

# Роль антифосфолипидных антител в развитии преэклампсии

С.А. Джеломанова, И.А. Данькина, Е.С. Джеломанова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

**В статье представлены данные о роли антифосфолипидных антител в генезе развития преэклампсии. Рассмотрены вопросы диагностической ценности определения различных типов антифосфолипидных антител.**

**Ключевые слова:** преэклампсия, антифосфолипидные антитела, беременность.

Несмотря на существующий прогресс, достигнутый за последние десятилетия в акушерстве, преэклампсия до сих пор остается одной из самых сложных. Актуальность этой проблемы определяется тем, что поздние гестозы занимают стабильное место в структуре материнской заболеваемости и смертности. Одним из перспективных направлений в изучении этиологии и патогенеза преэклампсии являются исследования в области иммунологии и иммунопатологии беременности. Разнообразные неблагоприятные факторы (хронические инфекционные и вирусные заболевания, эндокринные нарушения), связь которых с нарушениями развития беременности надежно установлена, действуя на состояние организма, воздействуют в первую очередь на общее состояние иммунной системы и функциональное состояние ее отдельных звеньев. В последние годы большой интерес вызывают сообщения о неблагоприятных последствиях беременности, причинно связанные с повышенной продукцией антифосфолипидных антител (АФЛА) [2, 3, 5, 6, 8].

**Цель исследования:** изучение диагностического значения АФЛА при беременности, осложненной преэклампсией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью выяснения факторов риска повышенной продукции иммунологических маркеров (АФЛА и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса) было проведено проспективное исследование течения беременности у 72 женщин с преэклампсией в сроке гестации 24–36 нед с одноплодной беременностью в возрасте от 18 до 37 лет. Из них у 39 (54%) женщин был выявлен повышенный уровень указанных выше показателей, они составили 1-ю группу, во 2-ю группу вошли 33 (46%) беременные. Контрольную группу составили 27 женщин с физиологическим течением беременности.

Выявление антикардиолипиновых антител (АКЛА) класса IgM и IgG осуществлялось с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «GENESIS Diagnostics», антител класса IgM и IgG к комплексу фосфолипидов (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоты) и  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса с помощью тест-систем «ORGenTec Diagnostika GmbH». Принцип определения волчаночного антикоагулянта (ВА) проводили по методу Austen в модификации Л.З. Прудниковой. Результаты исследования обработаны с помощью стандартных методов вариационной статистики. Достоверные различия между двумя средними размерами оценивали по критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин с преэклампсией составил  $28 \pm 0,6$  года (от 18 до 37 лет). В 1-й группе в 23%

случаев отмечался семейный характер нарушений репродуктивной функции: у 17% достаточно четко прослеживалась тромботическая тенденция в двух и более поколениях, что может свидетельствовать об иммуногенетической склонности к гиперпродукции АФЛА.

У беременных 1-й группы патология сердечно-сосудистой системы отмечена у 24 (61,5%), а именно у 12 (30,7%) наблюдалась вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, у 3 (7,7%) – гипертоническая болезнь, у 11 (28,2%) – пороки сердца; нарушение жирового обмена – у 6 (15,3%), заболевания ЦНС (частые мигрени, переходящие в нарушение мозгового кровообращения) – у 8 (20,5%), поливалентная аллергия – у 14 (35,9%). Тогда как у женщин 2-й группы гипертоническая болезнь встречалась у 6 (18,2%), пороки сердца – у 4 (12,1%), ожирение – у 2 (6,1%).

Тот факт, что важную роль в повышенной продукции антител играют перенесенные инфекционные заболевания подтвержден результатами, полученными в ходе нашего исследования: в 1-й группе беременных была отмечена высокая частота хронических бактериальных и вирусных инфекций: хронический тонзиллит – у 26 (66,7%), хронический бронхит – у 8 (20,5%), пиелонефрит – у 13 (33,3%), герпетическая инфекция – у 12 (30,8%), тогда как у пациентов 2-й группы – у 3 (9,1%), 5 (15,1%), 6 (18,2%), 4 (12,1%) пациенток соответственно. На сегодняшний день доказано, что вирусная инфекция действует на сосудистый эндотелий, и, в частности, на смену ламинарной конфигурации фосфолипидных мембран клеток на гексональную, что, возможно, запускает выработку АФЛА. Параллельно идет избирательное воздействие на иммунную Т-клеточную систему и возникает вторичный иммунодефицит. Иммуные реакции могут вызывать повреждение тканей и запускать аутоиммунный процесс [1, 3, 6].

Среди гинекологической патологии наиболее частыми были: хронический аднексит – у 18 (46,2%) женщин 1-й группы и у 10 (30,3%) 2-й, хронический эндометрит – у 5 (12,8%) и 2 (6,1%), кольпит – у 12 (30,8%) и 5 (15,2%), нарушения менструального цикла – у 10 (25,6%) и 5 (15,2%) соответственно.

Анализ репродуктивного анамнеза обследованных женщин показал, что у пациенток 1-й группы достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще встречались такие осложнения, как ранние (20,5%) и поздние (35,9%) самопроизвольные аборты, преждевременные роды (20,5%), тогда как у пациенток 2-й группы эти осложнения регистрировались у 18,1%, 15,1%, 9,1% беременных соответственно. У 2 (5,1%) пациенток 1-й группы в анамнезе антенатальная гибель плода. В 87% случаев потери плода у обследованных пациенток 1-й группы были в сроке, превышающем 10 нед беременности, когда практически нивелируется влияние возможных нарушений в генетической программе развития, а также гормональных нарушений в репродуктивной системе женщины.

Течение настоящей беременности у женщин 1-й группы отличался целым рядом особенностей. Наиболее частым осложнением течения беременности была угроза прерывания

беременности – в первой половине у 32 (82,1%) и у 23 (58,9%) пациенток во второй половине, рвота – у 16 (41,0%) пациенток, во 2-й группе – у 14 (42,4%), 12 (36,4%), 11 (33,3%) женщин соответственно. Особенностью развития преэклампсии было ее раннее начало с 22–24 нед беременности, длительное течение, асимметрия артериального давления до 40 мм рт.ст., неэффективность общепринятой терапии. Преэклампсия легкой степени была в 48,7% беременных 1-й группы и у 75,7% 2-й группы, средней степени – у 35,9% и 21,2%, тяжелой – у 15,4% и 3,1% соответственно.

При изучении частоты встречаемости антител к мембранным фосфолипидам у беременных 1-й группы выявлено, что наиболее часто встречаются антитела к комплексу 3 фосфолипидов (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидиловой кислоты) класса IgG – у 37 (94,9%), класса IgM – у 16 (41,0%) женщин. В то время как АКЛА класса IgG были зарегистрированы у 17 (43,6%), а класса IgM – у 13 (33,3%). ВА наблюдался у 18 (46,1%) пациенток. Во 2-й группе в двух случаях регистрировался повышенный уровень АКЛА класса IgG. При физиологической беременности наблюдалась незначительная активация продукции IgM-антител к комплексу фосфолипидов во II триместре, которая снижалась в III триместре и оставалась на том же уровне до родов.

Для беременных 1-й группы характерны также значительно повышенные уровни АФЛА и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса IgG во II триместре ( $p < 0,05$ ) с тенденцией к увеличению показателей в III триместре. Так, средний уровень АФЛА IgG во II триместре был повышен в 12,1 раза; антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса IgG – в 7,4 раза. В III триместре средний уровень АФЛА IgG был в 11,7 раза выше по сравнению со средним уровнем контрольной группы и в 10,9 раза показателей 2-й группы, а средний уровень антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса IgG – в 7,6 раза превышал такой у беременных с физиологической беременностью.

Проведенный анализ показал, что концентрация исследуемых антител к фосфолипидам и к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го

класса, имели определенную зависимость от степени тяжести преэклампсии. Статистически значимое увеличение от легкой степени к средней ( $p < 0,05$ ) и от средней к тяжелой ( $p < 0,05$ ) проявляли уровни антител класса IgG  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса и IgG к комплексу фосфолипидов. Кроме того, при тяжелой преэклампсии наблюдались наиболее высокие уровни ( $p < 0,05$ ) антител класса IgM к комплексу фосфолипидов.

Полученные результаты совпадают с данными разных исследователей о том, что у женщин с преэклампсией наиболее выражена поликлональная активация продукции антител к мембранным фосфолипидам, а по частоте встречаемости преобладают антитела к фосфатидилсерину и фосфатидиловой кислоте [1, 4, 7]. Таким образом, можно утверждать, что наиболее прогностически значительными в развитии преэклампсии аутоиммунного генеза является АФЛА, особенно класса IgG.

Между уровнями показателей аутоиммунного процесса были обнаружены прямые корреляционные зависимости. Наиболее выразительные корреляции определены между показателями АФЛА разной специфичности и уровнем антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об аутоиммунном процессе, осложнением которого оказалась преэклампсия. Важно отметить наличие прямой корреляции между степенью тяжести преэклампсии и антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса IgG ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом преэклампсия может быть обусловлена наличием аутоиммунного процесса с повышенным титром АФЛА и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса. С целью своевременной профилактики и лечения осложнений беременности женщинам группы риска показано скрининговое обследование на наличие антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1-го класса и АФЛА на этапе подготовки к беременности или на ее ранних сроках.

## Роль антифосфоліпідних антитіл у розвитку преєклампсії

**С.О. Джеломанова, І.А. Данькина, К.С. Джеломанова**

У статті представлені дані про роль антифосфоліпідних антитіл у генезі розвитку преєклампсії. Розглянуті питання діагностичної цінності визначення різних типів антифосфоліпідних антитіл.

**Ключові слова:** преєклампсія, антифосфоліпідні антитіла, вагітність.

## Role of antiphospholipid antibodies in preeclampsia.

**S.A. Dzhelomanova, I.A. Dankina, E.S. Dzhelomanova**

The article presents data on the role of antiphospholipid antibodies in the pathogenesis of preeclampsia. questions of determining the diagnostic value of different types of antiphospholipid antibodies.

**Key words:** preeclampsia, antiphospholipid antibodies, and pregnancy.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антифосфолипидные антитела при осложненном течении беременности // И.В. Пономарева, Ж.А. Городничева, Л.В. Ванько, С.И. Ходова // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 13–15.
2. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии // А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Рус. мед. журн. Спец. выпуск. – 2006. – С. 211.
3. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Антитела к фосфолипидам и невынашивание // Вест. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 2000. – № 1. – С. 44–50.
4. Мартусевич Н.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома // Медицинские новости. – 2007. – № 2, т. 2. – С. 11–18.

5. Решетняк Т.М. Новые возможности в лечении антифосфолипидного синдрома // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2 (50). – С. 33.
6. Чернышов А.В., Андрейченко С.В., Талько В.В. Патогенетические механизмы развития антифосфолипидного синдрома // Иммунология та алергологія: наука і практика, 2011. – № 4. – С. 26–31.
7. Branch D.W., Adres G.M. Antiphospholipid antibodies and reproductive problems // Clin. Obstet. and Gynecol. – 2001. – Vol. 44, № 1. – P. 1.
8. Gets W., Branch W. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications // Clin. Obstet. and Gynecol. – 2001. – Vol. 44, № 1. – P. 2–10.

Статья поступила в редакцию 06.03.2014