

Алиева С.А., Абусуева З.А., Одаманова М.А., Аллахкулиева С.З.

Привычное невынашивание у женщин с сочетанием аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и АФС

ГБОУ ВПО Дагестанской Государственной Медицинской Академии, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, г. Махачкала

Aliyeva S.A., Abusuyeva Z.A., Odamanova M. A., Allahkuliyeva S.Z.

Habitual miscarriage in women with a combination of autoimmune diseases of the thyroid gland and AFS

Резюме

В мировой литературе опубликовано много работ, основным объектом изучения которых являются женщины репродуктивного возраста, включая здоровых женщин, женщин с привычным невынашиванием и бесплодных женщин, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям. Большинство этих исследований показало достоверную связь между наличием тиреодных аутоантител, бесплодием и повышенным риском невынашивания. Адекватный уровень циркулирующих в крови гормонов щитовидной железы является предметом "первой необходимости" для нормального функционирования репродуктивной системы. В данной статье рассматривается взаимосвязь невынашивания с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и циркуляцией антифосфолипидных антител. Эта ассоциация возникла не случайно. Возможным механизмом такой взаимосвязи является тот факт, что наличие анти тиреодных антител отражает генерализованную активацию иммунной системы и усиливает аутоиммунный процесс, направленный против фетоплацентарной системы.

Ключевые слова: Антифосфолипидные антитела, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, невынашивание

Summary

In world literature, published many works, the main object of study are women of reproductive age, including healthy women, women with recurrent pregnancy loss and infertile women undergoing assisted reproductive technologies. Most of these studies showed a significant Association between the presence tireoidnykh autoantibodies, infertility and an increased risk of miscarriage. Adequate levels of circulating blood levels of thyroid hormones is the subject of "Essentials" for the normal functioning of the reproductive system. This article examines the relationship of miscarriage with autoimmune thyroid diseases and circulation of antiphospholipid antibodies. This Association is not accidental. A possible mechanism for this relationship is the fact that the presence of antithyroid antibodies reflects a generalized activation of the immune system and enhances autoimmune process directed against fetoplacental system.

key words: Antiphospholipid antibodies, autoimmune thyroid disease, miscarriage

Введение

Вопросам изучения функционирования щитовидной железы (ЩЖ) во время беременности в последние годы было посвящено много зарубежных и отечественных публикаций и исследований. Но, к сожалению, в мировой литературе очень мало работ по выявлению циркуляции антифосфолипидных антител и кофакторов антифосфолипидных антител (АФА) у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АЗЩЖ). Большинство описанных работ связано лишь с определением антикардиолипиновых антител.

Целью нашей работы было определение антифосфолипидных антител и изучение их спектра у пациентов

с различными формами аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и привычным невынашиванием в анамнезе.

Актуальной проблемой на наш взгляд является выработка дифференцированных подходов к диагностике и профилактике синдрома потери плода, обусловленного циркуляцией АФА у беременных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и ведение таких беременных с назначением патогенетически обусловленной терапии [1, 3, 6].

Антитела, не специфичные по отношению к щитовидной железе, такие как антикардиолипиновые, антитела к гладкой мускулатуре и ДНК, достаточно часто

встречаются у пациентов с АЗЩЖ [11, 12]. Хотя у таких пациентов речь не идет о развитии системного аутоиммунного процесса, есть достаточно серьезные аргументы в пользу того, что распространенность АЗЩЖ при некоторых органонеспецифических аутоиммунных заболеваниях повышена.

Для осуществления цели исследования, на основании разработанных клинико-лабораторных критериев, было обследовано 154 женщины с синдромом потери плода. Из них 112 женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (болезнью Грейвса, аутоиммунным тиреоидитом, послеродовым тиреоидитом) и 42 пациентки с синдромом потери плода в анамнезе, но без патологии щитовидной железы.

Все обследованные пациентки составили 3 группы:

I группа - 40 беременных полностью соответствующих клиническим и лабораторным критериям болезни Грейвса и с синдромом потери плода в анамнезе;

II группа - 48 беременных с аутоиммунным тиреоидитом и синдромом потери плода в анамнезе. У 14 беременных женщин аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен до беременности, у 10 - во время беременности, у 11 пациенток наблюдали увеличение ЩЖ без нарушения функции.

III группа - 24 женщины с послеродовым тиреоидитом и синдромом потери плода в анамнезе.

Группа сравнения составили 42 пациентки с синдромом потери плода в анамнезе и без АЗЩЖ.

Контрольную группу составили 65 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности.

При обследовании женщин проводилось изучение репродуктивного и соматического анамнезов, оценка тиреоидного статуса, обследование системы гемостаза и определение титра антифосфолипидных антител - кардиолипину, β 2-гликопротеину I, протромбину, аннексину V (изотипы IgM/IgG). Диагноз антифосфолипидного синдрома ставился только при сочетании одного или более клинических проявлений и лабораторных признаков циркуляции АФА и/или ВА и/или антител к белкам-кофакторам (β 2-гликопротеину I, аннексину V, протромбину, протенину С и др.).

Согласно данным литературы, заболевания щитовидной железы часто ассоциируются с коагулопатией. Описаны случаи развития инсультов, повторных венозных тромбозов, синдрома Бадда-Киари у больных тиреотоксикозом и циркуляцией АФА [7, 8]. Присутствие АФА у пациентов с болезнью Грейвса объясняется молекулярной мимикрией эпителиев ТТГ рецепторов и β 2-гликопротеина I. Возможно, что тиреотоксикоз сам по себе является фактором, провоцирующим образование АФА. По данным мировой литературы, у 43% пациентов с болезнью Грейвса наблюдается циркуляция АФА изотип IgG и у 7% изотип IgM [8].

Как свидетельствуют литературные данные, у 66,6% женщин, страдающих токсическим зобом (некомпенсированный гипертиреоз), беременность имеет осложненное течение. В наших наблюдениях признаки угрожающего

выкидыша или преждевременных родов имели место у 14 (35%) пациенток, 5 (25%) из них - это беременные, поздно обратившиеся за консультацией, и до этого срока у нас не наблюдались. У 4 (20%) на ранних сроках (6 и 7 недель) отмечалась отслойка хориона. Угроза прерывания беременности в нашей работе чаще наступала в ранние сроки, что может быть связано со значительным повышением функции щитовидной железы, сопровождающимся усиленной продукцией тиреоидных гормонов и действием антифосфолипидных антител. Вероятно, усиленно продуцируемый тироксин оказывает отрицательное влияние на процессы имплантации и дальнейшее развитие плодного яйца, что приводит к аборт.

В нашей работе антифосфолипидный синдром у женщин с тиреотоксикозом ($n=40$) был выявлен у 45% (18 случаев). Циркуляция ВА наблюдалась у 40% (16 случаев) в группе с тиреотоксикозом, в то время как в группе сравнения у пациенток без АЗЩЖ - у 33,3% (14 женщин) ($p<0,05$), в контрольной группе здоровых беременных у 1,5% (1 случай) ($p<0,005$ по сравнению с контрольной группой). Антитела к кардиолипину (высокие титры Ig/IgM) - у 35% (14 случаев), антитела к β 2-гликопротеину I - у 45% (18 случаев), антитела к аннексину V - у 20% (8 случаев), антитела к протромбину - у 5% (2 случая). В группе сравнения в 35,7%, 33,3%, 14,2% и 9,5% соответственно. В то время как в контрольной группе у 3%, 4,6%, 1,5% и 0% соответственно ($p<0,005$ по сравнению с контрольной группой). При этом наблюдалась циркуляция одновременно нескольких антител.

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее отягощенный акушерский анамнез и наихудший исход беременности (тяжелая преэклампсия, ВЗРП, преждевременные роды) наблюдался именно у пациенток с циркуляцией нескольких видов антифосфолипидных антител одновременно.

Взаимосвязь АФС с тиреотоксикозом уникальна. Возможно, что болезнь Грейвса является одним из этиологических факторов развития антифосфолипидного синдрома и обусловлена индукцией антифосфолипидных антител как результат аутоиммунного феномена. Мы считаем, что пациентов с болезнью Грейвса и клиническими проявлениями гиперкоагуляции и/или акушерскими осложнениями в анамнезе следует обследовать на наличие антифосфолипидных антител.

2 группу нашего обследования составили 48 беременных с аутоиммунным тиреоидитом и синдромом потери плода в анамнезе. У 28 беременных женщины аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен до беременности, у 20 - АИТ был диагностирован во время данной беременности, но он мог существовать и ранее, протекая бессимптомно. Обращает на себя внимание наличие гинекологических и акушерских проблем в анамнезе у женщин.

По данным литературы, у 22% пациентов с АФС был выявлен гипотиреоз [9, 10]. Но, к сожалению, мало данных о частоте циркуляции АФА у больных с аутоиммунным тиреоидитом. В нашей работе антифосфолипидный синдром у женщин с аутоиммунным тиреоидитом ($n=48$) был выявлен в 33,3% (16 случаев). У 16 (33,3%) женщин 2

группы была выявлена циркуляция антител к кардиолипину, у 12 (25%) - циркуляция волчаночного антикоагулянта, у 12 (25%) - антител к b2-GPI, у 12 - антитела к аннексину V, у 6 (12,5%) - антитела к протромбину. У 7 женщин наблюдалась одновременная циркуляция ВА, антител к кардиолипину и b2-GPI, у 2 - ВА и антител к протромбину, у 8 - одновременно сочетание антител к аннексину V и b2-GPI, у 3 - ВА, антитела к кардиолипину и аннексину V, у 4 - антитела к кардиолипину и протромбину.

В прошлом частота осложненной беременности и родов у женщин с гипотиреозом была достаточно высокой. На сегодняшний день они практически не встречаются при правильном и своевременном лечении гипотиреоза. В нашей работе в 42 случаях роды были естественными. Преждевременные роды почти в 36-37 недель произошли в 10 случаях. Причиной преждевременных родов у этих групп пациенток были тяжёлые формы преэклампсии, когда планировалось досрочное родоразрешение в связи с неэффективностью проводимой терапии и усугубляющийся СЭРП на фоне фетоплацентарной недостаточности, а также преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. В 6 случаях беременность завершилась операцией кесарева сечения по акушерским показаниям (упорная слабость сократительной деятельности матки, синдром потери плода в анамнезе). 100% беременностей во 2 группе завершились рождением живых детей. Более неблагоприятное течение беременности наблюдалось именно у тех беременных, у которых на фоне развившегося гипотиреоза была высокая концентрация АФА и, которые не получали с первых дней беременности адекватную противотромботическую терапию.

Данные исследования позволяют предположить, что сам по себе АИТ не вредит репродуктивной функции, но изменение функционального состояния ЩЖ вследствие аутоиммунного тиреоидита и одновременная циркуляция антифосфолипидных антител может оказывать неблагоприятное воздействие на развитие плода и течение беременности.

В 3 группе пациенток, которую составили 24 женщины с послеродовым тиреоидитом, как правило, через 8-12 недель после родов развивается транзиторный тиреотоксикоз, впоследствии гипотиреоз (примерно в середине 19 недели) и через 6-8 месяцев восстанавливается эутиреоз. По данным литературы, тиреотоксикоз развивается не у всех больных с послеродовым тиреоидитом; примерно у 1/3 больных тиреотоксическая фаза или совсем отсутствует, либо столь коротка, что ее не успевают заметить [2]. Гипотиреоз выявляется чаще через 8-9 месяцев. В нашей работе повышение ТТГ мы наблюдали у всех женщин 3-й группы во время гипотиреодной стадии послеродового тиреоидита - у 6 сразу и у 18 через 6-8 месяцев после родов. Также у всех был повышенный титр антител к пероксидазе тиреоцитов. Антитела к рецептору ТТГ были обнаружены в 2 случаях.

При сравнении с группой сравнения, мы не обнаружили статистически значимых различий в анамнезе, течении всего гестационного и послеродовых периодов.

По данным литературы, антифосфолипидный синдром у женщин с послеродовым тиреоидитом наблюдается в 15%. В нашем исследовании антитела к фосфолипидам мы обнаружили у 4-х (16,6%) женщин в послеродовом периоде. При этом циркуляция антител к кардиолипину отмечалась у 4 пациенток (16,6%), ВА - у 2 (8,3%) и антител к b2-GPI - у 4 (16,6%), в группе сравнения - данные показатели распределились следующим образом - 45,7%, 33,3%, 16,7% соответственно ($p>0,05$). Одновременная циркуляция антител к кардиолипину и b2-GPI наблюдалась у всех 4-х женщин. У двоих при этом было выявлено и наличие ВА. Следует отметить, что в 3-й группе мы не наблюдали повышение уровня антител к аннексину V и протромбину. Мы обследовали этих же женщин через 6 месяцев. У одной пациентки сохранилась высокая концентрация антител к кардиолипину и b2-GPI, несмотря на антикоагулянтную терапию. Соматический анамнез женщин был осложнен синдромом Рендо-Ослера, чем мы и объясняем стойкую персистенцию АФА. Пациентка находится под наблюдением ревматологов и эндокринологов. У других трёх - циркуляция АФА и ВА отсутствовала.

То есть сам по себе послеродовый тиреоидит не являлся фактором, усиливающим выработку АФА. Циркуляция АФА, возможно, была связана с генерализованным аутоиммунным процессом, наличием беременности, недавно перенесенными родами.

Следует отдельно остановиться на группе пациентов с синдромом потери плода без АЗЩЖ (IV группа). В нашей работе АФС в данной группе ($n=42$) встречался у 35,7% (15 женщин). Спектр АФА (IgG/IgM/IgA средние и высокие титры) распределился следующим образом: антитела к кардиолипину наблюдались в 35,7% (15 случаев), циркуляция ВА - у 33% (14 случаев), антитела к β 2-гликопротеину I - 33,3% (14 случаев), антитела к аннексину V - 14,2% (6 женщин), к протромбину - 9,5% (4 случая).

Таким образом, из всех 154 женщин с синдромом потери плода в анамнезе антифосфолипидный синдром был обнаружен у 53 женщин (34,4%), тогда как в контрольной группе частота циркуляции АФА составила 4,7% ($p<0,005$). Из 154 женщин с невынашиванием в анамнезе 112 составили женщины с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Перед нами стоял вопрос являются ли АЗЩЖ фактором, провоцирующим образование АФА у женщин с синдромом потери плода в анамнезе и усугубляющим риск невынашивания беременности. Из 112 женщин с АЗЩЖ у 38 (33,9%) был диагностирован АФС, в то время как у 42 женщин без АЗЩЖ и осложнённым акушерским анамнезом (синдром потери плода) АФС был выявлен в 35,7% (15 женщин) ($p>0,005$). Мы не выявили достоверно значимой разницы между частотой выявления АФС среди женщин с АЗЩЖ и без АЗЩЖ и невынашиванием в анамнезе. Но при дальнейшем анализе полученных результатов и рассмотрении частоты АФС среди отдельных групп аутоиммунных заболеваний щитовидной железы было обнаружено, что антифосфолипидный синдром чаще выявлялся в группе пациентов с

тиреотоксикозом - у 18 среди 40 женщин (45%) ($p < 0,005$ по сравнению с группой сравнения). Обращает на себя внимание также и высокая частота АФС среди женщин с аутоиммунным тиреонидитом - у 16 из 48 женщин (33,33%). Можно предположить, что наряду с индукцией гиперфункции ЩЖ, тиреостимулирующие антитела участвуют в развитии других аутоиммунных реакций, которые могут играть роль в патогенезе репродуктивных расстройств [4, 5]. Возможно, что они являются фактором, провоцирующим образование антифосфолипидных антител, наличие которых усугубляет риск невынашивания беременности.

Наличие анти тиреоидных антител отражает генерализованную активацию иммунной системы и само по себе усиливает аутоиммунный процесс, направленный против фетоплацентарной системы. А в сочетании с циркулирующей антифосфолипидных антител еще больше повышается риск развития акушерских осложнений.

Коррекция системы гемостаза и поддержание тиреоидного статуса на нормальном уровне в течение беременности, способствовали нормализации функционального состояния ЩЖ, снижению уровня антител к фосфолипидам и их кофакторам, нормализации маркеров тромбофилии и агрегации тромбоцитов и положительно повлияли на течение беременности и родоразрешение.

Заключение

На основании данного исследования можно рекомендовать всем беременным женщинам с увеличенной ЩЖ исследование функционального статуса ЩЖ (тиреоидный статус); после ультразвукового исследования показано определение титра антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции. Обнаружение в крови этих

женщин повышенного титра антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции свидетельствует о возможном развитии гестационного гипо-/гипертиреоза, а также послеродового тиреоидита. Наличие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы может предполагать наличие генерализованного аутоиммунного процесса и приводить к осложненному течению беременности. В связи с этим целесообразным является всем женщинам с АЗЩЖ и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, особенно с синдромом потери плода в анамнезе, помимо оценки и коррекции тиреоидного статуса, проводить обследование системы гемостаза и определение уровня антифосфолипидных антител и их кофакторов. Ранняя диагностика и коррекция системы гемостаза и тиреоидной дисфункции во время беременности будут способствовать профилактике осложнений беременности и предотвратят развитие патологии у потомства. ■

Алиева Светлана Айдемировна - ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Дагестанской Государственной Медицинской Академии, Абусуева Зухра Абусуевна - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО ДГМА, Аллаххулиева Саида Зибцилаевна - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Дагестанской Государственной Медицинской Академии, Одаманова Мадина Ахмедовна - к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Дагестанской Государственной Медицинской Академии, Автор, ответственный за переписку - Алиева Светлана Айдемировна, 8(928) 670-87-27, khnov@yandex.ru

Литература:

1. Аутоиммунный тиреоидит и беременность. Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут. - *Thyroid International* 3 - 2004.
2. Гусова З.Р. Клинико-иммунологические особенности больных аутоиммунным тиреоидитом. и эндемическим зобом / З.Р. Гусова, Л.П. Сизякина // *Аллергология и иммунология*. 2002. - Т.3, № 2. - С.305-308.
3. Мельниченко Г.А. Болезни щитовидной железы и беременность: В кн.: *Болезни органов эндокринной системы (руководство по внутренним болезням) / Под ред. И.И. Дедова*. - М.: Медицина, 2002.
4. Фадеев В.В. Аутоиммунный тиреоидит / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов // *Проблемы эндокринологии*. 2001. - Т.47, № 4. - С.7-13.
5. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе лёгкого йодного дефицита. — М.: 2005.
6. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(1):63-70.
7. Hamza N, Khochali I, Gassab E, Baba A. Graves' disease associated with cerebrovascular disease and antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Endocrinol*. 2010; Sep 2.
8. Jain A. Antiphospholipid antibody syndrome associated with Graves' disease presenting as inferior vena cava thrombosis with bilateral lower limb DVT. *Clin. Med. Insights Case Reports*. 2014 April 16;7:37-9.
9. Jones WR. Autoimmune disease and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Jun;34(3):251-8.
10. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT, Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71(5):843-848.
11. Morita H, Arima T, Matsuda M. Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1203-1206.
12. Paggi A, Caccavo D, Ferri GM, et al. Anti-cardiolipin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 329-333.