

Изучение экстрагенитальных проявлений и акушерского анамнеза у беременных с различным уровнем антифосфолипидных антител

Н. В. Уразова, С. П. Синицын, Н. К. Верейна, Д. Н. Гафурова, В. С. Чулков

Кафедра факультетской терапии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра акушерства и гинекологии №2, городской отдел патологии гемостаза.

Investigation the extragenital manifestations and obstetric history in pregnant women with different levels of antiphospholipid antibodies

N. V. Urasova, S. P. Sinizin, N. K. Vereina, D. N. Gafurova, V. S. Chulkov

Резюме

Антифосфолипидный синдром (АФС) как приобретенная тромбофилия является важной причиной тромботических событий различной локализации, включая и акушерско-гинекологическую сферу. При сомнительном или слабо-положительном уровне антифосфолипидных антител (АФА) для уточнения диагноза и выбора тактики ведения беременных, кроме тромботического и акушерско-гинекологического анамнеза, необходимо учитывать экстрагенитальные АФС-ассоциированные клинические проявления (сетчатое пелледо, мигрень и др.)

Целью нашего исследования явилось изучение структуры экстрагенитальных проявлений и акушерского анамнеза у беременных с подозрением на АФС в зависимости от наличия и титра АФА. Были изучены особенности клинических (экстрагенитальных и акушерских) проявлений у беременных с различным уровнем АФА. В результате проведенного исследования выявлено, что по частоте встречаемости АФС-ассоциированных клинических проявлений пациентки с низко-положительным уровнем АФА были сопоставимы с группой определенного АФС. В группах с АФА чаще встречалась комбинация АФС-ассоциированным клинических проявлений в сравнении с женщинами без АФА. В структуре репродуктивных потерь АФА-положительные пациентки чаще имели самопроизвольные аборт на сроках 10–27 недель, причем с наибольшей частотой — женщины с АФА в сомнительном титре, что требует оптимизации диагностической и лечебной тактики в этой группе пациенток.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, беременность.

Resume

Antiphospholipid syndrome (APS) as acquiring thrombophilia is important reason of thrombotic events of different localization including obstetric-gynecologic complications. To determine the formulation of diagnosis and choice the tactic of treatment in pregnant women it needs to take into account extragenital APS-associated clinical manifestations (livedo reticularis, migraine and etc.) apart from the study of thrombotic and obstetric-gynecologic history. The aim of this research was to study the structure of extragenital manifestations of obstetric-gynecologic history in pregnant women with different levels of antiphospholipid antibodies (APA). The type of this research: cross-sectional study. Pregnant women with low-positive level of APA has the same APS-associated clinical manifestations as women with determine APS. The combination of APS-associated clinical manifestations occurs in pregnant women with APA more often than in women without APA. In the structure of reproductive losses the APS-positive patients have often had spontaneous abortions in 10–27 weeks especially the women with doubtful levels of APA. It needs the optimization of diagnostic and treatment tactic in this patients.

Key words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, pregnancy.

Введение

Антифосфолипидный синдром, характеризующийся широким спектром тромботических проявлений различной локализации, представляет собой междисциплинарную проблему. У женщин дебют АФС часто происходит в период беременности, которая в этом случае выступает как мощный провоцирующий фактор аутоиммунной патологии. АФС является важной причиной тромботических осложнений и связанной с этим привычным невынашиванием беременности, синдромом задержки раз-

Н. В. Уразова — ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии, врач-консультант городского отдела патологии гемостаза;

С. П. Синицын — профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и эндокринологии, д. м. н.;

Н. К. Верейна — ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии, врач-консультант городского отдела патологии гемостаза, к. м. н.;

Д. Н. Гафурова — заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог МУЗ ГКБ № 8

В. С. Чулков — очный аспирант кафедры внутренних болезней и эндокринологии

вития плода, внутриутробной гибелью плода и другой акушерской патологией. Согласно данным литературы, частота встречаемости АФС среди пациенток с привычной потерей беременности составляет 27-42%, причем без проведения лечения гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90-95% женщин, имеющих АФА. [1, 2, 3, 4, 5] Требуется особая разработки и ведение женщин в послеродовом периоде, когда основная проблема вынашивания уже решена. Эти пациентки являются группой риска по тромботическим событиям других локализаций, таким образом, будут подлежать наблюдению и лечению у специалистов самого различного профиля.

В настоящее время особое внимание уделяется сомнительной форме АФС. Такие пациентки имеют клинические проявления АФС и низкие значения антител к кардиолипинам и/или отрицательный волчаночный антикоагулянт и/или антитела к другим классам АФА. [6]. Вопросы, связанные с определением клинического риска и тактики ведения женщин с сомнительной формой АФС, недостаточно изучены.

Тип исследования: описательное по типу поперечного среза (cross-sectional study).

Материал и методы исследования

Источниковой популяцией были беременные, направленные на гемостазиологическое обследование в городской отдел патологии гемостаза г. Челябинска с 2003 по 2006 годы. Показаниями для направления женщин на консультацию являлись: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, отягощенное течение настоящей беременности, тромботические события в анамнезе, отягощенная наследственность по ранним тромбозам (до 45 лет).

Критерии включения: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (выкидыши и/или мертворождения), тромбозы в анамнезе (венозные или артериальные), наследственная отягощенность по тромбозам (у кровных родственников тромбозы различным локализаций в возрасте до 45 лет), отягощенное течение настоящей беременности (угроза прерывания настоящей беременности, нарушение маточно-плацентарного кровотока, поздний гестоз). Включение в исследование проводилось при наличии хотя бы одного из перечисленных критериев и при согласии пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: СКВ и другие системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, ментальные расстройства, затрудняющие контакт, хронический алкоголизм и наркомания.

Использовались Саппоровские диагностические критерии АФС (1999 г.) [1]. Метод выборки — сплошной. После получения результатов лабораторного тестирования на наличие АФА пациентки были распределены на 3 группы. В 1 группу вошли 30 человек с АФА в стойко положительном титре (более 20 ЕД/мл) с интервалом более 8 недель. Во 2 группу включили 30 женщин с АФА в сомнительном титре (2-х кратно) или однократно положительные (при наличии повторных исследований). У 45 человек (3 группа) АФА указанных классов не обнаруживались. По возрасту статистически значимо группы не различались: 28,18±4,88 — в 1 группе, 28,55±5,29 — во 2 группе и 28,52±4,44 года — в 3 группе.

Проводился клинический осмотр и сбор анамнеза по специально разработанной форме. Все пациентки обследовались на другие возможные причины невынашивания беременности с обязательным осмотром акушера-гинеколога, терапевта, эндокринолога, генетика.

В качестве клинических проявлений, часто ассоциированных с АФС, учитывались наследственная отягощенность по тромбозам, сетчатое ливедо, фотосенсибилизация, синдром Рейно, артралгии, поражение клапанов сердца, артериальная гипертензия, тромбоцитопения. Осуществлялся анализ медицинской документации.

Лабораторное обследование включало определение антител к фосфолипидам (ВА и АКЛ класса G), ассоциированным с наиболее высоким тромботическим риском. Определение ВА и АКЛ класса G проводилось в динамике дважды с интервалом 8 недель, антитела к н-ДНК однократно у всех пациенток. АКЛ и антитела к нативной ДНК определяли методом непрямой твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате «Multiskan MS» (Финляндия) с использованием тест-систем «Orgentec ELISA» производство фирмы ORDENTEC Diagnostika GmbH и «ВектоДНК — IgG — стрип», соответственно. Значение АКЛ класса G определяли в международных единицах, согласно инструкции фирмы-производителя.

ВА определялся в фосфолипидзависимых коагуляционных реакциях с проведением корригирующих проб с пулом донорских плазм и тромбоцитином с помощью набора «Экспресс-Лупус-тест» производства фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул). Оценивался показатель NR — отношение, которое количественно оценивает гипокоагуляционный эффект ВА. ВА (+) при NR > 1,29, ВА (+-) при NR- 1,2 — 1,29, ВА(-) при NR < 1,19.

Статистические параметры вычислялись с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, SPSS 14,0. Достоверными счи-

тались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Расчет относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом проводился с помощью программы «EpiInfo», версия 5.16.

Результаты исследования

Нами обследовано 105 женщин фертильного возраста с отягощенным акушерско-гинекологическим и тромботическим анамнезом.

При анализе экстрагенитальных проявлений тромбозы глубоких вен по данным анамнеза были обнаружены только у женщин 1 группы — у 3 человек ($p_{1-3}=0,06$; ОШ в сравнении с группой женщин без АФА (1-3) = 4,9; 95% ДИ 0,4 — 126,7).

Частота встречаемости АФС-ассоциированных клинических проявлений в исследуемых группах представлена в табл. 1.

В целом, пациентки с АФА (группа 1 и группа 2) в 2 раза чаще имели ассоциированные с АФС клинические проявления (ОШ 1-3=2,71 при 95% ДИ 0,79 — 9,5, ОШ 2-3 = 2,33 при 95% ДИ 0,67 — 8,26). В группе 1 чаще

встречалась комбинация данных проявлений, тогда как в группе без АФА сочетания признаков не встречалось.

Частота встречаемости отдельных признаков в группах исследования представлена в табл. 2. Достоверных статистических различий между группами не получено. Однако следует отметить, что такие признаки как фотосенсибилизация, мигрень, синдром Рейно встречались в 2 раза чаще в 1 группе, чем во 2 группе (ОШ 2,07 при 95% ДИ 0,13 — 61,4). Артралгии встречались только у женщин с определенным АФС. Сетчатое ливедо встречалось в 2 раза чаще в 1 и 2 группах в сравнении с 3 группой (ОШ (1+2/3) = 1,85 при 95% ДИ 0,4 — 9,69). Частота выявления АГ и клапанной патологии (пролапс митрального клапана) между группами достоверно не отличалась. Комбинации признаков у всех исследуемых женщин были различными.

Данные анализа акушерско-гинекологического анамнеза представлены в табл. 3. Для большинства женщин (97 чел.) наблюдаемая беременность была повторной. В среднем, бе-

Таблица 1. Частота встречаемости АФС-ассоциированных клинических проявлений

Клинические признаки	1 группа, N = 30 человек	2 группа, N = 30 человек	3 группа, N = 45 человек	P
Кол-во женщин с АФС-ассоциированными проявлениями	10 (33,4%)	9 (30%)	7 (15,6%)	нд
Из них с единственным проявлением	5 (16,7%)	6 (20%)	7 (15,6%)	нд
с 2 и более проявлениями	5 (16,7%)	3 (10%)	0	$p_{1-3}=0,008$

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых групп по ассоциированным с АФС клиническим проявлениям

Клинические признаки	1 группа, N = 30 человек	2 группа, N = 30 человек	3 группа, N = 45 человек	P
Фотосенсибилизация	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0	нд
Артралгии	2 (6,7%)	0	0	нд
Мигрень	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0	нд
Синдром Рейно	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0	нд
Хроническая АГ	6 (20%)	4 (13,3%)	4 (8,9%)	нд
Ливедо	3 (10%)	4 (13,3%)	3 (6,7%)	нд
Кол-во женщин с указанными проявлениями	10 (33,4%)	9 (30%)	7 (15,6%)	нд

Таблица 3. Сравнительная характеристика исследуемых групп по исходам предыдущих беременностей

Акушерские исходы	1 группа, N = 30 человек	2 группа, N = 30 человек	3 группа, N = 45 человек	P
Имело беременности в анамнезе	29 (96,7%)	28 (93,3%)	40 (88,9%)	нд
Кол-во беременностей	93	90	106	
Кол-во вынашиваемых беременностей	78 (83,9%)	78 (86,7%)	79 (74,5%)	$p_{2-3}=0,052$
Самопроизвольные аборты и перинатальные потери	71 (91%)	62 (79,5%)	62 (78,5%)	$p_{1-3}=0,05$
Из них 2 и более потери плода	19 (26,8%)	17 (27,4%)	17 (27,4%)	нд

ременные всех групп имели по 3 беременности до настоящей. Обращает на себя внимание высокий процент неблагоприятных исходов беременностей в анамнезе (более 70 %) у всех пациенток. Более частые репродуктивные потери наблюдались в 1 группе (ОШ (1-2) = 2,26; 95% ДИ 0,93 — 7,57; ОШ (1-3) = 2,78; 95% ДИ 1 — 7,97).

При анализе структуры самопроизвольных аборт (Рис. 1) выявлено, что более половины выкидышей во всех группах происходило на ранних сроках беременности, причем достоверно чаще в группе 3 в сравнении с группой 2 ($p_{2-3}=0,039$). Самопроизвольные аборты на сроках от 10 до 27 недель беременности чаще встречались у женщин с наличием АФА ($p_{2-3}=0,019$). Частота перинатальных потерь (от 28 до 37 недель) в группах статистически значимо не различалась.

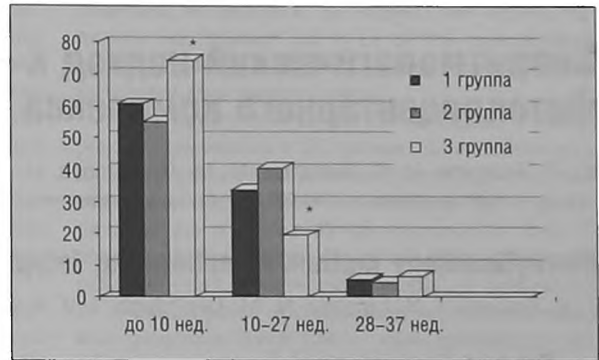
Обсуждение

Таким образом, нами обнаружено, что по частоте выявления АФС-ассоциированных клинических проявлений женщины с сомнительными титрами АФА сопоставимы с пациентками с АФС. Однако некоторые клинические признаки встретились и у женщин без АФА — например, сетчатое ливедо.

В литературе нам встретились единичные работы по анализу экстрагенитальной патологии у беременных женщин с АФА. Сравняются в основном пациентки АФА-позитивные и АФА-негативные. Мало внимания уделяется сомнительной форме АФС. Так, в своем исследовании Крысова Л.А. (2000 г.) отмечает статистически значимые различия в частоте выявления тромбозов в анамнезе, патологии сердечных клапанов. У АФА-позитивных женщин также достоверно чаще встречались мигрень, синдром Рейно, сетчатое ливедо, хроническая артериальная гипертензия.[7] При объединении групп с разным уровнем АФА в нашей работе мы получили сопоставимые с приведенным исследованием результаты по частоте встречаемости этих признаков в сравнении с женщинами без АФА. В нашем исследовании также выявлена более частая полисимптомность по АФС-ассоциированным клиническим проявлениям при циркуляции АФА.

В результате проведенного исследования выявлены некоторые особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группе женщин с сомнительной формой АФС. Так, достоверно чаще у них встречались поздние выкидыши и достоверно реже — ранние выкидыши в срав-

Рисунок Сравнительная характеристика исследуемых групп по структуре репродуктивных потерь



Примечание. Условные обозначения: * — различия достоверны при сравнении 2 и 3 групп ($p < 0,05$).

нении с АФА-негативными пациентками. По общему количеству неблагоприятных исходов беременности группа с сомнительной формой АФС не отличалась от группы с определенным АФС.

АФА-негативные пациентки с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом могут иметь АФС-ассоциированные признаки, а также дополнительные соматические и акушерско-гинекологические факторы тромбогенного риска. Это требует расширенного лабораторного обследования на другие маркеры АФС, включая $\beta 2$ -гликопротеин 1, антитела к протромбину, аннексину V, а так же исследования на генетические маркеры тромбофилий, проведение гемостазиологического динамического контроля и при необходимости соответствующей коррекции.

Литература

1. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. Москва 2004.
2. Hughes G. R. Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus*. 1998; 7: 12: 1-4.
3. Levine J., Branch W., Rauch J. Antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 10: 752-761.
4. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. Москва: Трида-Х, 2002; 304 с.
5. Cervera R., Piette J.C. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 4: 1019-1027.
6. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М., Долгушина Н. В., Юдаева Л. С., Хизроева Д. Х., Акиншина С. В. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М., Трида-Х, 2007; 456 с.
7. Крысова Л. А. Экстрагенитальные проявления антифосфолипидного синдрома у женщин с акушерской патологией. Автореф. Канд. Дисс. Екатеринбург, 2002; 25 с.