

ОБЗОРЫ

УДК 618.39-021.3-07

**АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ
КАК ПРИЧИНА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ****Амриева Д.Х., Ольмесова А.Р., Склярова С.А., Петров Ю.А.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: jonabassa2@mail.ru*

Невынашивание беременности является одной из актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, которая не имеет тенденции к снижению. В данной статье рассмотрены репродуктивные потери вследствие нарушения аутоиммунных процессов. Среди многочисленных причин, способствующих развитию патологии аутоиммунных процессов у беременной женщины, как наиболее значимая представлен антифосфолипидный синдром. В акушерско-гинекологической практике интерес к АФС сохраняется в течение 45 лет. К проблемам репродуктивной функции у женщин, ассоциированным с наличием антифосфолипидных антител в крови, относят привычное невынашивание, плацентарную недостаточность, гестоз, ВЗР. Изучены причины возникновения, механизмы развития, клинические проявления со стороны различных систем организма женщины и все возможные осложнения, играющие большую роль в возникновении ранних и поздних самопроизвольных аборт и преждевременных родов, а также наиболее современные и значимые методы лабораторной диагностики, которые позволяют выявить первые признаки данной патологии для своевременной адекватной терапии, основные принципы которой представлены в статье. В целях своевременной профилактики потери плода у женщин с выявленным антифосфолипидным синдромом изложена правильная тактика ведения беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром, гестация, прегравидарная подготовка, тромбообразование

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AS A CAUSE OF MISCARRIAGE**Amrieva D.Kh., Olmesova A.R., Sklyarova S.A., Petrov Yu.A.***Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: jonabassa2@mail.ru*

Miscarriage is one of the actual problem in obstetrics and gynecology, which has no tendency to decrease. This article deals with reproductive losses, as a consequence of violations of autoimmune processes. Among the many reasons that contribute to the development of pathology of autoimmune processes in a pregnant woman, as the most significant is represented by antiphospholipid syndrome. In obstetric-gynecological practice, interest in APS has been maintained for 45 years. The problems of reproductive function in women associated with the presence of antiphospholipid antibodies in the blood include habitual miscarriage, placental insufficiency, preeclampsia, and TCD. Article is reviewed the causes, mechanisms of development, clinical manifestations from various systems of the body and all possible complications that play an important role in the occurrence of early and late spontaneous abortions and preterm birth, as well as the most modern and significant diagnostic methods that allow to identify the first signs of this disease, for timely adequate therapy, the basic principles of which are presented in the article. In order to timely prevent fetal loss in women with identified antiphospholipid syndrome, the correct tactics of pregnancy administration is described.

Keywords: noncarrying of pregnancy, autoimmune diseases, antiphospholipid's syndrome, gestation, pregravid preparation, thrombosis

Невынашивание беременности (НБ) – это одна из основных проблем акушерства и гинекологии в наше время [1]. Даже благодаря большому количеству высокоэффективных методов диагностики и лечения, разработанных в последнее время, не удаётся снизить процент этой патологии, которая набирает более 25%. Среди большого разнообразия причин возникновения невынашивания беременности самой частой является нарушение иммунологических процессов. Возможны аллоиммунные и аутоиммунные процессы, которые играют огромную роль в патогенезе НБ [2]. Среди аутоиммунных процессов на первое место выходит антифосфолипидный синдром, который диагностируется у 27–42%

женщин с данной патологией, учитывая, что без необходимого вмешательства потеря эмбриона или плода встречается у 90–95% пациенток, имеющих аутоантитела к фосфолипидам [3, 4].

Цель исследования: проанализировать литературу по современным нюансам невынашивания беременности при антифосфолипидном синдроме.

Начало изучения антител к фосфолипидам лежит ещё в XX в., когда А. Вессарман разрабатывал лабораторный метод изучения сифилиса. Именно тогда он установил, что антигеном является фосфолипид (ФЛ), который в дальнейшем был назван кардиолипином. G. Hughes вместе со своими соавторами в 1986 г. высказали мнение

о существовании антикардиолипинового синдрома. В процессе изучения они доказали, что данную патологию вызывают антитела к различным фосфолипидам, в связи с чем и был введён термин – антифосфолипидный синдром (АФС) [5].

АФС может быть как первичной самостоятельной болезнью, так и вторичным на фоне системных васкулитов и других болезней, имеющих аутоиммунный генез. Помимо этого, возможно развитие АФС после перенесенных инфекций, на фоне онкологических заболеваний и вследствие применения лекарственных препаратов. Клинические и лабораторные признаки при первичном и вторичном АФС идентичны, в связи с чем многие клиницисты не разделяют эти два варианта. Однако при постановке диагноза необходимо указать наличие сопутствующего заболевания.

Аутоиммунный процесс связан с участием фосфолипидов в запуске антикоагулянтных процессов. ФЛ, входящие в состав клеточных мембран, делятся на глицерофосфолипиды, являющиеся основным компонентом и сфингофосфолипиды, большая часть которых локализована в клеточной мембране нервных клеток. [6]. Фосфатидилхолин и фосфотидилэтаноламин относятся к нейтральным ФЛ, а фосфотидилсерин и фосфатидилинозитол являются анионными ФЛ.

Антитела к различным подклассам ФЛ являются гетерогенными иммуноглобулинами, преимущественно – IgA, IgG и IgM, которые в свою очередь подразделяются на антитела, направленные против нейтральных фосфолипидов, направленные против анионных фосфолипидов (АФА), антитела против кардиолипинов, а также антитела против волчаночного коагулянта [7].

Патогенез АФС проявляется нарушением процессов фибринолиза и фибринообразования. На этом фоне формируется дефект имплантации, а также глубина децидуальной инвазии снижается. Последние исследования показали, что взаимодействие АФА с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом приводит к ингибированию межклеточного взаимодействия клеток трофобласта. Так же циркулирующие в крови матери АФА проникают в кровоток плода, где оказывают негативное воздействие на плод. Данный процесс развивается уже после 15 недели беременности. На фоне АФС происходит снижение активности аннексина V, через блокировку его транспорта на мембрану трофобласта, а также путём его удаления с трофобласта с последующим протеолизом [8].

Исходя из этого мы видим, что повреждающее действие осуществляется множе-

ственными путями. По мере увеличения срока беременности повышается риск развития тромбообразования в сосудах плаценты, поэтому прерывание беременности возможно на различных сроках [9].

На фоне АФС возможно поражение различных систем организма [10, 11]:

- поражение нервной системы проявляется в виде мигрени, хореи, инсультов;

- сердечно-сосудистая система: атеросклероз, инфаркт, кардиомиопатии;

- мочевыделительная система: почечная недостаточность, тромбоз почечных сосудов, стеноз почечных артерий, гломерулярный тромбоз;

- кожные проявления: некротизирующая пурпура, гангрена пальцев, акроцианоз и т.д.

Также возможно сочетание нескольких клинических форм в разной степени тяжести, вплоть до полиорганной недостаточности из-за повышения уровня АФА. Во время беременности в первую очередь идёт повреждение маточно-плацентарных сосудов, лишь потом повреждаются ворсины плаценты. Повреждение идёт по типу фибриноидного некроза или незавершенной конверсии сосудов, при которой мышечные и соединительнотканые компоненты не выходят за пределы стенок сосудов, при этом сосуды напоминают сосуды поздней лютеиновой фазы.

Вторичное повреждение ворсин возможно в виде инфарктов, гиповаскуляции или аваскуляции. Из-за нарушений свёртывающей системы крови наблюдаются тромбозы спиральных сосудов, сосудов плода и хориона, чрезмерное отложение фибрина на трофобласте [6, 12].

В связи со всеми перечисленными выше нарушениями в акушерстве наблюдаются осложнения различной степени. Наиболее часто среди них встречается невынашивание беременности на различных сроках. Нередким осложнением является появление гестозов. Гестоз бывает как легкой формы, так и крайне тяжелой, с развитием преэклампсии, с последующим появлением судорог (эклампсии) и HELLP-синдрома. В связи с нарушением васкуляризации происходит отслойка плаценты, изначально расположенной нормально. Также возможно развитие синдрома внутриутробной задержки развития плода. После достижения беременности срока 22 недели повышается риск возникновения преждевременных родов.

Самым специфическим маркером антифосфолипидного синдрома является потеря плода на различных сроках. У многих пациенток выкидыши являются единственным симптомом, причём с каждым самопроизвольным выкидышем риск репродуктив-

ных потерь растёт в 2 раза [7]. Поэтому необходимо при диагностике учитывать анамнез пациенток. В анамнезе необходимо обратить внимание на такие случаи, как несколько самопроизвольных аборт на 10 неделе и более, мертворождение плода, гибель новорожденного, гестоз, недостаточность плаценты, тромбоз у пациенток младше 45 лет, различные патологии органов и систем [13–15].

Следующим этапом диагностического поиска служат лабораторные исследования. Необходимо определить наличие различных антител (АТ) в крови пациента: антикардиолипиновые антитела класса IgM, АТ класса IgM к кофакторам (протромбин, протеин С, протеин S) и к фосфолипидам (фосфадитилхолин, фосфадитилэтаноламин), а также определение волчаночного антикоагулянта в крови. В норме у здоровой женщины не должны присутствовать данные АТ. Определение антикардиолипиновых АТ и/или волчаночного антикоагулянта несколько раз при исследованиях с интервалом 6–8 нед является предварительным диагностическим критерием наличия АФС [16–18].

Дифференциальную диагностику АФС необходимо проводить с различными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани. Особое значение имеет дифференцировка АФС с системными васкулитами. Похожие клинические признаки также дают наследственные тромбофилии (мутации гена протромбина, тромбоцитарных рецепторов) и аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.

Основные принципы терапии АФС:

- устранение выявленной причины развития АФС;
- начать терапию до начала гестации или в ранние сроки беременности на фоне полного контроля наличия АФА в крови;
- противотромботическая терапия, которая подбирается индивидуально для каждой пациентки;
- длительное лечение под контролем показателей коагулограммы.

В лечении аутоиммунных заболеваний высокую эффективность выявляют при в/в введении IV иммуноглобулинов (Ig). Среди механизмов, благодаря которым Ig человека повышает уровень живорождения плода выделяют – увеличение активности Т-супрессоров, увеличение образования В-клетками аутоантител, снижение у НК-клеток активности киллеров.

Введение иммуностимуляторов проводится во время лечения иммуносупрессорами: иммуноглобулин по 25 мл через день на ранних сроках беременности, на 23 неделе

гестации и перед самими родами, вагинально или ректально вводят интерферон альфа-2 в дозе 1000 МЕ/сут [19].

При аутоиммунных заболеваниях для лечения применяют глюкокортикоиды. Вводят преднизолон 5 мг в сутки или метилпреднизолон 4 мг в сутки. Терапия начинается со 2 дня овуляции и проводится в течение всего срока беременности до 15 суток послеродового периода, затем постепенно снижается доза препарата и отменяется [20].

Введение антиагрегантов для устранения гемостазиологических нарушений (гиперактивация тромбоцитов): дипиридамола по 75–150 мг в сутки за 1 ч до еды, пентоксифиллин по 10–20 мг в сутки во время еды, ацетилсалициловая кислота по 80–100 мг в сутки (до 34 недели) [21].

При наличии гиперкоагуляции, которая связана с увеличением в крови продуктов разрушения фибрина, назначают антикоагулянты. Дозировка подбирается индивидуально для каждой беременной женщины [22].

При комплексной терапии НБ показано введение интралипида – препарат животного и растительного происхождения, в состав которого входят полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды. Благодаря проведенным исследованиям выявлено, что интралипид способен изменять функциональную активность иммунной системы, а именно супрессию НК-цитотоксичности и выработку провоспалительных цитокинов. Интралипид показал высокую эффективность наравне с человеческим иммуноглобулином в супрессии НК-цитотоксичности. При лечении интралипидом частота развития беременности составляет 52%, из всех беременностей 9% самопроизвольных аборты, 91% приходится на рождение нормального плода.

У женщин с выявленным АФС важное значение имеет правильная тактика ведения беременности:

- аутоиммунные процессы, возникающие в организме беременной, подлежат тщательному контролю, за уровнем в крови антител, а также необходимо следить за состоянием свёртывающей системы крови для назначения адекватной терапии;
- в целях предупреждения тромбоцитопении при назначении антикоагулянтов ежедневно в течение трех недель производят учёт уровня тромбоцитов в ОАК;
- в течение беременности проводят оценку темпа развития плода для которой используют ультразвуковую фетометрию;
- в биохимическом АК с 14 недели определяем уровень креатина, мочевины,

печеночных ферментов АЛТ, АСТ для выявления нарушения функций печени и почек;

- для определения эффективности назначенного лечения, а также раннего выявления плацентарной недостаточности проводится УЗИ в доплеровском режиме;
- в третьем триместре для определения срока и выбора способа родоразрешения проводят кардиотокографию. Перед родами и во время родов нужно проводить мониторинг коагулограммы;
- учитывая высокий риск развития тромбозомболических осложнений рекомендовано тщательное наблюдение за самочувствием родильниц;
- в послеродовом периоде на протяжении двух недель продолжают приём глюкокортикоидных препаратов с постепенной отменой для предупреждения возможных осложнений.
- через трое суток после родоразрешения необходим контроль гемостазиограммы при наличии повышенной коагуляции проводят курс лечения низкомолекулярными гепаринами [23–25].

Выводы

Женщины, у которых были один или несколько самопроизвольных аборт или же преждевременные роды, должны быть обследованы до наступления следующей гестации, чтобы своевременно выявить причину прерывания беременности и устранить её, а также для предупреждения развития дальнейших осложнений. Основываясь на результатах недавних исследований, можно говорить, о том, что даже без лечения частота живорождения составляет 86%. Однако отказываться от лечения и прегравидарной подготовки нецелесообразно. При обнаружении причин, устранении нарушений вне беременности и контроля во время гестации частота живорождения ребёнка у пар с невынашиванием беременности составляет 95–97%.

Список литературы

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2010. 218 с.
2. Демидова, Е.М. Привычный выкидыш. (Патогенез, акушерская тактика): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2014. 42 с.
3. Калашникова Л.А. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes) 10 лет изучения в России // Клиническая медицина. 1998. № 2. С. 4–11.
4. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: «Литтера», 2004. 424 с.
5. Керчелова С.Б., Озимковская Е.П., Сластен О.П., Бурденко М.В., Тамразян А.А. Антифосфолипидный синдром в акушерстве // Акушерство. Патология беременности и родов. 2009. С. 57–61.
6. Чепанов С.В., Шляхтенко Т.Н., Зайнулина М.С., Миравши М.И., Соколов Д.И., Сельков С.А. Антитела к ан-

нексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. 2014. № 7. С. 29–32.

7. Рудакова Е.Б., Пилипенко М.А., Кривонос Е.В. Роль антифосфолипидного синдрома и врожденной гематогенной тромбофилии в структуре репродуктивных потерь // Омский научный вестник. 2009. № 1 (84). С. 32–37.

8. Guyatt G.H., Cook D.J., Jaeschke R., Pauker S.G. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008. V. 133. P. 123S–131S.

9. Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., Вотрина И.Р., Чебакова В.Ю. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. № 1 (72). С. 52–56.

10. Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром и генетические формы тромбофилии; их роль при основных формах акушерской патологии: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2004. 268 с.

11. Чайка В.К., Демина Т.Н. Антифосфолипидный синдром. Донецк: Норд-Пресс, 2014. 236 с.

12. Goncharova A.A., Kravchenko E.N. To the question of the causes of habitual loss of pregnancy. Modern directions of development of regional public health services: materials of the scientific practical conference dedicated to the 95th anniversary of the Omsk Regional Clinical Hospital. 2015. P. 439–441.

13. Байболова Ж.И. Антифосфолипидный синдром в акушерстве // Вестник хирургии Казахстана. 2014. № 4. С. 101–102.

14. Харкевич О.Н. Опыт подготовки к беременности пациенток с антифосфолипидным синдромом в РНПЦ «Мать и дитя» // Мед. панорама. 2010. № 4. С. 84–87.

15. Vojonosanit P. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions. American journal of reproductive immunology. 2013. Vol. 68. P. 41–45.

16. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Цеймах И.Я. Способ диагностики антифосфолипидного синдрома // Патент на изобретение № 2104550 от 10/2 2003. РФ.

17. Leber A1, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T-cells and their role in pregnancy. American journal of reproductive immunology. 2010. Vol. 64. P. 446–460. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00821.x.

18. Баркаган З.С., Момот А.П., Цывкина Л.П., Мамеев А.Н., Селиванов Е.В. Основы лабораторной диагностики «антифосфолипидного синдрома» // Проблемы гематологии. 2009. № 1. С. 13–21.

19. Петров Ю.А., Арндт И.Г., Купина А.Д., Березовская К.Е. Влияние фетофетального трансфузионного синдрома на развитие сердечно-сосудистой системы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 1. С. 155–160.

20. Насонов Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома // Терапевтический архив. 2003. № 5. С. 83–86.

21. Баркаган З.С. Очерки антиромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: «Ньюдиамед», 2000. 148 с.

22. Петров Ю.А. Семья и здоровье. М.: Медицинская книга, 2014. 312 с.

23. Антифосфолипидный синдром в акушерстве: современный взгляд и тактика ведения пациенток // МедВестник. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medvestnik.by/ru/diagnose/view/antifosfolipidnyj-sindrom-v-akusherstve-sovremennyy-vzglyad-i-taktika-vedeniya-patsientok-15403-2016> (дата обращения: 27.05.2019).

24. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Шмонин А.А., Соловьева Л.Н., Бондарева Е.А., Сельков С.А., Чепанов С.В., Тотолян А.А., Роггенбук Д. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациенток с тромбозами и привычным невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. 2018. № 20 (5). С. 753–762. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-753-762.

25. Беляева М.А., Бобров С.А., Лапин С.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 3. С. 118–123.