

DOI: 10.34921/amj.2022.2.013

Səfərova G.A., Rzaquliyeva L.M.

CİFT ÇATIŞMAZLIĞI OLAN QADINLARDA ANTİFOSFOLİPİD ANTİCİSİMLƏR

*Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun
Mamalıq və Ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə cift çatışmazlığı olan qadınlarda müxtəlif antifosfolipid anticisimlərin mövcudluğunun və onların tezliyinin öyrənilməsinin nəticələri təqdim edilir. Tədqiqatda birdövlü hamiləlik keçirmiş 83 qadın (orta yaş – $29,9 \pm 3,06$ il) iştirak edib. Tədqiqata cəlb edilmiş qadınlar 2 qrupa bölünüb: əsas qrup – cift çatışmazlığı olan 58 hamilə qadın; kontrol qrupu – cift çatışmazlığı olmayan 25 hamilə qadın. Antifosfolipid anticisimlərin olması immunometrik testlərdən və lupus antikoagulyantı üçün funksional laxtalanma testindən istifadə edilməklə müəyyən edilmişdir. Aparılmış testlər əsas qrupda 26 (44,8%) xəstədə, kontrol qrupunda 2 (8,0%) qadında müsbət nəticə vermişdir. Cift çatışmazlığı olan xəstələrdə 73,1% hallarda lupus antikoagulyantının müsbət nəticəsi, kardioplinə qarşı anticisimlər – 46,2%, 2β -qlipoprotein I-ə qarşı anticisimlər isə 15,4% hallarda aşkar edilmişdir. Bu tədqiqat cift çatışmazlığı olan qadınlarda antifosfolipid anticisimlərin yayılmasının yüksək olduğunu təsdiqləyir.

Açar sözlər: antifosfolipid anticisimlər, cift çatışmazlığı, immunferment analiz

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, плацентарная недостаточность, иммуноферментный анализ

Keywords: antiphospholipid antibodies, placental insufficiency, enzyme immunoassay

Сафарова Г.А., Рзакулиева Л.М.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА У ЖЕНЩИН С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Кафедра акушерства и гинекологии Азербайджанского государственного
института усовершенствования врачей им. А.Алиева, Баку, Азербайджан*

В статье представлены результаты изучения наличия различных антифосфолипидных антител и их частоты у женщин с плацентарной недостаточностью. Обследовано 83 женщин с одноплодной беременностью (средний возраст $29,9 \pm 3,06$ лет), которые были разделены на 2 группы: основная группа – 58 беременных женщин с плацентарной недостаточностью; контрольная группа – 25 беременных женщин без плацентарной недостаточности. Наличие антифосфолипидных антител определялось с помощью иммунометрических тестов и функционального коагуляционного теста на волчаночный антикоагулянт. В основной группе они определялись у 26 (44,8%) пациенток, в контрольной группе – у 2 (8,0%) женщин. У пациенток с плацентарной недостаточностью положительный результат волчаночного антикоагулянта выявлялся в 73,1% случаев, антител к кардиолипину – 46,2% и антител к β_2 -гликопротеину I в 15,4% случаев. Данное исследование подтверждает высокую распространенность антифосфолипидных антител у женщин с плацентарной недостаточностью. Тестирование в этой группе высокого риска может улучшить исходы для плода, матери и новорожденного и может привести к лучшим исходам при будущих беременностях.

Патогенез плацентарной недостаточности многофакторен, но в некоторых случаях плацентарная недостаточность (ПН) может быть вызвана материнскими антифосфолипидными антителами (АФА). Установлено

влияние АФА на процессы формирования и развития трофобласта с момента установления маточно-плацентарного кровотока [1-3]. Исследования «случай-контроль» и когортные исследования сообщают о связи

между АФА с ПН [1, 2]. Большинство экспертов считают, что смерть плода и ранние роды из-за ПН являются более специфическими клиническими признаками антифосфолипидного синдрома [1-3]. У женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом повышенные уровни АФА встречаются в 24% наблюдений при привычном невынашивании беременности и в 20% случаев при бесплодии [3]. Распространенность АФА у женщин с потерей плода в разных исследованиях варьируется от 10,0% до 42,0% [4, 5].

Антифосфолипидные антитела представляют собой гетерогенную группу иммуноглобулинов, обладающих специфичностью к широкому спектру фосфолипидов, фосфолипид-белков и фосфолипидсвязывающих белков. Эти фосфолипиды и белки обычно обнаруживаются в качестве компонентов клеточной мембраны, и взаимодействие АФА и их антигенов-мишеней имеет тенденцию увеличивать тромботические события [4]. Считается, что АФА участвуют в воспалительном иммунном ответе и тромбогенезе, приводящих к нарушению плацентарного кровообращения [4, 6].

Известно, что женщины с антифосфолипидным синдромом имеют повышенный риск развития ПН, однако роль АФА в развитии ПН в целом до сих пор неясна. Специализированные акушерские группы на 14-м и 15-м Международных конгрессах по АФА отметили ограниченность высококачественных исследований, определяющих связь этих антител с заболеваемостью беременных [7].

Цель исследования было изучение наличия различных АФА и их частоты у женщин с плацентарной недостаточностью.

Материал и методы исследования. В проспективном исследовании приняли участие 83 женщин с одноплодной беременностью в возрасте от 24 до 34 лет, средний возраст $29,9 \pm 2,06$ лет. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Участники исследования были проинформированы о цели исследования и дали письменное согласие на участие. Обследованные женщины были разделены на 2 группы: основная группа включала 58 беременных женщин с плацентарной недостаточностью; контрольная группа – 25 беременных женщин без плацентарной недостаточности. Критериями включения в исследование

явились: беременные женщины с плацентарной недостаточностью, определяемой нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения доплерометрией. Критерии исключения: беременные женщины с повторяющимися самопроизвольными выкидышами, тромбозом глубоких вен в анамнезе и аутоиммунными заболеваниями; женщины, получающие антикоагулянтную терапию, и женщины с дефицитом фактора свертывания крови в состоянии до беременности, поскольку эти состояния могут дать ложноположительный результат; женщины с инфекционными заболеваниями, включая ВИЧ, и злокачественные новообразования, так как эти состояния связаны с выработкой антифосфолипидных антител; получавшие стероидную терапию.

Плацентарная недостаточность определялась в соответствии с международным консенсусом по диагностике антифосфолипидного синдрома [8]. Плацентарная недостаточность определялась для гестационного возраста, при высоте столба кармана околоплодной жидкости <5 см, или самым глубоким вертикальным карманом <2 см, доплерометрией, указывающей на гипоксемию плода (отсутствие или обратный конечный диастолический поток). Беременные женщины контрольной группы были сопоставимы с возрастом женщин основной группы, с гестационным возрастом в течение одной недели на момент первого отбора пробы. Наличие АФА определялось с помощью иммунометрических тестов и функционального коагуляционного теста на волчаночный антикоагулянт. Образцы крови у всех пациенток, отвечавших критериям исследования, после центрифугирования были разделены на сыворотки, которые были протестированы на аутоантитела IgG и IgM различных подтипов АФА. Подтипами антифосфолипидов, включенными в это исследование, были: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин (ACL), антитела к бета-2-гликопротеину I ($\alpha 2$ GPI), антифосфатидилхолин. Поскольку у одного человека может быть положительный результат на более чем одно антитело одновременно, каждое антитело тестировалось отдельно у всех участников. Выявляли АФА иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием коммерчески доступных наборов (Aesku Diagnostics, Германия). Результаты сравнивали с калибратором отсеки и интерпретировались качественно: положительные или отрицательные. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistics 16.0 для Windows (IBM-SPSS Inc, США). Описательная статистика включала среднее значение (SD) и частоты (в процентах). Для сравнения процентных значений в двух группах использовали точный критерий Фишера. Уровень значимости считался $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Обследованные женщины были в сроке беременности 36-37 недель. Общая характеристика групп исследования приведена в **таблице 1**.

Таблица 1. Демографические показатели и распространенность антифосфолипидных антител

Показатель	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=25)
Средний возраст, лет	29,54±2,18	30,12±3,06
Беременность		
Первая	27 (46,6%)	11 (44,0%)
повторная	31 (53,4%)	14 (56,0%)
Паритет		
1	15 (25,9%)	5 (20,0%)
2	26 (44,8%)	11 (44,0%)
3	17 (29,3%)	9 (36,0%)
Аборт медицинский		
Есть	24 (41,4%)*	7 (28,0%)
нет	34 (58,6%)	18 (72,0%)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)		
Есть	21 (36,2%)*	4 (16,0%)
нет	37 (63,8%)	21 (84,0%)
Родоразрешение		
Вагинальное	35 (60,3%)	17 (68,0%)
кесарево сечение	23 (39,7%)	8 (32,0%)
Антифосфолипидные антитела		
Есть	26 (44,8%)*	2 (8,0%)
нет	32 (55,2%)	25 (100%)

Прим.: ИМТ – индекс массы тела; * - статистическая значимость различий между группами ($p<0,05-0,001$)

Из приведенных в табл. 1 показателей следует, что частота медицинских аборт в группе женщин с ПН в сравнении с группой контроля была выше на 32,4% ($p<0,05$). Число женщин с избыточным весом тела и/или ожирением в основной группе встречались чаще, чем в контрольной группе на 55,8% ($p<0,05$). Проведенные тесты на наличие АФА показали, что в основной группе они определялись в 44,8% случаев ($p<0,001$).

Среди АФА были обнаружены 3 изотипа. Обнаруженные антитела относились

к подклассу IgG (табл. 2).

Согласно представленным в табл. 2 данным, частота положительных результатов волчаночного антикоагулянта у пациенток с ПН превышала контрольный показатель на 31,6% ($p<0,05$). Положительные результаты антител против β_2 -гликопротеина I (IgG/IgM) в основной группе выявлялись достоверно чаще ($p<0,001$).

При измерении АФА выявлено, что из 26 пациенток основной группы с наличием АФА у 4 (15,4%) пациенток одновременно сочетались все 3 изотипа, у 11 (49,3%)

Таблица 2. Антитела в группах исследования

Антитела	Основная группа (n=26)	Контрольная группа (n=2)
Волчаночный антикоагулянт		
положительно	19 (73,1%)*	1 (50,0%)
отрицательно	7 (26,9%)	1 (50,0%)
Антитела к кардиолипину (IgG/IgM)		
положительно	12 (46,2%)	1 (50,0%)
отрицательно	14 (53,8%)	1 (50,0%)
Антитела против β_2 -гликопротеина I (IgG/IgM)		
положительно	4 (15,4%)*	-
отрицательно	22 (84,6%)	2 (100%)

Прим.: * - статистическая значимость различий между группами ($p<0,05-0,001$)

пациенток сочетались 2 изотипа. Сообщается, что наличие волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител и антител против β_2 -гликопротеина I, называемое «triple positivity», является высоким риском тромбозов различных локализаций и акушерских осложнений, по сравнению с наличием одного или двух типов АФА [10].

Известно, что АФА – это аутоантитела, которые связываются со сложными антигенами, включая фосфолипиды и фосфолипид-связывающие белки, такие как β_2 -гликопротеин. По данным литературы, АФА выявляются почти у 5% бессимптомных людей [11]. Клинически значимые АФА включают волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные и анти- β_2 -гликопротеиновые антитела [10, 12]. Настоящее исследование показало, что среди 58 пациенток с ПН 44,8% (n=26) имели АФА, тогда как у обследованных женщин без ПН они встречались лишь в 8,0% случаев (n=2). При этом у пациенток с ПН положительный результат волчаночного антикоагулянта выявлялся в 73,1% случаев, отрицательный – в 26,9%, у обследованных без ПН – в 50,0% случаев соответственно. Согласно полученным результатам у пациенток с ПН отмечался положительный результат антител к кардиолипину – 46,2% и антител к β_2 -гликопротеину I в 15,4% случаев. Наши результаты сопоставимы с данными лите-

ратуры [4, 6]. В тоже время, показатель распространенности АФА, выявленный нами, несколько ниже показателей, указанных в исследовании R.Izhar et al. [12]. У пациенток с ПН авторы обнаружили положительный волчаночный антикоагулянт в 82,4% случаев, антитела к кардиолипину – в 47,1% и антитела к β_2 -гликопротеину I – в 17,6% случаев.

Плацента – это важный орган, в значительной степени полученный от плода, который обеспечивает обмен питательными веществами, газами и отходами во время беременности. Учитывая, что плацента является потенциальной мишенью для циркуляции АФА, неудивительно, что у женщин с АФА могут возникать акушерские осложнения. Однако, лишь немногие женщины с диагностированной ПН проходят скрининг на АФА и, таким образом, наличие или отсутствие их в большинстве случаев неизвестно.

Заключение. На основании проведенного исследования и полученных результатов у беременных женщин с ПН выявлен положительный результат АФА в 44,8% случаев. Данное исследование подтверждает высокую распространенность АФА у женщин с ПН. Тестирование в этой группе высокого риска может улучшить исходы для плода, матери и новорожденного и может привести к лучшим исходам при будущих беременностях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А. и др. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии // Акушерство, гинекология и репродукция, - 2014. – Том 8 (2), - с. 39-60. [Bicadze V.O., Hizroeva D.H., Makacarija N.A. i dr. Antifosfolipidnye antitela, ih patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie pri akusherskoj patologii // Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija, - 2014. – Tom 8 (2), - s. 39-60. (In Russ.)]
2. Трофимов Е.А., Трофимова А.С. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии // РМЖ. Мать и дитя, - 2016 - № 15, - с. 1032-1036. [Trofimov E.A., Trofimova A.S. Antifosfolipidnyj sindrom: osobennosti techenija u beremennyh i varianty terapii // RMZh. Mat' i ditja, - 2016 - № 15, - s. 1032-1036. (In Russ.)]
3. Кравченко Е.Н., Гончарова А.А., Куклина Л.В. Особенности анамнеза и исходы беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом в зависимости от методов его коррекции // Журнал акушерства и женских болезней, - 2020. – Том 69(2), - с. 23–32. <https://doi.org/10.17816/JO> [Kravchenko E.N., Goncharova A.A., Kuklina L.V. Osobennosti anamneza i ishody beremennosti u zhenshhin s antifosfolipidnym sindromom v zavisimosti ot metodov ego korrekcii // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej, - 2020. – Tom 69(2), - s. 23–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/JO>
4. Ching Y.M., Arip M., Jegasothy R. et al. Antiphospholipid antibodies among women experiencing fetal loss // Malaysian J Pathol., - 2013. – vol. 35(2), - p. 147-151.
5. Biggioggero M., Meroni P.L. The geoeidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome // Autoimmun

- Rev., - 2010. - vol. 9(5), - p. A299–304.
6. Gibbins K.J., Tebo A.E., Nielsen S.K., Ware Branch D. Antiphospholipid Antibodies in Women with Severe Preeclampsia and Placental Insufficiency: A Case-Control Study // *Lupus*, - 2018. – vol. 27(12), - p. 1903–1910. <https://doi.org/10.1177/0961203318787035>
 7. de Jesus G.R., Agmon-Levin N., Andrade C.A. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome // *Autoimmun Rev.*, - 2014. – vol. 13(8), - p. 795–813. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.003>.
 8. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J Thromb Haemost.*, - 2006. – vol. 4(2), - p. 295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
 9. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему // *Гинекология*, - 2017. - 19 (4), - с. 50–52. https://doi.org/10.26442/2079-5696_19.4.50-52 [Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shhegolev A.I. Placentarnaja nedostatochnost' i ugroza preryvaniya beremennosti: sovremennyy vzglyad na problemu // *Ginekologiya*, - 2017. - 19 (4), - p. 50–52. https://doi.org/10.26442/2079-5696_19.4.50-52]
 10. Pengo V., Banzato A., Bison E. et al. What have we learned about antiphospholipid syndrome from patients and antiphospholipid carrier cohorts? // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, - 2012. - vol.38 (4), - p. 322–327. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304719>
 11. Abrahams V.M., Chamley L.W., Salmon J.E. Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy: Pathogenesis to Translation // *Arthritis Rheumatol.*, - 2017. – vol. 69(9), - p. 1710–1721. <https://doi.org/10.1002/art.40136>
 12. Izhar R., Ala S.H., Husain S. et al. Anti-phospholipid antibodies in women presenting with preterm delivery because of preeclampsia or placental insufficiency // *J Turk Ger Gynecol Assoc*, - 2021. – vol. 22(2), - p. 85–90. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0143>.

Safarova G.A., Rzaguliyeva L.M.

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY

*Department of Obstetrics and Gynecology of the Azerbaijan State Institute for
Advanced Training of Doctors named after A.Aliyeva, Baku, Azerbaijan*

Summary. The article presents the results of studying the presence of various antiphospholipid antibodies and their frequency in women with placental insufficiency. The study involved 83 women with singleton pregnancies (average age 29.9 ± 3.06 years), who were divided into 2 groups: the main group - 58 pregnant women with placental insufficiency; control group – 25 pregnant women without placental insufficiency. The presence of antiphospholipid antibodies was determined using immunometric tests and a functional coagulation test for lupus anticoagulant. In patients with placental insufficiency, a positive result of lupus anticoagulant was detected in 73.1% of cases, antibodies to cardiolipin - 46.2%, and antibodies to β_2 -glycoprotein I in 15.4% of cases. This study confirms the high prevalence of antiphospholipid antibodies in women with placental insufficiency. Testing in this high-risk group can improve fetal, maternal and newborn outcomes and may lead to better outcomes in future pregnancies.

Автор для корреспонденции:

Сафарова Гюнай Атабала гызы – Кафедра акушерства и гинекологии АзГИУВ им. А.Алиева

E-mail: gunsafarova@gmail.com