

Материал и методы

Обследовано 15 беременных, больных достоверной СКВ (критерии ACR, 1997). Медиана возраста пациенток составила 28,0 (23-33) лет. Длительность СКВ – 4,0 (3-9) года, активность по SLEPDAI [4] к началу беременности составила 2 (2-11) балла. У 4 из 15 беременных с СКВ имелся сопутствующий АФС. Все, кроме одной больной, за время исследования принимали метипред (МП) от 2 до 20 мг/сут в соответствии со степенью активности волчаночного процесса. Пациенткам с АФС назначалась антиагрегантная и/или антикоагулянтная терапия.

Обследование беременных осуществлялось в каждом триместре гестации (на сроках гестации 8-11; 20-24 и 30-32 нед.).

Определение содержания IgG- и IgM-aAnx5 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов «Orgentec» (Германия), согласно инструкции фирмы изготовителя. Уровни IgG- и IgM-aAnx5 ниже 5 Ед/мл считались отрицательными, 5-8 Ед/мл – пограничными и более 8 Ед/мл – положительными. IgG- и IgM-аКЛ в сыворотке крови определялись методом ИФА с помощью тест-систем собственного изготовления. За верхнюю границу нормы принята концентрация аКЛ, превышающая среднее значение данного показателя у доноров на 5 стандартных отклонений, что составило 23 GPI – для IgG-аКЛ и 26 MPI – для IgM-аКЛ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 5.0 с использованием критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повышение aAnx5 хотя бы в одном из триместров беременности было обнаружено у 7 больных (46,7%), т.е. почти у половины пациенток: 6 – были позитивны только по IgG-aAnx5, а одна как по IgG, так и IgM-aAnx5; изолированного повышения IgM-aAnx5 не было отмечено.

У 4-х из 7-ми больных с повышенными показателями aAnx5 уровни IgG-aAnx5 колебались от 5,3 до 7,4 Ед/мл, то есть были пограничными; а у 3-х они составили соответственно 9,6; 12,1 и 168,5 Ед/мл. У последней пациентки имелось одновременное повышение и IgM-aAnx5, достигавшее 14,4 Ед/мл.

Повышение IgG- и/или IgM-аКЛ в период гестации также выявлялось у 7-ми больных, при этом только у 2-х из них ранее диагностировался АФС.

Анализ ассоциации показателей aAnx5 с рядом параметров выявил достоверную прямую корреляцию IgG-aAnx5 с активностью СКВ по шкале SLEPDAI ($r=0,52$, $p=0,001$), а также с IgG-аКЛ ($r=0,40$, $p=0,028$) и обратную корреляцию со сроком родоразрешения ($r= -0,39$, $p=0,014$).

С целью оценки влияния позитивности aAnx5 на исход беременности все беременные с СКВ были разделены на 2 группы: 1-ую составили 7 женщин с повышенными показателями aAnx5; 2-ую – 8 с нормальными уровнями aAnx5 в течение всего периода гестации.

Сравниваемые группы беременных были сопоставимы по возрасту пациенток и активности СКВ по SLEPDAI. Больные 2-ой группы имели достоверно большую длительность заболевания (табл.1). В каждую группу вошли по две пациентки с АФС; 4 больные 1-ой группы и 3 во 2-ой имели в период наблюдения повышение уровня аКЛ.

Исследование динамики показателей aAnx5 в течение гестации продемонстрировало, что повышение aAnx5 несколько чаще наблюдалось во II-ом триместре беременности (соответственно по триместрам – у 4-х, 6-ти и 3-х больных), и наиболее высокие их значения отмечались также во II-ом и, в меньшей степени, – в I-ом триместрах (рис.1а и 1б). Поэтому, если рассматривать aAnx5 как фактор риска потери беременности у больных с СКВ, то именно эти сроки гестации заслуживают особого внимания со стороны ревматолога и акушера.

Таблица 1
ХАРАКТЕРИСТИКА СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ

Показатель	aAnx5 (+) n=7	aAnx5 (-) n=8	p
Возраст больных, лет *	28 (23-31)	28,5 (23,5-36)	нд
Длительность СКВ, годы*	3,0 (2-7)	7,5 (4-12,5)	0,049
SLEPDAI, балл*	10 (2-14)	2 (1-5)	нд
АФС (+), n	2	2	нд
аКЛ (+), n	4	3	нд

* – Ме (25%-75%); нд – различия недостоверны

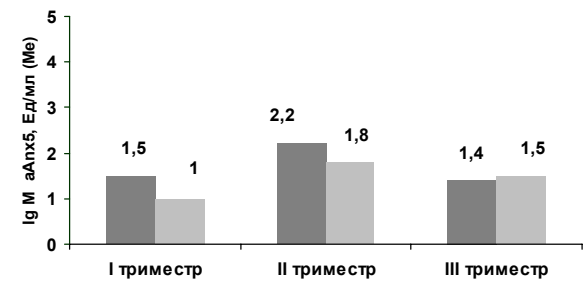
Оценка исходов гестации показала, что 11 из 15 (73,3%) беременностей завершились родами жизнеспособным младенцем. Имелось 4 случая неблагоприятного исхода: 2 случая антенатальной гибели плода, одни преждевременные роды нежизнеспособным ребенком и один случай досрочного родоразрешения больной из-за преэклампсии с гибелью младенца в первые сутки после родов. Все случаи потери плода произошли во второй половине беременности. В 11 случаях родоразрешение было через естественные родовые пути, а в 4-х – кесаревым сечением.

Исходы беременности в сравниваемых группах больных приведены в табл. 2.

Средние сроки родоразрешения в сравниваемых группах больных не отличались, и их медиана составила 36 нед.; по 2 пациентки каждой группы были родоразрешены кесаревым сечением. Неблагоприятные исходы беременности зарегистрированы у 3-х пациенток с нормальными показателями aAnx5 и у одной – положительными значе-

Рис.1а и 1б

ПОКАЗАТЕЛИ IGG- И IGM-AANX5 В РАЗЛИЧНЫЕ ТРИМЕСТРЫ БЕРЕМЕННОСТИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ СКВ



*p=0,039, **p=0,002

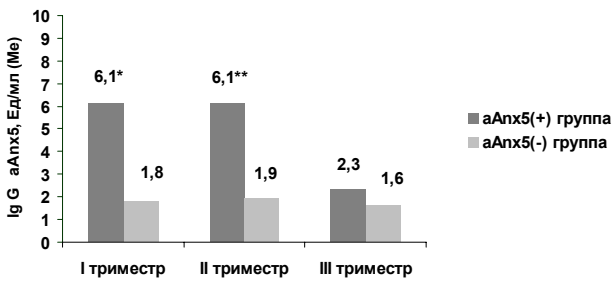


Таблица 2
ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

Показатель	aAnx5 (+) n=7	aAnx5 (-) n=8
Срок родоразрешения*, нед.	36 (34-37)	36 (32-38)
Срочные роды (≥ 37 нед.), n	3	3
Преждевременные роды# (≤ 37 нед.), n	3	2
Кесарево сечение, n	2	2
Неблагоприятный исход, n	1	3

* – Ме (25%-75%),

– исключая неблагоприятные исходы

ниями aAnx5.

Данные о 4-х пациентках с неблагоприятным

Таблица 3
ХАРАКТЕРИСТИКА 4-Х БОЛЬНЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ БЕРЕМЕННОСТИ

Показатель	Больная			
	1	2	3	4
SLEPDAI, балл	18	2	2	0
Доза МП, мг/сут	20	16	6	8
АФС	+	-	+	-
аКЛ	+	+	+	-
aAnx5	+	-	-	-
Срок родораз нед.	30	35	24	29
Кесарево сечение	-	-	-	+

исходом беременности приведены в табл.3.

Только одна из 4 беременных с неблагоприятным исходом гестации имела повышенные показатели IgG-aAnx5 (соответственно по триместрам гестации 3,1; 9,6 и 6,9 Ед/мл). Трое из 4 больных были позитивными по аКЛ, и у двух из них ранее диагностирован АФС, который, вероятно, повлиял на исход гестации.

Представляла интерес одна больная СКВ и АФС с нормальными аКЛ в период гестации и с очень высокими показателями aAnx5 во II триместре беременности (168,5 Ед/мл и 14,4 ед/мл соответственно для IgG- и IgM-aAnx5). У этой пациентки беременность хотя и завершилась рождением живой

жизнеспособной девочки, но на 35 нед. гестации развились симптомы преэклампсии, обусловившие необходимость досрочного родоразрешения кесаревым сечением, а послеродовый период осложнился острым тромбозом наружной яремной вены.

Таким образом, в нашем исследовании неблагоприятные исходы беременности у больных СКВ не ассоциировались с повышением aAnx5 и чаще наблюдались при позитивных аКЛ. Так, среди 10 беременных с аКЛ или aAnx5: из 3-х позитивных только по аКЛ имелось 2 случая потери беременности; 4-х позитивных как по аКЛ, так и aAnx5 – 1 случай; а у 3 пациенток с повышением только aAnx5 беременность завершилась родами жизнеспособным младенцем. Однако на результаты проведенного исследования могли повлиять как невысокие уровни повышения aAnx5 среди обследованных пациенток, так и немногочисленность групп исследованных. Требуется уточнения и роль aAnx5 в послеродовом периоде больных СКВ.

Отсутствие ассоциации исходов беременности с уровнями aAnx5 отмечалось и N.Bizzago и соавт. [5], которые показали, что IgG- и IgM- aAnx5 обнаруживались соответственно у 25% и 27% женщин, имевших выкидыши, и у 23% и 28% среди тех, у кого беременность закончилась срочными родами здоровым ребенком. Эти данные позволили авторам сделать вывод, что определение повышенного уровня aAnx5 у здоровых беременных вряд ли можно рассматривать как фактор риска возможных выкидышей. Вместе с тем эти же авторы в другом исследовании [6] подчеркивают, что aAnx5 могут играть важную роль в повторных случаях потери беременности у больных СКВ.

Данные о механизмах действия aAnx5 крайне малочисленны. Группа авторов из Японии [7] полагает, что aAnx5 предотвращает процесс свертывания в сосудах плаценты во время беременности. Другие исследователи [8] обсуждают роль одновременного с aAnx5 присутствия других антифосфолипидных антител в создании предпосылок для тромбозов и потери плода при АФС. Требуется также дальнейшее изучение значения генетических мутаций в гене aAnx5 для исходов беременности.

Выводы

1. Повышение IgG-aAnx5 отмечено почти у половины обследованных беременных с СКВ.
2. Повышение aAnx5 наблюдалось преимущественно во II-ом триместре беременности.
3. Четкой связи между повышенными показате-

лями Anx5 и неблагоприятными исходами гестации не прослежено.

4. Окончательное суждение о значении aAnx5 в развитии осложнений и исходах беременности при СКВ можно будет сделать по мере накопления результатов исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Volker G., Moss S.E. Annexin: from structure to functions. *Physiol.Rev.*, 2002, 82, 331-371
2. Masuda J., Takayama E., Satoh A. et al. Levels of annexin IV and V in the plasma of pregnant and postpartum women. *Throm.Haemost.*, 2004, 91, 1129-1136
3. Gonzalez-Conejero R., Corral J., Roldon V. et al. A common polymorphism in the annexin V Kozak sequence (-1C>T) increases translation efficiency and plasma levels of annexin V, and decreases the risk of myocardial infarction in young patients. *Blood*, 2002, 15, 2081-2086
4. Buyon J.P., Kalunian K.C., Ramsey-Goldman R. et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*, 1999, 8, 677-684
5. Bizzaro N., Tonutti E., Villata D. et al. Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch.Pathol.Lab.Med.*, 2005, 129, 61-68
6. Bizzaro N., Antico A., Mussso M et al. A prospective study of 1038 pregnancies on the predictive value of antiannexin V antibodies for fetal loss. *Ann. N.Y.Acad.Sci*, 2005, 1050, 348-356
7. de Laat B., Derksen R.H.W.M., Mackie I.J. et al. Annexin A5 polymorphism (-1C→T) and the presence of anti-annexin A5 antibodies in antiphospholipid syndrome. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, 1468-1472
8. Van Eerden P., Wu X.X., Chazotte C. et al. Annexin A5 levels in midtrimester amniotic fluid: association with intrauterine growth restriction. *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 2006, 194, 1371-1376

Поступила 31.08..07

Abstract

Z.S. Alekberova, N.M. Kosheleva, E.N. Alexandrova, S.I. Husmieva, A.A. Novikov, E.L. Nasonov

Antibodies to annexin-5 in pregnant women with systemic lupus erythematosus

Objective. To assess change of annexin-5 antibodies (AA5) level and AA5 influence on gestation outcome in pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. 15 pregnant women with SLE who fulfilled 1997 ACR criteria (4 of them with concomitant antiphospholipid syndrome – APS) were included. Median age of pts was 28,0 (23-33) years, median SLE duration – 4,0 (3-9) years. SLEDAI activity score at the beginning of gestation was 2 (2-11). All but one pts received metypred from 2 to 20 mg/day. The women were examined in every trimester of gestation. AA5 and anticardiolipine antibodies (ACLA) were evaluated with immunoenzyme assay.

Results. AA5 elevation was revealed in 7 women (group 1): 6 of them were only IgG AA5 positive, 1 had both IgG and IgM AA5. Isolated IgM AA5 elevation was absent. 4 pts had borderline IgG AA5 values (from 5,3 to 7,4 U/ml). 3 pts had respectively 9,6, 12,1 and 168,5 U/ml. The last pt was also positive for IgM AA5 (till 14,4 U/ml). AA5 elevation was more frequent and more prominent during the II trimester of gestation. 8 pts with SLE (group 2) did not have AA5 elevation. 11 from 15 gestations ended with birth of viable baby, the rest 4 had unfavorable outcome. Median terms of delivery did not differ in both groups and came to 36 weeks. 3 pts with normal AA5 and 1 pt with elevated AA5 had gestation lost. 3 from these 4 pts were ACLA positive and APS was earlier diagnosed in 2 from them.

Conclusion. Almost half of pregnant women with SLE (7 from 15) had AA5 elevation mainly during the II trimester of gestation. Unfavorable gestation outcomes were not associated with AA5 elevation. Possibly low levels of AA5 positivity and small sample size could influence the results.

Key words: systemic lupus erythematosus, gestation, annexin-5 antibodies.