



А.Ю. Щербаков, Чен Шуи, В.Ю. Щербаков

## РОЛЬ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В ГЕНЕЗЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, антифосфолипидный синдром, антитела, гликопротеины

Представлены данные о роли антифосфолипидного синдрома в генезе невынашивания беременности с исходом в неразвивающуюся беременность. Приведены результаты аутоиммунного обследования и обосновано его значение в прогнозировании неразвивающейся беременности.

Одной из главных проблем современного акушерства до настоящего времени остается невынашивание беременности. Среди всех случаев невынашивания на замершую беременность приходится до 30% [1,4,9]. Внутриутробная гибель плода может произойти на любом сроке беременности. В структуре мертворождений частота антенатальной гибели плода составляет около 60% [2,11]. На практике для обозначения внутриутробной гибели плода в ранние сроки пользуются термином "неразвивающаяся беременность", когда погибший внутриутробный плод остается в полости матки. Гибель плода на раннем сроке беременности часто проявляется кровомазаньем или кровотечением, в связи с чем женщина поступает в стационар с диагнозом угрожающий или начавшийся аборт.

Среди большого числа причин невынашивания беременности, аутоиммунные факторы, по мнению отечественных и зарубежных авторов, играют одну из ведущих ролей [9,10]. В клинике невынашивания беременности доказана роль антифосфолипидного синдрома (АФС) в патогенезе неразвивающихся беременностей, задержки внутриутробного развития плода, вплоть до антенатальной гибели плода во II и III триместрах [15,18]. По данным А.У. Drakeley (1998), в основе 30% потерь беременности во II триместре лежит нераспознанный АФС. Присутствие в крови антифосфолипидных антител - волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипиновых антител (АКЛ) в сочетании с данными анамнеза (два и более выкидыша) является диагностическим критерием АФС [19,21]. Исследования К.А. Granger и соавт. (1997) показали, что при выявлении у женщины одновременно АКЛ и ВА – прогноз в плане исхода беременности более неблагоприятный, чем при циркуляции только ВА. Без проведения лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 95% женщин, имеющих антитела к фосфолипидам [8,12,13]. Для реализации аутоиммунного процесса необходимо присутствие в организме не только антител к фосфолипидам, но и так называемых кофакторов [3,7,14]. Одним из таких кофакторов является  $\beta_2$ -гликопротеин1( $\beta_2$ -ГП1). В литературе имеются сведения, что присутствие в крови именно  $\alpha\beta_2$ -ГП1 зависимых антикардиолипиновых антител ассоциируется с развитием АФС, в то время, как при инфекционных заболеваниях образуются  $\alpha\beta_2$ -ГП1 не-

зависимые АКЛ, продукция которых редко приводит к тромботическим нарушениям, характерным для АФС [5,8,10,20]. Данные, касающиеся клинического значения  $\alpha\beta_2$ -ГП1 у пациентов с АФС и акушерской патологией, противоречивы. В ряде работ подчеркивается несомненная роль  $\alpha\beta_2$ -ГП1 при акушерской патологии в рамках АФС [15,16]. В других же работах значение  $\alpha\beta_2$ -ГП1 не столь очевидно [4,17].

Из вышеизложенного следует, что у женщин с неразвивающейся беременностью необходимо проводить исследование на АФА с ранних сроков беременности. При наличии отрицательных тестов на АКЛ и ВА показано обследование на  $\alpha\beta_2$ -ГП1.

Учитывая высокую частоту аутоиммунной патологии, несомненный интерес представляет изучение частоты АФС у женщин с неразвивающейся беременностью, что поможет оценить его роль в генезе этой патологии.

**Цель исследования** – уточнение значимости аутоиммунных процессов и связанных с ними гликопротеинов в патогенезе неразвивающейся беременности.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 67 женщин, поступивших на стационарное лечение по поводу угрозы прерывания беременности в сроке 8-22 недели гестации. 33 беременные, в анамнезе которых была неразвивающаяся беременность, составили I группу и 34 женщины, поступившие в стационар с уже замершей беременностью, вошли во II группу. Неразвивающаяся беременность диагностирована при ультразвуковом исследовании. Диагностическим критерием было отсутствие сердцебиения плода. Контрольную группу составили 15 практически здоровых беременных с физиологическим течением гестации и отсутствием АФА в крови. В изучаемых группах все женщины были сопоставимы по сроку беременности, возрасту, сопутствующей патологии, паритету. Разницы между исследуемыми группами по возрасту, социальному статусу и профессиональным вредностям не было. Беременные были обследованы с использованием всех основных методов, применяемых при аутоиммунной патологии.

Для оценки вероятности повторной внутриутробной гибели плода было произведено следующее обследование: скрининг возможных генетических нарушений для исключения хромосомных аномалий,



изучение состояния микробиоциноза мочевыводящих путей, изучение аутоиммунных процессов, комплексная оценка в плане вынашивания и доношивания беременности, учтены перенесенные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, аллергологический анамнез, склонность к тромбозам и тромбоцитопении.

В соответствии с поставленной целью беременные обследованы на наличие волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител и антител к  $\beta_2$ -ГП1. Определение волчаночного антикоагулянта проводили двукратно с интервалами 6-8 недель по методу Austen в модификации Л.З. Прудниковой и Т.В. Сайковской (1988). Значение показателя индекса коаляционного времени свертывания более 15% свидетельствовало о присутствии ВА.

Определение АКЛ проводили иммуноферментным методом, описанным E.N. Nagis и соавт., в модификации Е.Н. Александровой и соавт. (1995). Результаты выражали в единицах оптической плотности. Полученные показатели оптической плотности переводили в единицы концентрации GPL и MPL, используя калибровочную кривую. При этом 1 единица GPL соответствовала кардиолипінсвязывающей активности 1 мкг/мл IgG-АКЛ, а 1 единица MPL – 1 мкг/мл IgM-АКЛ, очищенного методом аффинной хроматографии.

Определение уровня  $\alpha\beta_2$ -ГП1 проводилось при помощи коммерческих наборов "ORGENTEC" (Германия) по методике фирмы. Результаты исследований выражены в относительных единицах плотности (И), измеряемой на спектрофотометре с длиной волны 450 нм.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета программ "Statistika" с вычислением и сравнением

средних величин цифровых данных. При сравнении двух однородных величин различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ соматического и акушерско-гинекологического статуса показал, что соматический анамнез был отягощен у большинства пациентов. На наличие венозных тромбозов, которые могут иметь непосредственное отношение к АФС, указала 31 (46,3%) пациентка, варикозная болезнь обнаружена у 17 (25,3%) пациенток, артериальная гипертензия – у 6 (8,9%), эндокринные заболевания – у 9 (13,4%). Кроме этого отмечен высокий процент инфекционных заболеваний – у 23 (34,3%) пациенток.

Данные гинекологического анамнеза у беременных основной группы показали, что наиболее частыми заболеваниями являлись: хроническое воспаление придатков матки – у 18 (26,9%) пациенток, заболевания шейки матки – у 14 (20,9%), миома матки – у 3 (4,5%) и дисфункция яичников – у 1 (1,5%) пациентки.

При оценке паритета отмечено, что у 34 (50,7%) женщин неразвивающаяся беременность была диагностирована во время данной гестации, у 29 (43,3%) – неразвивающаяся беременность отмечалась в анамнезе, при этом у 4 (6%) из 33 пациенток в анамнезе их было по 2.

Обследование пациенток основной группы проводилось с момента госпитализации и до выписки из стационара. ВА были обнаружены изолировано у 16% беременных I группы и у 11% II группы, АКЛ выявлены у 54% – I группы и у 61% – II группы,  $\alpha\beta_2$ -ГП1 имел место у 30% пациенток I группы и у 37% – во II группе (рис. 1).

Как видно из рис. 1,  $\alpha\beta_2$ -ГП1 встречаются в высо-

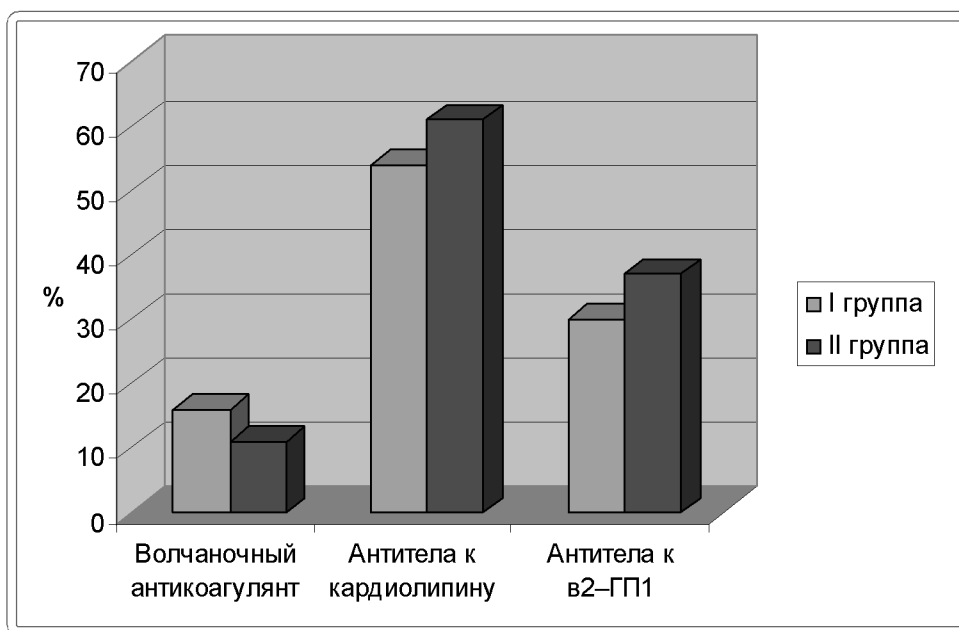


Рис. 1 Частота встречаемости антител к фосфолипидам в основной группе

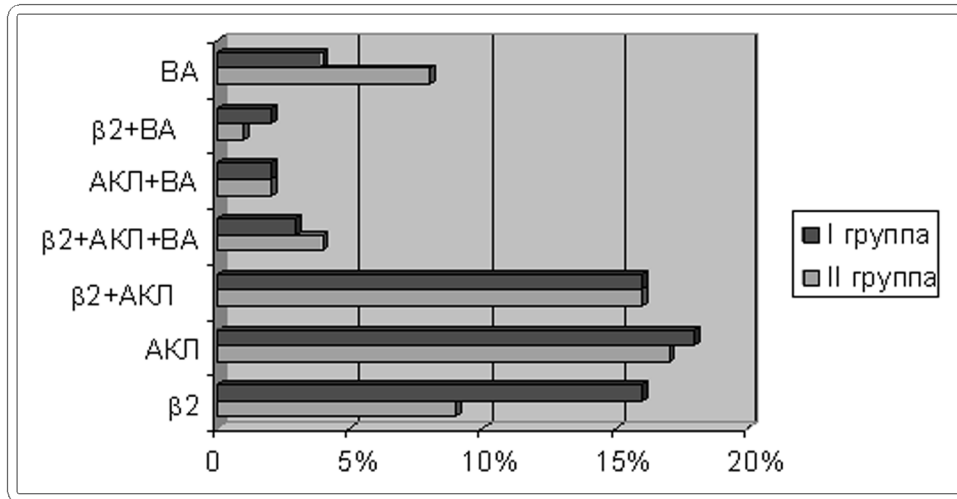


Рис. 2 Частота встречаемости различных сочетаний антител в основной группе

ком проценте в обеих группах, однако частота их ниже, чем АКЛ.

Результаты исследования показали, что  $\alpha\beta_2$ -ГП1 выявлены как в виде единственного лабораторного маркера у 9% пациенток основной группы, так и в сочетании с другими: АКЛ, ВА и с обеими (рис. 2).

Из данных рис.2 видно, что наиболее частым у пациенток основной группы было сочетание антител  $\beta_2$ -ГП1 и АКЛ.

Исследование концентрации аутоантител показало, что у беременных контрольной группы средний уровень IgG и IgM АКЛ в сыворотках составил соответственно  $6,5 \pm 0,6$  GPL и  $7,5 \pm 0,3$  MPL, а величина  $\beta_2$ -ГП1  $3,4 \pm 0,4$  И и  $1,9 \pm 0,74$  И, соответственно. В качестве верхней границы нормы были приняты концентрации, превышающие среднее значение данного показателя в контрольной группе, т.е. для IgG АКЛ – 20 GPL и для IgM АКЛ – 23 MPL. Сыворотки с большей концентрацией АКЛ рассматривались как позитивные, а сыворотки более низкой концентрации как негативные.

Патологического уровня АФА у беременных контрольной группы выявлено не было, хотя по данным литературы он встречается у 2-4% беременных с физиологическим течением гестации. Наличие достоверности установлено только для АКЛ (табл. 1).

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что в I группе отмечалась тенденция к увеличению уровня IgG АКЛ и  $\alpha\beta_2$ -ГП1, недостоверная в сравнении с контрольной группой. Во II группе повышение уровня антител достоверно по отношению как к контрольной группе, так и к I группе беременных, исключение составляет IgM  $\alpha\beta_2$ -ГП1, где не наблюдается достоверной разницы средних показателей.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что повышение уровней IgG и IgM к фосфолипидам мембран клеточных структур и связанных с ними гликопротеинов плазмы является негативным и может служить прогностическим критерием течения и исхода гестации у женщин с невынашиванием беременности. Пациентки с повышенным уровнем АФС должны быть отнесены к группе риска по неразвивающейся беременности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Коломійцева А.Г., Лук'янова І.С., Гребінченко Г.А. Пренатальне визначення фетоплацентарної недостатності у вагітних жінок із загибеллю плода в анамнезі // Здоров'я нація: здоров'я жінки та дитини (каталог). - 2008. - 147 с.
2. Шадлун Д.Р. Прогнозування та профілактика перинатальних втрат: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - К., 2002. - 36 с.

Таблиця 1

Показатели концентрации аутоантител у обследованных женщин

Группы обследованных	АКЛ		$\beta_2$ -ГП1	
	IgG АКЛ	IgM АКЛ	IgG $\beta_2$ -ГП1	IgM $\beta_2$ -ГП1
Контрольная группа (n=15)	$8,6 \pm 1,0$ GPL (1,1-18,4) GPL	$9,1 \pm 1,4$ MPL (3,5-18,2) MPL	$3,4 \pm 0,84$ И (0,8-7,14) И	$1,2 \pm 0,14$ И (0,1-2,34) И
I группа (n=33)	$20,1 \pm 1,1^{**}$ GPL (1,1-19,2) GPL	$21,4 \pm 1,3^{**}$ MPL (3,5-18,2) MPL	$8,8 \pm 0,95$ И (0,7-8,12) И	$2,3 \pm 0,12$ И (0,1-2,1) И
II группа (n=34)	$129,8 \pm 7,1^*$ GPL (0,9-165,3) GPL	$38,1 \pm 2,4^*$ MPL (2,7-35,6) MPL	$173,2 \pm 6,1^*$ И (1,9-167,2) И	$17,1 \pm 0,84$ И (0,1-15,94) И

\* -  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с I группой.



3. Harris E.N., Pirangeli S.S. Equivocal antiphospholipid syndrome // J. of Autoimmunity, 2000. - № 15. - P. 81-85.
4. Lee R.M., Emlen W. et al. Anti- $\beta_2$ -glycoprotein-1 antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome // Am. J. Gynecol., 1999. - V. 181. - № 9. - P. 642-648.
5. McNally T., Prudy G. et al. The use of an anti- $\beta_2$ -glycoprotein-1 assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis // Br. J. Haematol., 1995. - №91. - P. 471-473.
6. Керчелаева С.Б. Значение антител к  $\beta_2$ -ГП1 в развитии тромбоемболических осложнений во время беременности // Проблемы беременности. - 2004. - № 8. - С.3-6.
7. Пономарева И.В. Антифосфолипидные антитела при осложненном течении беременности // Акушерство и гинекология. - 2000. - №2. - С.9-11.
8. Сапина Т.Е., Мищенко А.Л. Клиническое значение раннего выявления антикоагулянта волчаночного типа в противотромботической терапии у беременных с потерями плода в анамнезе // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 2. - С.30-33.
9. Сидельникова В.М. Терапия аутоиммунных нарушений у пациенток с антифосфолипидным синдромом // Российский медицинский журнал. - 2003. - №1. - С.44-47.
10. Чайка В.К., Демина Т.Н. Антифосфолипидный синдром. - Донецк: Найд-Пресс, 2004 - 236 с.
11. Уланова Ю.Т. Проблемы носительства антифосфолипидных антител в перинатологии // Педиатрия. - 2003. - №3. - С.104-107.
12. Aron A.L., Gharavi A.E., Shoenfeld J. Mechanisms of action of anticardiolipin antibodies in the anticardiolipin syndrome // Int. Arch. Accogy. Immunol. - 1995. - Vol.106, №2. - P.8-12.
13. Пономарева Л.П., Ванько П.В., Бондарь О.Е. Риск для здоровья потомства при аутоиммунных состояниях у беременных женщин // Аллергология и иммунология. - 2001. - Том 2, №2. - С.123.
14. Cabral A., Cabiedes J., Alarson-Segovia D. Antibodies to phospholipid free beta 2-glycoprotein 1 in patients with primary anticardiolipin antibodies // J. Rheumatol., 1995. - № 22. - P.1994-1998.
15. Maejema M., Fujia T. et al.  $\beta_2$ - glycoprotein 1-depend anticardiolipin antibody in early recurrent spontaneous abortion // Hum Reprod. - 1997. - №12. - P.2140-2142.
16. Stern C., Chamley L. et al. Antibodies to beta 2-glycoprotein 1 are associatec with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage results of a prevalence study // Fertil. Steril. - 1998. - V.70, № 5. - P.38-943.
17. Rodney D., Franklin B.S. et al.  $\beta_2$ - glycoprotein 1 as a marker - antiphospholipid syndrom in women with recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril., 2000. - V.73, № 3. - P.531-535.
18. Kamashta M.A., Mackworth-Young C. Antiphospholipid (Hughes) syndrom / IBMJ. - 1997. - V.314. - P. 244.
19. Lockshin M. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies // Lupus. - 1998. - Vol.7, Suppl.2. - P.86-89.
20. Rote N.S., Vogt E. et al. The role of placental trophoblast in patophysiology of antiphospholipid antibody syndrome // Am.J.Reprod. Immunol. - V.39., №2. - P.125-136.
21. Granger K.A., Farguharson R.G. Obstetris outcome in antiphospholipid syndrome // Lupus. - 1997. - Vol.6, № 6, Suppl.2. - P.509-513.

Поступила 23.01.2008г.

А.Ю. Щербаков, Чен Шуї, В.Ю. Щербаков

#### **Роль аутоімунних процесів в генезі вагітності, що не розвивається**

Наведено дані про роль антифосфоліпідного синдрому в генезі невиношування вагітності з виходом у вагітність, яка не розвивається. Наведено результати аутоімунного обстеження та обґрунтовані його значення в прогнозуванні вагітності, що не розвивається.

**Ключові слова:** вагітність, що не розвивається, антифосфоліпідний синдром, глікопротеїни

A.Ju. Scherbakov, Cheng Shuyi, V.Ju. Scherbakov

#### **Importans of autoimmune processes for stagnant pregnancy genesis**

Data about antiphospholipid syndrom importans for stagnant pregnancy genesis leading to the stagnant pregnancy are given. The results of autoimmune examination are introduced and its importans for prognosis of stagnant pregnancy is taken up.

**Key words:** stagnant pregnancy, antiphospholipid syndrom, glycoproteins

#### **Сведения об авторах:**

**Щербаков А.Ю.**, д.мед.н., профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ХМАПО;

**Чен Шуи**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ХМАПО.

#### **Адрес для переписки:**

Щербаков Андрей Юрьевич, 61012, г. Харьков, ул. Полтавский шлях, д. 24а, кв. 9. Тел.: (057) 732-21-86