

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 1

охраняется.

не предназначено для использования
в целях, отличных от научных.

**Течение беременности у женщин
с метаболическим синдромом
с учетом патогенетической роли
тромбофилии**

РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПОТЕРИ ПЛОДА

Селхаджиева М.С.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: в статье изложены материалы обследования беременных с синдромом потери плода в анамнезе, у которых проводился анализ циркулирующих антифосфолипидных антител. Дается научное обоснование необходимости противотромботической профилактики низкомолекулярными гепаринами.

Ключевые слова: тромбофилия, синдром потери плода, антифосфолипидный синдром, профилактика тромбозов, гестоз, осложненная беременность.

Антифосфолипидный синдром (АФС) является системным синдромом, в основе которого лежит образование антител к фосфолипидным детерминантам абсолютного большинства органов и тканей человека [3,14]. Абсолютное большинство осложнений беременности (привычное невынашивание, тяжелые формы гестозов, синдром задержки развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, неразвивающаяся беременность и антенатальная гибель плода, неудачи ЭКО, ранние преэмбрионические потери, артериальные и венозные тромбозы и др.) могут быть следствием циркуляции антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома [2,5,8,10,12,15,19,21]. При этом новые аспекты патогенеза хорошо известных осложнений беременности в свете представлений о роли антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома позволили кардинально изменить и существенно повысить эффективность профилактики и лечения этих осложнений [1,3,5,8,9,16].

Антифосфолипидный синдром на сегодняшний день рассматривается как приобретенный синдром иммунообусловленной тромбофилии [3,11,12]. Помимо этого в общей популяции достаточно широко распространены генетически (неиммунные) формы тромбофилии, эффекты которых зачастую синергичны с таковыми антифосфолипидных антител [17,18].

В случае наступления беременности врачи сталкиваются с рядом осложнений: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, переносенная беременность, развитие гестозов, вплоть до тяжелой формы эклампсии и гибели плода [1,10,15,17]. Достижения в области клинической иммунологии и гемостазиологии позволили с принципиально новых позиций взглянуть на патогенез гестационных осложнений и разработать принципы профилактики с учетом их патогенетической обоснованности [4,7,12,19,20].

Принимая во внимание тот факт, что АФС часто сочетается с тромбофилическими осложнениями, а также роль тромбофилии в акушерской патологии, следует сказать, что женщины с циркулирующей антифосфолипидных антител (АФА) входят в группу высокого риска по развитию разнообразной акушерской патологии [1,9,12,21].

В наше исследование включены пациентки с антенатальной гибелью плода, все случаи синдрома потери (СПП) плода были разделены на три группы: В I группе обследованы небеременные женщины с синдромом потери плода в анамнезе (45 случаев) – проспективная группа; во II группе рассмотрены случаи прерывания беременности в сроках до 10 недель беременности (40 случаев); в III группу вошли случаи прерывания беременности на сроке от 10 до 22 недель (35 случаев). Подобное деление по срокам, в которых произошла антенатальная гибель плода, способствовало показательному отражению динамики преобладания какой-либо тромбофилической тенденции в той или иной группе. Так, выявлено, что циркуляция АФА наиболее часто встречается в I группе – 72,7% случаев, во II группе данная патология встречается в 35,29% случаев, а в III группе – в 12%. В ранее проводившихся исследованиях, и отечественных, и зарубежных, о роли тромбофилии в структуре причин синдрома потери плода многократно отмечалось, что АФС в большей степени характерен для пациенток с самопроизвольными абортами ранних сроков, в меньшей степени – для поздних выкидышей [5,10,18]. Многие

исследователи проблемы привычного невынашивания притерялись мнению, что АФС не может быть причиной акушерской патологии при доношенной беременности, так как тяжесть и многокомпонентность воздействия его не только на свертывающую систему крови, но и на весь организм беременной столь велика, что исключает возможность развития беременности до 37 недель и более [8,17]. В нашем исследовании, благодаря самым современным и достоверным методам диагностики, включающим не только исследование уровня АФА, но и уровень антител к кофакторам фосфолипидов, мы доказали, что АФС выявлен в большем проценте случаев у пациенток с СПП в анамнезе.

Одним из наиболее важных результатов нашего исследования является обнаруженная высокая частота мультигенных форм тромбофилии у обследованных пациенток. При этом характерной особенностью мультигенных форм тромбофилии явилась высокая частота полиморфизмов различных генов тромбофилической направленности. В последнее время многими учеными, занимающимися проблемами свертывающей системы крови, высказывается мнение, что тромбофилические осложнения являются следствием реализации не одного, а нескольких нарушений тромбофилического характера [4,11,21]. Степень тромбогенности различных полиморфизмов неодинакова, поэтому тромбофилические патологии являются следствием синергических эффектов мутаций и/или полиморфизмов.

Противотромботическая терапия проводилась пациенткам I группы под контролем уровня D-димера, что позволило осуществлять динамический контроль проводимой противотромботической терапии и коррекцию дозы вводимых препаратов. Применялся препарат группы НМГ – Фраксипарин.

Диапазон доз Фраксипарина, применяемых при лечении наших пациенток, находился от 5700 МЕд (0,6 мл) в одной инъекции до 15200 МЕд (1 мл + 0,6 мл Фраксипарина).

В 44 случаях (96,77%) беременность закончилась рождением живых детей. Средняя масса новорожденных составила 3490+225 г с индивидуальными колебаниями от 1800 до 5200 г. Рост новорожденных колебался от 34 до 57 см и в среднем составил 50,5+1,1 см. Оценка новорожденных по шкале Апгар в трех случаях (6,67%) составила 5-7 баллов, в 41 остальных (91,1%) – 7-8 баллов. В одном случае у пациентки произошла антенатальная гибель плода.

В связи с нарушением маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока II-III степени 2 (6,45%) беременные были родоразрешены преждевременно путем операции кесарево сечение в экстренном порядке. У обеих пациенток при обследовании был выявлен антифосфолипидно-кофакторный синдром в сочетании с мультигенной тромбофилией. Оба недоношенных ребенка, родившихся в 34 и 36 нед. беременности живы, растут и развиваются нормально.

Таким образом, выявление антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе имеет важное диагностическое и прогностическое значение, поскольку позволяет провести в последующие беременности высокоэффективную патогенетическую профилактику повторных репродуктивных потерь.

Патогенетически обусловленное применение антикоагулянтной терапии, начиная с фертильного цикла, а также в течение всей беременности, позволило в 90,32% случаев предотвратить повторные репродуктивные потери и развитие ассоциированных с тромбофилией патологий как во время беременности и родов, так и в послеродовом периоде.

Литература:

1. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Дисс. ... докт. мед. наук. М. 2004; 271 с.
2. Громыко Г.Л. Роль антифосфолипидного синдрома в развитии акушерских осложнений. Проблемы репродукции. 1997; 4: 13-18.
3. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром М. 2000; 373 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
5. Матвеева Т.Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией. Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2002; 131 с.
6. Сухих Г.Л., Пономарева И.В., Городничева Ж.А., Ванько Л.В. Спектр антифосфолипидных антител у беременных с гестозом. Акушерство и гинекология. 1998; 5: 22-26.
7. Amergual O., Atsumi T., Khamashta M.A., Tinohones F., Hughes G.R.V. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in antiphospholipid syndrome. Br. J. Rheumatol. 1997; 36: 964-968.
8. Backos M., Rai R., Baxter N., Chilcott I.T., Cohen H., Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low-dose aspirin and heparin. Br. Obstet Gynaecol. 1999; 106: 102-7.
9. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians (8th Edition). Chest. 2008; 133: 844-886.
10. Botet F., Romera G., Montagut P., Figueras J., Carmona J., Balasch J. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. J. Perinat. Med. 1997; 25: 192-196.
11. Cowchock S. Antibodies and pregnancy loss. The New Eng. Journal of Medicine. July 17, 1997; 197-198.
12. de Laat B., Mertens K., de Groot Ph. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies -from clinical association to pathologic mechanism nature clinical practice / B. de Laat, K. Mertens, Ph. de Groot. Rheumatology. 2008; 4 (4): 192-199.
13. Empson M., Lassere M., Craig J.C., Scott J.R. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. Obstet. Gynecol. 2002; 99:135-44.
14. Farquharson R.G., Quenby S., Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Obstet. Gynecol. 2002; 100: 408-13.
15. Gandra M.J., Fraga M., Saraiva J.P., Andrade J. Anticardiolipin antibodies and high risk pregnancy. 16th Congress on thromb and haemost. Porto. 2000; abstr. p. 160.
16. Genievskaya M., Makatsaria A. Low molecular weight heparin (Frixiparine) as long-term single agent therapy in pregnant with

- antiphospholipid syndrome. 16th Congress on thrombosis and haemostasis. Porto. 2000, abstr. p. 161.
17. Granger K.A., Farquharson R.G., Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1997; 6: 509-513.
18. Honig A. Pregnancy-triggered antiphospholipid syndrome in a patient with multiple late miscarriages / A. Honig et al. *Hum. Reprod*. 2010; 25 (11): 2753-2754.
19. Levy R.A., Avvad E., Olivera J., Porto L.C. Placental pathology in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1998; 7 (2): 81-85.
20. Lyden T.W., Vogt E., Ng A.K., Johnson P.M., Rote N.S. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *Reprod Immunol*. 1992; 22: 1-14.
21. Zeev Blumenfeld, Benjamin Brenner. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertility and sterility*. Nov. 1999; 72 (5): 765-774.

References:

- Bicadze V.O. Patogenez, principy diagnostiki i profilaktiki oslozhenij beremennosti, obuslovlennyh trombofiliej. *Diss. ...dokt. med. nauk*. M. 2004; 271 s.
- Gromyko G.L. Rol' antifosfolipidnogo sindroma v razvitii akusherskih oslozhenij. *Problemy reprodukcii*. 1997; 4: 13-18.
- Makacarija A.D. Antifosfolipidnyj sindrom M. 2000; 373 s.
- Makacarija A.D., Bicadze V.O. Trombofilii i protivotromboticheskaia terapija v akusherskoj praktike. M. 2003; 904 s.
- Matveeva T.E. Voprosy patogeneza i profilaktiki sindroma poteri ploda u beremennyh s trombofiliej. *Diss. ...kand. med. nauk*. M. 2002; 131 s.
- Suhij G.L., Ponomareva I.V., Gorodnicheva Zh.A., Van'ko L.V. Spekr antifosfolipidnyh antitel u beremennyh s gestozom. *Akusherstvo i ginekologija*. 1998; 5: 22-26.
- Amegual O., Atsumi T., Khamashta M.A., Tinohones F., Hughes G.R.V. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in antiphospholipid syndrome. *Br. J. Rheumatol*. 1997; 36: 964-968.
- Backos M., Rai R., Baxter N., Chilcott I.T., Cohen H., Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low-dose aspirin and heparin. *Br. Obstet Gynaecol*. 1999; 106: 102-7.
- Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J. *Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians (8th Edition)*. Chest. 2008; 133: 844-886.
- Botet F., Romera G., Montagut P., Figueras J., Carmona J., Balasch J. Neonatal outcome in women treated for the antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J. Perinat. Med*. 1997; 25: 192-196.
- Cowchock S. Antibodies and pregnancy loss. *The New Eng. Journal of Medicine*. July 17, 1997; 197-198.
- de Laat B., Mertens K., de Groot Ph. Mechanisms of disease: antiphospholipid antibodies -from clinical association to pathologic mechanism nature clinical practice / B. de Laat, K. Mertens, Ph. de Groot. *Rheumatology*. 2008; 4 (4): 192-199.
- Empson M., Lassere M., Craig J.C., Scott J.R. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet. Gynecol*. 2002; 99:135-44.
- Farquharson R.G., Quenby S., Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet. Gynecol*. 2002; 100: 408-13.
- Gandra M.J., Fraga M., Saraiva J.P., Andrade J. Anticardiolipin antibodies and high risk pregnancy. 16th Congress on thromb and haemost. Porto. 2000; abstr. p. 160.
- Genievskaya M., Makatsaria A. Low molecular weight heparin (Fraxiparine) as long-term single agent therapy in pregnant with antiphospholipid syndrome. 16th Congress on thrombosis and haemostasis. Porto. 2000, abstr. p. 161.
- Granger K.A., Farquharson R.G., Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1997; 6: 509-513.
- Honig A. Pregnancy-triggered antiphospholipid syndrome in a patient with multiple late miscarriages / A. Honig et al. *Hum. Reprod*. 2010; 25 (11): 2753-2754.
- Levy R.A., Avvad E., Olivera J., Porto L.C. Placental pathology in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1998; 7 (2): 81-85.
- Lyden T.W., Vogt E., Ng A.K., Johnson P.M., Rote N.S. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast. *Reprod Immunol*. 1992; 22: 1-14.
- Zeev Blumenfeld, Benjamin Brenner. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertility and sterility*. Nov. 1999; 72 (5): 765-774.

THE ROLE OF CIRCULATING ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN THE FETAL LOSS SYNDROME DEVELOPMENT

Selkhadzhieva M.S.

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: the article describes the examination data of pregnant women with fetal loss syndrome in anamnesis which were analyzed for the circulated antiphospholipid antibodies. Reviewed approaches to prevention of obstetric complication and antithrombotic prophylaxis with LMWH.

Key words: thrombophilia, fetal loss syndrome, antiphospholipid syndrome, thrombosis prevention, preeclampsia, complicated pregnancy.