

УДК 618.177-089.888.11-097:616.36

Камінський В.В., Бойчук О.Г.

ВПЛИВ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ НА РЕЗУЛЬТАТИВНІСТЬ ПРОГРАМ ДРТ

Український державний інститут репродуктології НМАПО ім.П.Л.Шупика, Київ

Антифосфоліпідні антитіла (АФА) не тільки серологічний маркер, а й важливий патогенетичний чинник, що викликає розвиток основних клінічних проявів антифосфоліпідного синдрому (АФС). Мета дослідження. Встановлення ролі АФА в результативності допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) при функціональних порушеннях печінки. Матеріал та методи дослідження. Проведено визначення у сироватці крові рівня антифосфоліпідних антитіл методом імуноферментного аналізу у 50 жінок з гепатобіліарними порушеннями та 40 жінок без таких порушень, які готуються до програм ДРТ. Отримані результати та їх обговорення. Підвищений рівень АФА виявлено у 32,0 % жінок з безпліддям та захворюваннями печінки, які готуються до програм ДРТ, проти 15,0 % жінок без ознак порушень печінки ($p < 0,05$). У 10,0 % жінок підвищений рівень АФА сполучався з одним або кількома клінічними критеріями АФС. При успішному ДРТ підвищений рівень АФА мали лише 10,0 % жінок проти 37,5 % пацієнток при нерезультативному ДРТ ($p < 0,05$). У жодної жінки з підтвердженим АФС вагітність не настала. Висновки. Наявність діагностично значимих рівнів АФА суттєво впливає на ефективність ДРТ у жінок з гепатобіліарною патологією, підвищуючи абсолютний ризик до 0,94 проти 0,74. У жінок з гепатобіліарною патологією при підготовці до програм ДРТ важливо враховувати рівень АФА, що потребує подальшого удосконалення терапевтичного супроводу таких жінок.

Ключові слова: гепатобіліарна патологія, антифосфоліпідні антитіла, антифосфоліпідний синдром, безпліддя, допоміжні репродуктивні технології.

Робота є фрагментом НДР «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя» (№ державної реєстрації 0112U002362.

У останні роки підвищена увага приділяється антифосфоліпідному синдрому (АФС), який відносять до найактуальніших проблем сучасної медицини і розглядають як унікальну модель аутоімунної тромботичної васкулопатії. На сучасному етапі під 000АФС розуміють симптомокомплекс, що поєднує певні клінічні ознаки та лабораторні дані - наявність антифосфоліпідних антитіл (АФА) у поєднанні з артеріальними і венозними тромбозами, синдромом втрати плода та іншими акушерськими ускладненнями [1].

Доведено, що АФА не тільки серологічний маркер, а й важливий патогенетичний чинник, що викликає розвиток основних клінічних проявів АФС. Антифосфоліпідні антитіла мають здатність впливати на більшість процесів, що регулюють гемостаз, порушення яких призводить до гіперкоагуляції. Найчастішими і характерними проявами АФС є венозні або артеріальні тромбози та акушерська патологія. За сучасними уявленнями, основу АФС становить своєрідна васкулопатія, обумовлена незапальним та/або тромботичним ураженням судин і закінчується їх оклюзією [2, 3].

У рамках АФС описані патологія ЦНС, серцево-судинної системи, порушення функції нирок, печінки, ендокринних органів, шлунково-кишкового тракту [4].

Більшість пацієнтів з циркуляцією антифосфоліпідних антитіл (АФА) - це жінки фертильного віку, у яких АФС проявляється у вигляді екстрагенітальних тромбозів і акушерської патології, частота якої при АФС може досягати 80%. [5, 6].

Спектр АФА досить широкий, не для всіх з них визначена клінічна значимість. Провокувати синтез АФА можуть інфекції, медикаментозні впливи, аутоімунні та пухлинні захворювання, захворювання печінки, екологічні фактори [2, 3].

У жінок, що включаються в програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), підвищений ризик венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕ), що пов'язано зі старшим віком, високою поширеністю метаболічного синдрому, синдрому полікістозних яєчників і супутньою патологією. Ризик розвитку ВТЕ у таких жінок в 10 разів перевищує відповідний ризик у жінок репродуктивного віку, який складає 2-3 на 10000 осіб на рік [7, 8].

Мета дослідження

Встановлення ролі АФА в результативності ДРТ при функціональних порушеннях печінки

Матеріал та методи дослідження

Проведено визначення у сироватці периферичної венозної крові рівня АФА методом імуноферментного аналізу (ІФА) до мембранних фосфоліпідів (фосфатидилетаноламіну PE, фосфатидилсерину PS, кардіоліпіну CL) у 50 жінок з безпліддям гепатобіліарними порушеннями (основна група) та 40 жінок без таких порушень, які готуються до програм ДРТ (контрольна група).

Отримані результати та їх обговорення.

Підвищений рівень АФА (більше 10 GPL-U-ml для IgG та більше 10 MPL-U-ml для IgM) вияв-

лено у 6 (15,0 %) жінок контрольної групи, тоді як у жінок з захворюваннями печінки частка таких жінок була значно вищою цей показник досягав 16 (32,0 %), що свідчить про можливу аутоімунну агресію та високий ризик тромбоваскулярних порушень у жінок основної групи.

Частота виявлення АФА до певних антифосфоліпідів у жінок основної групи з підвищеним їх рівнем представлена на рис. 1, з даних якого видно, що найчастіше (у 90,0 %) зустрічались антикардіоліпінові антитіла IgG та/або IgM.

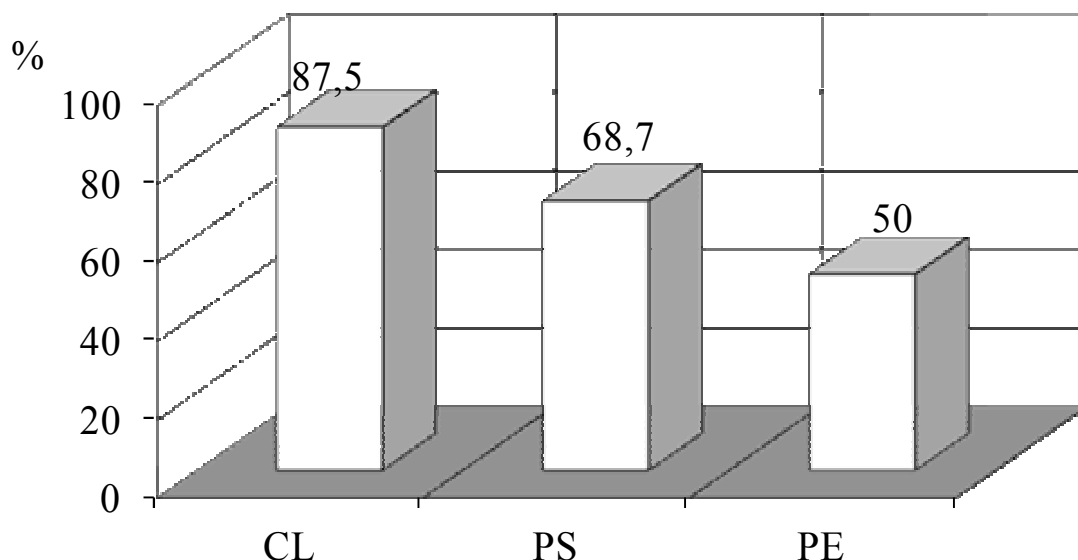


Рисунок 1. Частота зустрічання АФА до окремих фосфоліпідів у жінок з підвищеним їх рівнем при неплідді та патології гепатобілярної системи

Як показав аналіз анамнестичних даних у 5 (10,0 %) та 1 (2,5 %) жінки основної та контрольної груп підвищений рівень антифосфоліпідних антитіл сполучався з одним або кількома клінічними критеріями АФС (хоча б один випадок підтвердженого інструментально або морфологічно судинного тромбозу, втрата морфологічно нормального плода після 10 тижнів вагітності, передчасні пологи до 34 тижнів вагітності внаслідок прееклампсії або вираженої плацентарної недостатності, 3 і більше послідовних випадки спонтанних абортів до 10 тижнів вагітності при відсутності анатомічних аномалій матки, хромосомних порушень). У цих випадках діагноз АФС вважається підтвердженим, у останніх 11 (27,0 %) та 5 (12,5 %) жінок по групах не підтверджений клінічно рівень АФА позначають терміном «сумнівний АФС», однак показано [9, 10], що у цих випадках мова йде про так звані «кофакторнезалежні антифосфоліпідні антитіла», які все ж асоціюються з підвищеним ризиком характерних репродуктивних та акушерських ускладнень, вказують на певні імунорегуляційні порушення та ризик аутоімунних змін у майбутньому.

Подальше спостереження за жінками досліджуваних груп показало, що після проведення програм ДРТ вагітність настала у 10 (20,0 %) жінок 1-ї групи та 14 (35,0 %) обстежених 2-ї групи ($p < 0,05$).

З даних рисунку 2 видно, що у групі жінок з гепатобілярною патологією при успішному ДРТ лише одна жінка з 10 мала підвищений рівень АФА, що склало 10,0 % і було майже в 4 рази менше за частку таких пацієнток при нерезультативному проведенні ДРТ (37,5 %, $p < 0,05$). У групі жінок без патології печінки при успішному ДРТ відсоток жінок з АФА склав 7,1 % проти 19,2 % при неуспішному ДРТ, що менше у 2,7 рази ($p > 0,05$). У жодної жінки з підтвердженим АФС вагітність в результаті проведення ДРТ не настала.

Отже, наявність діагностично значимих рівнів АФА суттєво впливає на ефективність ДРТ у жінок з гепатобілярною патологією, підвищуючи абсолютний ризик до 0,94 проти 0,74 за відсутності АФА (табл. 1). При цьому відношення шансів неефективності ДРТ за наявності АФА у основній групі майже у 2 рази вище (5,4 проти 3,1 у контрольній групі).

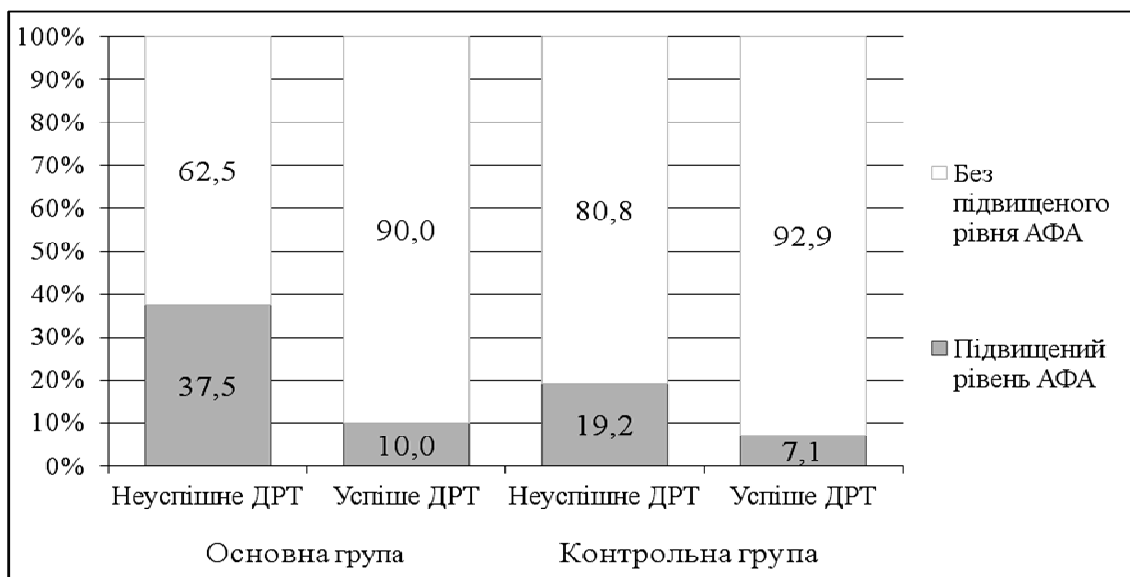


Рисунок 2. Частка жінок з підвищеним рівнем АФА в досліджуваних групах залежно від успішності ДРТ

Таблиця 1. Показники, що характеризують ризик неуспішності ДРТ залежно від наявності АФА

Показник	Основна група	Контрольна група
AP1 – абсолютний ризик при наявності АФА	0,94	0,83
AP2 – абсолютний ризик при відсутності АФА	0,74	0,62
BP – відносний ризик	1,28	1,35
ЗАР – зниження абсолютного ризику	0,20	0,22
ЗВР – зниження відносного ризику	0,28	0,35
ВШ – відношення шансів/ДІ – довірчий інтервал	5,40/1,5	3,10/1,6

Висновки

Підвищений рівень АФА виявлено у 32,0 % жінок із захворюваннями печінки, які готуються до програм ДРТ, проти 15,0 % жінок без ознак порушень печінки ($p < 0,05$), що свідчить про можливу аутоімунну агресію та високий ризик тромбоваскулярних порушень у цих жінок.

У 10,0 % жінок з захворюваннями печінки підвищений рівень антифосфоліпідних антитіл сполучався з одним або кількома клінічними критеріями АФС.

У групі жінок з гепатобіліарною патологією при успішному ДРТ лише 10,0 % жінок мали підвищений рівень АФА, що майже в 4 рази менше за частку таких пацієток при нерезультативному проведенні ДРТ (37,5 %, $p < 0,05$). У жодної жінки з підтвердженим АФС вагітність в результаті проведення ДРТ не настала.

Показано, що наявність діагностично значимих рівнів АФА суттєво впливає на ефективність ДРТ у жінок з гепатобіліарною патологією, підвищуючи абсолютний ризик до 0,94 проти 0,74 за відсутності АФА. При цьому відношення шансів неефективності ДРТ за наявності АФА при гепатобіліарних порушеннях у 2 рази вище, ніж за їх відсутності (5,4 проти 3,1).

Таким чином, у жінок з гепатобіліарною патологією при підготовці до програм ДРТ важливо враховувати рівень антифосфоліпідних антитіл, що потребує подальшого удосконален-

ня терапевтичного супроводу таких жінок.

Література

1. Клюквина Н.Г. Антифосфоліпідний синдром: клініка, діагностика, лічення / Н.Г. Клюквина // Лечащий врач. – 2005. - № 4. – С.26-29.
2. Макацарія А.Д. Патогенетическое значение антифосфоліпідних антител / А.Д. Макацарія, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Н.А. Макацарія, Е.В. Яшенина / Практическая медицина. – 2012. – № 5 (60). – С.9-20.
3. Волкова М.В. Антифосфоліпідные антитела: современные представления о патогенетическом действии и лабораторной диагностике / М.В. Волкова, Е.В. Кундер, И.И. Генералов, Д. Роггенбук // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т.14, №3. – С.6-15.
4. Насонов Е.Л. Антифосфоліпідний синдром. - Москва : Литтерра - 2004. - 424 с.
5. Alfirevic Z. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. A systematic review / Z. Alfirevic, D. Roberts [et al.] // Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol. – 2002. – Vol. 101, № 1. – P. 6-14.
6. Kovac M. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism / M. Kovac, G. Mitic [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 69, № 4. – P. 233-238.
7. Chan W.S. The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications / W.S. Chan, M.E. Dixon // Thromb Res. – 2008. – Vol. 121, № 6. – P. 713-26.
8. Nelson Sm. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies / Sm. Nelson // Thromb Res. – 2013. – Vol. 131, Suppl. 1. – P. 1-3.
9. Chernyshov V. Anti-idiotypic regulation of cofactor-independent antiphospholipid antibodies / V. Chernyshov, B. Dons'koi, M. Vodyanik // Central European Journal of Immunology. – 2011. – 36. – № 4. – P. 220-225.
10. Донської Б.В. Система антиідіотипових антитіл як фізіологічний механізм супресії продукції кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл / Б.В. Донської, В.П. Чернишов // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 71-77.

References

1. Kljukvina N.G. Antifosfolipidnyj sindrom: klinika, diagnostika, lechenie / N.G. Kljukvina // Lechashhij vrach. – 2005. - № 4. – S.26-29.
2. Makacarija A.D. Patogeneticheskoe znachenie antifosfolipidnyh antitel / A.D. Makacarija, V.O. Biczadze, D.H. Hizroeva, N.A. Makacarija, E.V. Jashenina / Prakticheskaja medicina. – 2012. – № 5 (60). – S.9-20.
3. Volkova M.V. Antifosfolipidnye antitela: sovremennye predstavlenija o patogeneticheskom dejstvii i laboratornoj diagnostike / M.V. Volkova, E.V. Kunder, I.I. Generalov, D. Roggenbuk // Vestnik VGMU. – 2015. – T.14, №3. – S.6-15.
4. Nasonov E.L. Antifosfolipidnyj sindrom. - Moskva : Litterra - 2004. - 424 s.
5. Alfrevic Z. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. A systematic review / Z. Alfrevic, D. Roberts [et al.] // Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol. — 2002. — Vol. 101, № 1. — R. 6-14.
6. Kovac M. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism / M. Kovac, G. Mitic [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. — 2010. — Vol. 69, № 4. — P. 233-238.
7. Chan W.S. The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications / W.S. Chan, M.E. Dixon // Thromb Res. — 2008. — Vol. 121, № 6. — R. 713-26.
8. Nelson Sm. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies / Sm. Nelson // Thromb Res. — 2013. — Vol. 131, Suppl. 1. — P. 1-3.
9. Chernyshov V. Anti-idiotypic regulation of cofactor-independent antiphospholipid antibodies / V. Chernyshov, B. Dons'koi, M. Vodyanik // Central European Journal of Immunology. — 2011. — № 4. — P. 220-225.
10. Dons'koj B.V. Sistema antiidiotipovih antitel jak fiziologichnij mehanizm supresii produkcii kofaktornezaleznhih antifosfolipidnih antitel / B.V. Dons'koj, V.P. Chernishov // Fiziol. zhurn. — 2006. — T. 52, № 1. — S. 71-77.

Реферат

ВЛИЯНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВРТ

Каминский В.В., Бойчук А.Г.

Ключевые слова: гепатобилиарная патология, антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии

Антифосфолипидные антитела (АФА) не только серологический маркер, но и важный патогенетический фактор, вызывающий развитие основных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (АФС). Цель исследования. Установление роли АФА в результативности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при функциональных нарушениях печени. Материал и методы исследования. Проведено определение в сыворотке крови уровня АФА методом иммуноферментного анализа у 50 женщин с гепатобилиарной системы и 40 женщин без таких нарушений, которые готовятся к программам ВРТ. Полученные результаты и их обсуждение. Повышенный уровень АФА обнаружен у 32,0% женщин с бесплодием и заболеваниями печени, которые готовятся к программам ВРТ, против 15,0% женщин без признаков нарушений печени ($p < 0,05$). У 10,0% женщин повышенный уровень АФА сочетался с одним или несколькими клиническими критериями АФС. При успешном ВРТ повышенный уровень АФА имели только 10,0% женщин против 37,5% пациенток при нерезультативности ВРТ ($p < 0,05$). Ни у одной женщины с подтвержденным АФС беременность не наступила. Выводы. Наличие диагностически значимых уровней АФА существенно влияет на эффективность ВРТ у женщин с гепатобилиарной патологией, повышая абсолютный риск до 0,94 против 0,74. У женщин с гепатобилиарной патологией при подготовке к программам ВРТ важно учитывать уровень АФА, что требует дальнейшего совершенствования терапевтического сопровождения таких женщин.

Summary

INFLUENCE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN WOMEN WITH PATHOLOGY OF HEPATOBILIARY SYSTEM ON ART PROGRAM

Kaminsky V.V., Boychuk A.G.

Key words: hepatobiliary pathology, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, infertility, assisted reproductive technologies

Antiphospholipid antibodies (APA) are not only serologic markers, but also an important pathogenic factor causing the development of the main clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS). Purpose of the study: to establish the role of APA in the effectiveness of assisted reproductive technology (ART) in functional disorders of the liver. Material and methods. We assessed blood serum APA by enzyme immunoassay in 50 women with hepatobiliary and 40 women without such disorders, who are preparing for ART programs. The results and discussion. Elevated levels of APA were found in 32.0% of women with infertility and liver disease, who were preparing for ART programs, against 15.0% of women with no evidence of hepatic impairment ($p < 0,05$). In 10.0% of women increased level of APA combined with one or more clinical criteria for APS. In cases of successful ART increased level of APA was established only in 10.0% of women versus 37.5% of patients with poor ART results ($p < 0,05$). None of the women with confirmed APS became pregnant. Conclusions. The presence of diagnostically significant APA levels impacts on the effectiveness of ART in women with hepatobiliary pathology, increasing the absolute risk of 0.94 against 0.74. It is important to take into account the level of APA when preparing women with hepatobiliary pathology for ART programs that requires further improvement of therapeutic support for these women.