

Емилија Јашовиќ–Сивеска<sup>1</sup>, Владимир Јашовиќ<sup>2</sup>

## Антифосфолипидни антитела и бременост

### 1. Вовед

**И**стражувањата врзани за патогенезата на оштетувањата на крвните садови и пореметувањата на коагулацијата се постојан предизвик за истражувачите на современата медицина. Со воведувањето на имунолошките истражувања во широката клиничка пракса постигнато е значително проширување на сознанијата за улогата на имунопатолошките процеси кај различни заболувања. Развојот на различни форми на органска патологија кај заболени во оваа група на пациенти врзано е за хиперпродукција на широк спектар на органоспецифични антитела кои реагираат со автоантигените на нуклеусот, цитоплазмата, клеточната мембрана и протеините на серумот и тој процес завршува со создавање на голем број автоантитела. Последниве години во литературата се појавија голем број на публикации кои се однесуваат на **антифосфолипидните антитела (АФЛА)** и нивната улога во формирањето на клиничкиот ентитет кај пациенти со автоимуни заболувања. АФЛА се антитела насочени против фосфолипидите со негативен набој и нивната појава се врзува со хетерогена клиничка слика која е позната под името **Антифосфолипиден синдром**. Овој синдром во хематологијата врзан е за појава на тромбоза и тромбоцитопенија, во неврологијата за исхемиска болест на мозокот, во кардиологијата за васкуларни болести, во дерматологијата за livedo reticularis, а во гинекологијата и акушерството за неуспешна бременост (1,2).

1. *Мр. сци. мед. д-р, специјалист по гинекологија и акушерство.*

2. *Магистер по хумана репродукција, доктор по медицина.*

Антифосфолипидни антитела се:

- Лупус антикоагуланс (ЛА)
- Антикардиолипински антитела (АКЛА) (1)

Во гинекологијата и акушерството постојано расте интересот за Антифосфолипидниот синдром (АФС) И АФЛА, бидејќи овие антитела често се доведуваат во врска со рани спонтани абортуси, missed абортуси и/или смрт на плодот во втор и трет триместер од бременоста, како и за појава на horea gravidarum (3), појава на прееклампсија (4,5,6,7), хипофункција на овариумот, хиперандроенизам, аднекситис (1), ендометриоза, а во последно време постојат соопштенија кои зборуваат за појавата на овие антитела и во фоликуларната течност кај пациентките кои се во постапка за вонтелесно оплодување (8).

## 2. Историјат и дефиниција

Истражувањата врзани за АФЛС започнаа уште далечната 1907г. кога А. Wassermann користел екстракти од фетално ткиво со вроден сифилис како антиген за создавање на антитела во серумот на заболените. 1941 г. М.С. Pangborn објавил труд во кој активната антигенска супстанца (по хемиска структура фосфолипид), ја нарекол кардиолипин. (1).

Во текот на втората Светска војна кај голем број американски војници се спровело скрининг-тестирање на сифилис, при што биле забележани лажно позитивни реакции на Wassermann-овиот тест (VDRL): тоа биле пациенти кај кои клинички, лабораториски и епидемиолошки бил исклучен сифилисот, но наведениот тест давал позитивна реакција. Нивното долготрајно следење покажа дека кај нив постојат симптоми на некое од автоимуните заболувања а најчесто на системски лупус еритематодес (СЛЕ). (1).

C.L. Conley и R.C. Hartman, 1952 г. за прв пат опишаа две пациентки со СЛЕ со циркулирачки антикоагулант, со хронично позитивен VDRL-тест и склоност кон крварење (1,2,8). Тој антикоагулант 1972 г. Fenstein и Rapaport го нарекле Лупус антикоагуланс (ЛА), и забележано е дека е присутен кај пациенти со СЛЕ кои имаат позитивен VDRL-тест, но дека го нема кај пациенти заболени од сифилис.(1,2). ЛА е одговорен за лажно позитивните тестови на сифилис, за кои се знае дека се позитивни кај повеќе од 1/3 пациенти заболени од СЛЕ. (8). Понатамошните испитувања покажаа дека ЛА се наоѓа во гама-глобулинската фракција на серумот(1957 г. А.Laurel и I.M. Nilsson). Истражувањата покажаа и дека

ЛА-имуноглобулинот своите ефекти на комплексот протромбин-тробин ги остварува преку взаемното дејство со фофолипид протромбин-активираниот комплекс. Активност на ЛА има како IgG така и IgM фракцијата на имуноглобулини. 1963 г. E.J.W. Bowie со соработниците објави труд во кој се опишани 8 пациенти со позитивен ЛА кои имаа тромбоемболиски манифестации. Следат трудови и истражувања кои даваат свој придонес во расветлувањето на оваа проблематика, за да во 1986 г. група англиски истражувачи на чело со G.R.V. Hughes, со своето истражување ги заокружи до тогаш постоечките податоци за наодите на ЛА, АКЛА и пратечките клинички манифестации кај тие пациенти, со заклучок дека постои засебен клинички ентитет, кој прво го добил името **кардиолипидски** а подоцна **антифосфолипиден** или **Hughes-ов синдром**. (1,2,8).

**АФЛС се дефинира како присуство на АФЛА (позитивен тест на АКЛА и/или ЛА), здружено со клинички појави на артериовенски тромбози, повторени спонтани абортуси и тромбоцитопенија.(2).**

Во склад со дефиницијата G.R.V. Hughes и соработниците вовеле клинички и лабораториски критериуми во дијагностика на АФЛС:(1,2)

**А. КЛИНИЧКИ ЗНАЦИ:**

- **ОСНОВНИ:** тромбоза, акушерска патологија, тромбоцитопенија
- **ДОПОЛНИТЕЛНИ:** ливедо ретикуларис, пореметувања на нервниот систем, исхемиски некрози на коските, хроничен улкус на потколениците, ендокардитис

**Б. СЕРОЛОШКИ ПОРЕМЕТУВАЊА:**

- АКЛА класа IgG
- АКЛА класа IgM
- ЛА

### **3. Детекција на АФЛА**

АФЛА во серумот може да се детектираа на еден од следните начини:

- со тестирање на присуство на ЛА
- со одредување на концентрациите на АКЛА со некој од достапните тестови
- по потреба со одредување на позитивност на VDRL-тестот

#### **4. Преваленца на АФЛА кај бремени жени**

Голем број на студии посветени се на зачестеноста на појавата на АФЛА кај здрави жени кои имале искуство со интраутерина смрт на плодот, спонтани или мисед абортуси. Соопштенијата зборуваат дека застапеноста на АФЛА се движи од 3-48% за ЛА И од 8-50% за АКЛА. Постојат и спротиставени мислења дали виновникот е ЛА или АКЛА, но сите се сложуваат дека ниските вредности на АКЛА немаат важност во клиничката примена и проценката за завршувањето на бременоста. Специфичноста на АКЛА расте со порастот на неговата концентрација кон средна или изразено висока.(8).

#### **5. Патогенеза на спонтаните абортуси кај АФЛС**

Најчест наод кај пациентки со АФЛС е плацентната тромбоза, но таа не е присутна кај сите и со неа секогаш не може да се објасни интраутерината смрт на плодот.

Начинот на кој АФЛА можат да предизвикаат тромбоза не е до крај разјаснет, дури и не може да се исклучи можноста дека АФЛА и не се патогени туку се само последица или рефлексивна на некој друг механизам на појавата на тромбоза. Во секој случај постојат повеќе хипотези кои се обидуваат да го објаснат начинот на делување на АФЛА и на тој начин да ги објаснат патогените ефекти на овие антитела: смалено создавање на простациклин, забавена фибринолиза, смалена концентрација на протеинот Ц и тромбомодулинот, антитромбинот III, активација на тромбоцитите и забрзана агрегација. Иако сè уште не се разјаснети механизмите на манифестирање на патогените ефекти на АФЛА, се смета дека е неопходно присуството на кофактори во серумот кои овозможуваат врзување на АФЛА за липозомите кои содржат фосфолипиди со негативен набој. Тој кофактор е изолиран и пречистен со карактеристики на бета-2 гликопротеин 1 (аполипопротеин X). Забележана е и поврзаноста на концентрациите на овој кофактор со тромботичките случувања. (9).

Патофизиолошкиот механизам кај жени со спонтани абортуси или интраутерина смрт на плодот не е секогаш и единствено пореметување на ниво на коагулациониот систем зависен од фосфолипидите или хомеостазата на фибринолитичкиот процес. Фосфолипидните молекули се составен дел на секоја клеточна мембрана, а улогата им е во целуларниот пренос на сигналите, кој учествува во делењето на клетките како и во

нивната секреторна функција. Постојат индиректни докази дека фосфолипидните антитела ја инхибираат фосфолипазата А2 и фосфолипазата Ц. Овие фосфолипази ја стимулираат продукцијата гликопротеинските хормони на постелката HCG и HPL.(8,10)

IgG антителата ја минуваат плацентната бариера и на тој начин можат да допрат до плодот, но до сега заради тоа не е опишана ниту една тромбоза на плодот и смрт како последица на тоа. За сега може да се донеси заклучок дека кај децата кои потекнуваат од бремености каде мајката имала АФЛС, можат да се јават компликации врзани за прематуритет.(8).

## **6. Терапија на АФЛС во акушерството**

Откако се забележа поврзаноста на АФЛА и неуспешните бремености се започна со терапија на ваквите пациентки. Во терапијата на овој синдром постојат различни пристапи и често пати терапијата се прилагодува кон пациентот, па би можело да се каже дека лекувањето е повеќе уметност отколку примена на строго востановен протокол со точно одредена доза на лекот. Најчесто во лекувањето се применува комбинирана терапија. (11).

Во првите известувања за лекувањето на АФЛС беа наведени кортикостероидите, поточно преднизонот во високи дози. Иако сите известувања беа позитивни, тие опфаќаа мал број на испитаници, а набрзо се појавија и известувања за нуспојавите од ваквата терапија (Кушингоиден изглед на пациентката, акни, дијабетес, хипертензија, остеопороза итн)(1,2,8,11).

Аспирирот во ниски дози се покажа како корисен лек во превенцијата на интраутеусниот застој на плодот и спречување на прееклампсија. Пациентките кои го примале во овие дози не покажале нуспојави (4,8)

Секојдневната субкутана примена на хепарин од профилатички до терапевтски дози, може да го спречи настанувањето на плацентна тромбоза и како последица на тоа губиток на плодот. Денес нашироко се применува нискомолекуларниот хепарин со цел низ на предности.(10).

Во случај на докажано автоимуно заболување може да се користи имунотерапијата и тоа како имunosупресивна терапија која се дава преко концепционо, секоја трета недела во тек на бременоста се до навршување на 32 н.г. Во продажба постојат различни фабрички препарати под различни концентрации и под различни имиња.(11).

Како додаток кон основната терапија во литературата се наведува и примената на плазмафереза и Азатиопирин(8).

Опишани се и случаи кај кои не е применета ниту една од терапевските методи, т.е. пациентките не биле лекувани а сепак имале успешен исход на бременоста. Но тука треба да се нагласи дека тие имале интензивен надзор кој најверојатно придонел во успешниот исход.

Заедничка карактеристика на сите успешно завршени бремености кои биле на некој од опишаните начини лекувани е дека во најголем број завршуваат предвремено.(8).

## **7. Заклучок**

Нормалниот тек на бременоста и раѓањето на здраво поколение ги надминува медицинските аспекти со оглед на тоа да завлегува длабоко во најосетливите слоеви социјалните, демографските и др. аспекти на секоја нација и држава. Таканаречената бела чума како голем проблем на крајот на 20-от и почетокот на 21-от век присутна е во сите развиени земји, но и кај нас. Големите број на намерни прекинувања на бременоста чија вистинска бројка не се знае и високиот процент на брачни двојки кои се соочуваат со проблемот да се добие здраво живородено дете (10-15%), налагаат да се открие секој можен причинител кој го попречува нормалниот тек на бременоста. Кога пред себе имаме пациенти кои се соочуваат со проблемот спонтан абортус или интраутерусна смрт на плодот треба да се посвети особено внимание. Кај пациентка со вака оптеретена акушерска анамнеза, покрај тоа што ќе се исклучат бројните можни причинители (инфекции, ендокринолошки, анатомски, генетски пореметувања), треба да се помисли и на можно имунолошко пореметување.

Индикација за одредување на АФЛА имаат пациентки со:

- инфертилитет
- клиничко сомнение или активен СЛЕ
- длабока венска или артериска тромбоза
- позитивен тест на антинуклеарни антителиа
- број на тромбоцити под  $175 \times 10^9 / \text{л}$
- лажно позитивен VDRL тест
- позитивен тест на антителиа кон глатките мускули (8).

АФЛС денес е поле на интересирање на целокупната клиничка медицина со оглед на богатството на клинички манифестации. Таа мултидисциплинарност во дијагностичкиот и тераписки пристап истовремено е и одраз на неделивоста на медицината во пристапот кон пациентот а се со една цел: да се лекува пациентот а не болеста.

---

*\*Авторите не доставија резиме на англиски јазик*

## 8. Литература

1. Stojanović Lj. *Maske antifosfolipidnog sindroma u internoj medicini, akušerstvu i neurologiji*. KBC Bežanijska Kosa, Beograd 1997
2. Stefanović D. *Antifosfolipidni sindrom*. Acta Medica Semendrica, 1996; IV (8-9): 63-65
3. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. *Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant*. Lancet 1983;i:1361-1363
4. Jašović E. *Značaj ultrasonografskih parametara u dijagnostici ugroženosti ploda u trudnoći sa hipertenzivnim sindromom*. Magistarska teza, Beograd, 2000.
5. Boddi M., Prisco D., Fredi S. et al.. *Antiphospholipid antibodies and pregnancy disorders in women with insulin dependent diabetes*. Thromb Res, 1996: 82(3): 207-216
6. Uncu G., Ozan H., Kucukerdogan J., Cengit C.. *Anticardiolipin antibodies in pregnancy induced hypertension*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996; 70 (1):97-100.
7. Zhang S., Dong J., Liu B.. *Evaluation and its clinical significance of antiplatelet granule membrane protein-140 autoantibodies and anti-calmodulin antibody in patients with severe pregnancy induced hypertension*. Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih, 1995; 30 (11): 665-667
8. Ivanišević M. *Antifosfolipidna protutjela i spontani pobačaji*. Gynaecologia et perinatologia, 1997; 6(suppl) (1):29-33
9. Galli M., Comfurius P., Massen C et al.. *Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor*. Lancet 1990; 335:1544-1547.
10. Jevremović M., Rosić B.. *Imunološki aspekti trudnoće i porođaja*. Vo: Opstetricija I. Dinulović D.. Ed 544-560. Novinsko-izdavačka ustanova Službeni list SRJ, Beograd, 1996.
11. Cvetković M.. *Imunoterapija u trudnoći*. IV Jugoslovenski kongres perinatalne medicine, 20-22 novembar 1997, Beograd