

УДК [616.5-002.525.2-06+616.151.5-06]:618.396

ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Роженцева Д.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: dasha.rozhentseva@yandex.ru

Беременность – состояние организма женщины, во время которого происходит мобилизация всех функциональных резервов. Именно в этот период организм наиболее подвержен воздействию различных неблагоприятных факторов, которые негативно влияют не только на течение беременности, но и на формирование плода. Одним из таких опасных условий является наличие в крови, планирующей беременность или беременной женщины, волчаночного антикоагулянта. Волчаночный антикоагулянт – группа антител, направленных против собственных белков плазмы крови и фосфолипидов на поверхности мембран многих клеток. Чаще его появлению предшествуют аутоиммунные патологии: системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром. Повышение волчаночного антикоагулянта в организме беременной женщины приводит к тромбозам магистральных сосудов, сосудов плаценты и пуповины. В результате чего возникает внутриутробная гипоксия плода, которая в свою очередь вызывает его гибель, ранние самопроизвольные выкидыши, замершую беременность и отслойку плаценты с массивным кровотечением. Ранняя диагностика и лечение позволяют своевременно выявить тромбозы пупочных сосудов и сосудов плаценты, предупредить осложнения в период беременности.

Ключевые слова: ВА, АФС, СКВ, тромбоз, беременность, плод, гипоксия.

LUPUS ANTICOAGOLANT IN MISCARRIAGE PREGNANCY

Rozhentseva D.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: dasha.rozhentseva@yandex.ru

Pregnancy is the condition of the woman's body, during which all functional reserves are mobilized. It is during this period that the body is most exposed to various adverse factors that affect not only the course of pregnancy, but also the formation of the fetus. One of these dangerous conditions is the presence in the blood, planning pregnancy or pregnant woman, lupus anticoagulant. Lupus anticoagulant is a group of antibodies directed against own proteins of blood plasma and phospholipids on the surface of membranes of many cells. It is often preceded by autoimmune pathology: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Increasing lupus anticoagulant in the body of a pregnant woman leads to thrombosis of the main vessels, vessels of the placenta and umbilical cord. As a result, there is an intrauterine hypoxia of the fetus, which in turn causes its death, early spontaneous miscarriages, frozen pregnancy and detachment of the placenta with massive bleeding. Early diagnosis and treatment allow timely detection of thrombosis of umbilical vessels and vessels of the placenta, to prevent complications during pregnancy.

Keywords: LA, APS, SLE, thrombosis, pregnancy, fetus, hypoxia.

Актуальность

Во время беременности в организме женщины происходят значительные изменения в системе гемостаза: повышается уровень фибриногена и протромбиновый индекс, увеличивается содержание факторов внутреннего коагулянтного звена: II, V, VIII, IX, X, XI, XII. Однако, существуют факторы, способные вызвать нарушение коагуляции. Одним из таких опасных факторов, отрицательно влияющих на течение беременности, является наличие в организме женщины волчаночного антикоагулянта (ВА). ВА – иммуноглобулин класса G (IgG), относящийся к группе АТ и вырабатываемый организмом для нейтрализации собственных фосфолипидов, имеющих отрицательный заряд, и комплексов с белками, участвующих в свертывании крови.

Самопроизвольное прерывание беременности у женщин, содержащих в крови ВА, происходит между 14 и 18 неделями

второго триместра беременности, реже в первом и третьем триместре.

Во время беременности тромботические осложнения составляют до 0.7%, в послеродовом периоде до 3.2%.

В 1946 году Р.М. Aggeler впервые на фоне тромбоцитопенической пурпуры и гипокоагуляции описал возникновение тромбоза. Позднее, с 1963-1965 годы Е. J. Bowie и D. A. Larson-Segovia обнаружили и представили своеобразный симптомокомплекс: язвы на стопах, сочетающиеся с тромбоваскулитом и дегитальным некрозом. В 1975 году, проводя свои исследования на острове Ямайка, британский ревматолог G. R. V. Hughes отметил наличие ложноположительной реакции на сифилис у больных с острой менингомиелопатией. Ревматолог выдвинул предположение об иммунологической основе болезни. Через три года комплекс симптомов, характеризующийся наличием ложноположитель-

ной реакции на сифилис, геморрагической капиллярнопатией и венозных тромбозов, был назван «периферический сосудистый синдром, перекрещивающийся с системной красной волчанкой». Именно тогда, был обнаружен IgG – представляющий группу антител иммунной системы, которые реагируют с фосфолипидами, деактивируя их. Данный иммуноглобулин был назван – «волчаночный антикоагулянт», выявлявшийся при аутоиммунном заболевании системная красная волчанка (СКВ).

В России изучение и выявление ВА началось в период обследования больных с СКВ, которое проводили известные отечественные ревматологи: Е. Насонов и З. Алекберова.

Причиной повышения титра волчаночного антикоагулянта во время беременности может являться наличие вирусных инфекций: краснуха, цитомегаловирус, аденовирус, вирус гепатита С, Herpes zoster; бактериальных инфекций: стрептококковые и стафилококковые, туберкулез, хламидиоз; и паразитарных: токсоплазмоз, малярия. Не исключено и действие генетического фактора, связанного с главным комплексом гистосовместимости HLA-DRw53, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*130. Нарушение гормонального фона у женщин до беременности в виде гиперандрогении, повышения лютеинизирующего гормона, гиперинсулинемии, снижения прогестерона способствует увеличению ВА в крови. В группу риска входят и пациентки, имеющие в своем анамнезе ревматоидный артрит, ишемическую болезнь мозга, СПИД, язвенный колит и болезнь Крона, злокачественные новообразования, тромбофилии, поликистоз яичников, гипергомоцистеинемия.

В 40% случаев основной причиной повышения волчаночного антикоагулянта является СКВ и в 20% – антифосфолипидный синдром (АФС).

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции антител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [4]: кожа, ее придатки и слизистые оболочки полости рта и носа, конъюнктивы, гениталии, опорно-двигательный аппарат, органы дыхания, сердечно-сосудистая система, органы желудочно-кишечного тракта, мочевыделительная и репродуктивная системы.

Данному заболеванию подвергаются лица 14-65 лет. До 80-90% составляют женщины, в возрасте 18-35 лет, что связано с особенностями женского организма: повышенная склонность к продукции глобулинов, во время менструации образуются антитела (АТ) к отторгаемым клеткам эндометрия, повышение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, пролактина, беременность и роды, прием оральных контрацептивов. Частота СКВ при беременности составляет 1 случай на 660-2952 родов в России, соотношение родоразрешений колеблется в пределах 1:1500 [5].

Впервые в 1955 году У.А. Merrill с соавторами опубликовал один из первых обзоров «СКВ и беременность», где было описано 84 беременностей из которых 47% протекали с обострениями, приводившими к потере роженицы, а 36% приводили к гибели плода. Во избежание таких рисков, женщинам с СКВ беременность не рекомендовалась. Со временем, при изучении этиологии, патогенеза, течения, диагностики заболевания и его раннего начала лечения вынашивание беременности при СКВ стало более благоприятным.

ВА – главный признак проявления антифосфолипидного синдрома (АФС). АФС – аутоиммунный синдром, характеризующийся появлением в крови антифосфолипидных АТ. Так же является вторичным синдромом при СКВ. Клиническая картина характеризуется тромбозом дуги аорты и сонной артерии, сосудов кожи и легких женщины, сосудов плаценты. В течении синдрома выделяют два периода. Подострый, характеризующийся постоянными мигренозными головными болями, тромбозами, временной потерей зрения, тромбозами и первичным невынашиванием беременности. В остром периоде наблюдаются транзиторные ишемические атаки, эпилептические приступы, возникающие в результате поражения клапанов сердца.

В основе патогенеза волчаночного антикоагулянта лежит его взаимодействие с отрицательно заряженными фосфолипидами тромбоцитов и эндотелия. Эпитопом такой реакции является плазменный белок b2-гликопротеин 1 (b2-ГП1). Белок участвует не только в образовании белково-липидного комплекса, но и в реакции связывания системы комплемента.

b2-ГП1 состоит из пяти доменов. Первые четыре имеют в своем составе до 60 аминокислот: I – 60, II – 61-120, III – 121-180,

IV – 181-240. В состав V домена входит 82 аминокислоты (241-322) и группа положительных аминокислот.

При длительной циркуляции или периодической рециркуляции белково-липидных комплексов (b2-ГП1 + фосфолипид) происходит активация реактивных CD4 Т-лимфоцитов, которые через В-клетки стимулируют синтез патологических антител против названных комплексов. CD4 Т-лимфоциты распознают иммунодоминантный кластер аминокислот (276–290) пятого домена. После их контакта в организме образуется клон реактивных Т-клеток (p 276–290 reactive T-cell clones) [1].

Аминокислоты I домена соединяются с IgG, антитела которого направлены против фосфолипидсвязывающего протеина аннексина-2, входящего в состав сосудистого эндотелия. Повреждение эндотелиальных клеток сопровождается высвобождением фактора Виллебранда, фибронектина, уменьшением простациклина, нарушается функциональная активность тромбомодулина, происходит нарушение в системе протеинов С и В, участвующих в инактивации Va и VIII фактора свертывания, что приводит к тромбинемии [6]. Активация моноцитов возрастает в результате аутоиммунного процесса, что способствует усилению клеточного апоптоза с образованием большого количества тканевого фактора, запускающего коагуляционный каскад.

Нарушение коагуляции приводит к расстройству кровообращения в системе мать-плацента-плод. Наиболее опасное состояние представляет собой плацентарную недостаточность, возникающую в результате тромбоза межворсинчатого пространства плаценты. Свежий тромб в своем составе имеет фибрин и эритроциты, среди которых есть клетки с ядрами, указывающие на причастность крови плода в образовании тромботического сгустка. Ворсины в тромбе отсутствуют, он находится между ними и раздвигает их. В результате чего происходит очаговое замедление кровотока – массивный субхориальный тромбоз, приводящий к гипоксии плода.

Посредством пуповины осуществляется связь плода с организмом матери. Она представлена двумя артериями, участвующими в венозном оттоке и одной веной, доставляющей кислород и питательные вещества. В 87% случаев облитерирующий тромбоз происходит в пупочной вене, в связи с тем, что она – основной источник оксигенирующей крови. Нарушение тока крови по пуповине ведет к кислородному голоданию плода.

При длительной гипоксии активируется мозговой и корковый слой надпочечников, увеличивается выброс катехоламинов, вазоактивных веществ, эритроцитов, повышается объем циркулирующей крови. В этот момент клиническая картина характеризуется усилением двигательной активности плода и тахикардией. [2] Централизация и перераспределение кровотока к мозгу, сердцу, надпочечникам приводит к снижению периферического кровообращения в кишечнике, легких, почках, коже. Возникает ишемия органов, на фоне которой открывается анальный сфинктер и меконий выходит в околоплодные воды. Вследствие истощения коры надпочечников у плода появляются аритмия, брадикардия и ослабевает двигательная активность. Снижение минутного объема крови вызывает коллапс и гиповолемию с образованием тромбов, следствием чего становится ДВС-синдром и внутриутробная гибель плода. В конечном счете, в результате внутриутробной гипоксии происходит ранний самопроизвольный выкидыш, реже самопроизвольные роды, замершая беременность, отслойка плаценты с массивным кровотечением.

Увеличение количества волчаночного антикоагулянта и укорочение времени свертывания крови являются причиной артериальных и венозных тромбозов в организме матери и плаценте, ранними или поздними, а также первичными выкидышами.

При обращении к врачу женщины, планирующей беременность, специалисту целесообразно узнать о наличии акушерской патологии (спонтанные аборт на ранних и поздних сроках беременности) и тромбозов различной локализации не только у пациентки, но и ее ближайших родственников. Необходимо уточнить о наличии в анамнезе нарушений мозгового кровообращения, тромбоза легочной артерии, утолщения или дисфункции клапанов сердца. Одним из лабораторных исследований является определение ВА с целью своевременного выявления и предупреждения развития тромбозов вен и артерий плаценты и в организме матери. К показаниям для проведения данного теста относятся: СКВ, тромбоз глубоких вен и артерий, АФС, нарушения кровообращения головного мозга, сердечно-сосудистые заболевания, невынашивание беременностей, тромбоцитопения, злокачественные новообразования, ложноположительная реакция Вассермана, длительный прием оральных контрацептивов. При положительном результате тест про-

водят повторно через три месяца. Во время беременности определение показателя проводят каждый триместр с целью предупреждения осложнений во время вынашивания плода и своевременного предотвращения кровотечения в родах. Норма ВА в крови составляет 0.8-0.12 условных единиц.

При обследовании во время беременности необходимо обращать внимание на наличие гестационных осложнений: хорею беременных, HELLP-синдром (увеличение печеночных ферментов, гемолиз, тромбоцитопения), гестоз (преэклампсию и эклампсию), часто возникающих на фоне повышения волчаночного антикоагулянта в крови женщины [3].

Инструментальные методы исследования направлены на выявление тромбозов не только при планировании беременности, но и во время, и включают в себя: УЗИ, доплер Эхо-КТ, ЭКГ, КТ, МРТ, ангиографию.

Лечение беременных женщин с повышенным содержанием ВА осуществляется в специализированных медицинских учреждениях под строгим наблюдением специалистов с контролем показателей гемостазиограммы. Медикаментозная терапия направлена на устранение главного патологического звена, влияющего на гемостаз. Снижение активности иммунных процессов достигается путем применения глюкокортикоидов, а антиагреганты и антикоагулянты назначают для профилактики тромбообразования. Целесообразно применение эстро-

генов и токолитиков с целью улучшения маточно-плацентарного кровотока. Плазмаферез направлен на уменьшение активности свертывания крови и снижение дозы лекарственных препаратов. Глюкоза, витамин С и витамины группы В назначают для повышения устойчивости плода к гипоксии.

Без своевременного оказания медицинского лечения у 90-95% женщин наступает гибель плода.

Список литературы

1. Данилов И.П. Патогенез антифосфолипидного синдрома: новый взгляд на проблему//Журнал «Медицинские новости». 2007. № 11. С. 27-28.
2. Комплексное соединение 6-метилурацила с янтарной кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения: пат. 2259357 Рос. Федерация: МПК7 С 07 D 239/22/ Кривоногов В. П., Мышкин В. А., Ибатуллина Р. Б., Чернышенко Ю. Н., Козлова Г. Г., Савлуков А. И., Абдрахманов И. Б., Гуляева И. Л., Мышкин И. В.// Патент Российской Федерации № 2259357 Р.Ф.: МПК7 С 07 D 239/22. Приоритет изобретения от 21 июля 2003 г.; заявитель и патентообладатель Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека Минздрава РФ. – № 2003122994/04; заявл. 21.07.03; опубл. 27.08.05, Бюл. № 24. 6 с.
3. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исход беременности // Журнал «Научно-практическая ревматология». 2006. №2. С52-59.
4. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 720.
5. Шехтман М. М. Ревматология: Беременность и системные заболевания соединительных тканей. М.: Медицина, 1985. С. 67-69.
6. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т., 2014. 324 с.