in women with AFS prolonged pregnancy until term in 84,4 % of cases.

Keywords: placental insufficiency, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, haemostasis, uterine-placental circulation, anticoagulants.

Литература

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М., 2002. С. 179–194.
2. Сидельникова В.М., Кирющенко П.А., Ходжаева З.С., Слущина Т.В. Патогенетическое обоснование использования курантила в акушерстве // Акушер. гинекол. 1999. № 5. С. 52–54.
3. Михайлов И.Б., Ярославский В.К. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии. М., 2001. С. 126–135.
4. Hughes G.R.V. The antiphospholipid syndrom // Lupus. 1999. N 5. P. 345–348.
5. Мусаев З.М., Стрижаков А.Н., Наумчик Б.Н. Оценка эффективности лекарственной терапии синдрома задержки развития плода // Матер. III Рос. форума «Мать и дитя». М., 2001. С. 15–16.
6. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопр. гинекол., акушер., перинатал, 2004. Т. 3. № 2. С. 7–13.
7. Макаров И.О., Сидорова И.С. Современный взгляд на патогенез фетоплацентарной недостаточности // Матер. VII Рос. форума «Мать и дитя». М., 2005. С. 134.
8. Серов В.Н. Плацентарная недостаточность // Трудн. пац. 2005. Т. 3. № 2. С. 18–19.

Статья поступила в редакцию 14 апреля 2006 г.