

УДК 618.3-06:616.15-005.1-08-008.8

**В.В. Шелковникова**

E-mail: shelk.viktoria@mail.ru

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ С «СОМНИТЕЛЬНОЙ» ФОРМОЙ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

МЛПУ родильный дом №2, г. Томск;  
ООО «Центр женского здоровья», г. Северск

### ВВЕДЕНИЕ

Открытие АФС (антифосфолипидный синдром) как основной причины приобретенной тромбофилии послужило толчком для широкого изучения этой проблемы специалистами различных медицинских направлений, т.к. это значительно расширило представление о патогенезе многих заболеваний. В настоящее время вопросы изучения патогенеза и дифференцированных подходов к диагностике и профилактике множества акушерских осложнений продолжают оставаться важнейшими проблемами современного акушерства ввиду исключительного значения предотвращения материнской и перинатальной смертности. Если ранее акушерские осложнения рассматривались в основном как симптомокомплекс и лечение их носило симптоматический характер, то на данном этапе развития современного акушерства интенсивно изучаются этиопатогенетические аспекты развития акушерских осложнений и разрабатываются принципы профилактики, исходящие из патогенетической их обоснованности. Прогресс в понимании молекулярных механизмов тромбофилии, в том числе и АФС, позволил установить их роль в патогенезе большинства акушерских осложнений, таких как ранние и поздние выкидыши, синдром задержки развития плода и другие формы репродуктивных потерь, а также преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестозы и тромбоэмболические осложнения. Достигнуты значительные успехи в разработке клинических и лабораторных критериев АФС, однако существующие сегодня методы определения ВА (волчаночного антикоагулянта) и иммуноферментные методы выявления АКА (антикардиолипиновые антитела) основаны на неполном или неточном понимании специфичности антител, обнаруживаемых в этих методах. В то же время открытие дополнительных аутоантител, потенциально связанных с тромбозом и/или синдромом потери плода, обеспечивает основу для выявления недостатков стандартных АФА-тестов и подчеркивает серологическую значимость АФА-негативного АФС.

Цель исследования – разработать алгоритм обследо-

вания и тактику ведения беременности у пациенток с «сомнительной» формой АФС.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы 42 беременные в возрасте от 25 до 37 лет (средний возраст – 27,3±0,6) с клиническими проявлениями АФС (синдром потери плода, гестозы тяжелой степени, тромбозы в анамнезе), но без циркуляции антифосфолипидных антител, т.е. с «сомнительной» формой АФС.

С I триместра наблюдались 24 (57%) беременные, со II – 11 (26%) и с III – 7 (17%).

У всех пациенток в анамнезе акушерские осложнения:

- антенатальная гибель плода у 6 (14,2%);
- неразвивающаяся беременность в сроке до 12 недель у 20 (47,6%);
- самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках до 10 недель у 18 (42,9%), в сроке более 10 недель у 12 (28,6%);
- неонатальная смерть плода у 8 (19%);
- преждевременные роды у 20 (47,6%);
- тяжелые гестозы у 18 (42,9%); ПОНРП у 4 (9,5%).

Тромбозы в анамнезе были у 2 (4,8%) беременных. В 8 (19%) случаях осложнен семейный акушерский анамнез, а осложненный тромботический анамнез наблюдался у 16 (38%) беременных.

В качестве группы контроля были взяты 20 беременных пациенток в возрасте от 23 до 39 лет (средний возраст – 28,0±0,7), без циркуляции антифосфолипидных антител и клинических проявлений в анамнезе.

С I триместра наблюдались 16 (80%), со II – 4 (20%). В данной группе осложненный семейный акушерский анамнез – у 3 (15%) пациенток, осложненный тромботический анамнез – у 1 (5%).

Изучалась структура экстрагенитальной патологии и гинекологических заболеваний, а также инфекционный профиль беременных. Контроль за состоянием внутриутробного плода осуществлялся при помощи УЗ-исследования, доплерометрии, КТГ. Всем пациенткам проводилось тщательное исследование системы гемостаза и обследование на наличие антител к белкам кофакторам (β2- гликопротеину I, протромбину, аннексину V, протеину C).

• Методом выбора при определении АКА являлся твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA).

• Выявление эффектов волчаночного антикоагулянта проводилось с использованием полного комплекса фосфолипидзависимых скрининговых и подтверждающих методик на бедной тромбоцитами плазме.

• Определение антител к подгруппе фосфолипидов и антител к гликопротеинам, фиксированных на фосфолипидных мембранах (β2- гликопротеин I, аннексин V, протромбин), осуществлялось при помощи тест-систем фирмы (Stago).

• Определение количества тромбоцитов (контроль количества тромбоцитов в периферической крови про-

водился на автоматическом счетчике Trombocounter, Франция).

- Исследование функциональной активности тромбоцитов (исследование агрегации тромбоцитов проводили на агреметре Payton (США) по методу Born, с графической регистрацией интенсивности и динамики агрегации тромбоцитов при перемешивании их со стимуляторами агрегации в кювете агреметра).

- Оценка функционирования системы протеина С осуществлялась коагулометрическим методом с использованием коммерческих наборов «Парус-тест» фирмы «Технология стандарт» (Барнаул, Россия) на приборе START 4 (Stago, France).

Статистический анализ осуществляли при помощи лицензионного пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, Ink.). При анализе использовались методы непараметрической статистики, поскольку большинство показателей не подчинялось нормальному распределению. Для сравнения качественных признаков в группах использовался критерий хи-квадрат, основанный на сравнении наблюдаемых и ожидаемых абсолютных частот. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех беременных с клиническими проявлениями в анамнезе были выявлены глубокие нарушения в системе свертывания крови, так:

- у 38 (90,5 %) беременных отмечалась гиперкоагуляция;
- у 29 (69%) – повышены маркеры тромбофилии (Д-димер, ТАТ);
- в 15 (36%) случаях выявлена тромбоцитопатия со снижением уровня тромбоцитов до 140 тыс. и ниже, а антитромбоцитарных антител не обнаружено;
- у 19 (45%) пациенток – повышение агрегации тромбоцитов;
- в 13 (31%) случаях обнаружена тромбоцитопатия потребления.

Но при этом ни у одной из пациенток не было антител к кардиолипину (IgG и /или IgM) и антител к подгруппе фосфолипидов (IgG и/или IgM).

Слабоположительная реакция на ВА – «сомнительный» ВА отмечался в 9 (21%) случаях.

С учетом этих данных все пациентки были обследованы на наличие антител к кофакторам, в результате получены следующие данные:

- антитела к  $\beta 2$ - гликопротеину I (средние и высокие титры) – у 19 (45%);
- антитела к протромбину обнаружены у 17 (40,5%) беременных;
- повышенный уровень к аннексину V – у 7 (17%) беременных;
- нарушения в системе протеина С (снижение  $HO < 0,7$ ) – у 22 (52 %).

В то же время у беременных группы контроля нарушений со стороны свертывающей системы крови

не было, в конце беременности наблюдалась лишь физиологическая гиперкоагуляция. Маркеры тромбофилии, количество тромбоцитов и их функциональная активность были в пределах нормы. При этом:

- антитела к  $\beta 2$ - гликопротеину I (средние и высокие титры) – у 2 (10%) , что было статистически значимо ниже, чем в группе с клиническими проявлениями ( $\chi^2=6,02$ ;  $p=0,01$ );
- антитела к протромбину – 1 (5%) ( $\chi^2=6,64$ ;  $p=0,009$ );
- повышенный уровень к аннексину V 0 – 1 (5%);
- нарушения в системе протеина С (снижение  $HO < 0,7$ ) – у 3 ( 15%) ( $\chi^2=6,39$ ;  $p=0,011$ ).

С учетом полученных результатов беременным с «сомнительной» формой АФС сразу же, после обследования, назначалась противотромботическая терапия (антикоагулянты – НМГ, антиагреганты, антиоксиданты) под контролем показателей гемостазиограммы, маркеров тромбофилии, общего количества тромбоцитов каждые 2 недели.

В I триместре беременности у 9 (21%) пациенток – угроза прерывания беременности с кровянистыми выделениями вследствие отслойки ворсин хориона (при УЗ-исследовании ретрохориальные гематомы). Проводилась сохраняющая терапия, а после организации участков отслойки и противотромботическая динамика положительная – у всех пациенток беременность сохранена. Гестоз легкой степени тяжести наблюдался в 9 (21%) случаях, а у 2 (5%) гестоз средней степени – эти пациентки были взяты под наблюдение в конце II и начале III триместра беременности. У этих же пациенток отмечалось нарушение маточно-плацентарного кровотока 2А степени и ВЗРП 1-й степени. Сразу же после дообследования были назначены противотромботическая терапия, препараты, улучшающие маточно-плацентарное кровообращение, антиоксиданты. На фоне лечения явления гестоза компенсированы, отмечались положительная динамика фетометрических показателей и улучшение кровотока, снижение показателей маркеров тромбофилии (Д-димер, ТАТ). Случаев тяжелого гестоза не было.

Всего по данным УЗ-исследования ФПН наблюдалась у 8 (19%), у 6 (14%) – по данным доплерометрии нарушения МПК 1А степени, после назначения противотромботической терапии признаки нарушения кровотока исчезли.

ПОНРП наблюдалась у 2 (5%) беременных, одна из них закончилась преждевременными родами в сроке 34 недели. Обе пациентки были взяты под наблюдение уже в 3-м триместре. Всего преждевременных родов – 2 (5%), у одной в сроке 36 недель имело место сочетание АФС с генетической формой тромбофилии.

Противотромботическая терапия назначалась до родов и возобновлялась спустя 12 часов после родов под контролем показателей гемостазиограммы.

Срочные роды – у 40 (95%) беременных, все 42 беременности закончились рождением живых детей

со средней оценкой по Апгар 8 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при отрицательных АКА, ВА-тестах и при отсутствии антител к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилэтаноламину пациенты с клиническими проявлениями АФС должны быть обследованы на наличие антител к белкам кофакторам –  $\beta$ 2- гликопротеину I, протромбину, аннексину V, протеину C и др., т.к. полноценная диагностика АФС должна базироваться на комплексном исследовании системы гемостаза с определением всех возможных эффектов ВА, иммунологическом определении титра антител к отрицательно заряженным фосфолипидам и к связанным с фосфолипидными мембранами гликопротеинам. Использование в диагностике АФС иммуноферментных методов по определению антител к белкам-кофакторам является наиболее информативным методом у пациенток с «сомнительной» формой антифосфолипидного синдрома. Проведенные исследования свидетельствуют, что полноценная диагностика и своевременная патогенетически обоснованная противотромботическая терапия являются основой для профилактики акушерских осложнений, связанных с АФС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н., Селиванов Е.В. Основы лабораторной диагностики «антифосфолипидного синдрома». //Проблемы гематологии, 2005. – №1. – С. 13-21.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х», 2003. – 904 с.
3. Hunt JE, Adelstein S, Krilis SA. A phospholipid-  $\beta$ 2-glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* 1992; 1: 83-90.
4. Arnout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86:83-91.
5. Amiral J, Larrivaz I, Cluzeau D, Adam M. Standardization of immunoassays for antiphospholipid antibodies with  $\beta$ 2-GPI and role of other phospholipids cofactor. *Haemostasis* 1994; 24: 191-203.
6. Asherson RA, Piette JC, Cervera R. «Primary», «secondary», «seronegative», «catastrophic» and other subset of the antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol* 2002; 285-96.

## CURRENT APPROACHES TO MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN HAVING «DOUBTFUL» FORM OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

V.V. Shelkovnikova

### SUMMARY

Studying results of hemostasis system in 42 patients aged 25-37 years and having «doubtful» form of antiphospholipid syndrome and of the development strategy of managing pregnancy in them is presented in the article. Taking into account the data obtained, the strategy of managing pregnant women was developed which allowed to avoid many serious complications associated with antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

## УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ СТАТЕЙ!

Убедительная просьба соблюдать требования к рукописям, представляемым в «СМЖ». Обращаем Ваше внимание, что работы, оформленные с нарушением требований к рукописям, представляемым в «СМЖ», не будут приниматься к рассмотрению. Единые требования к рукописям, представляемым в «Сибирский медицинский журнал», публикуются ежегодно в первом номере журнала и могут быть запрошены авторами по e-mail: [medicina@tomsk.ru](mailto:medicina@tomsk.ru)

**Редакционная коллегия «СМЖ»**