

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ

Федорова Т. А., Серов В. Н., Сидельникова В. М.

НЦ АГиП РАМН, директор – акад. РАМН, проф. В. И. Кулаков, г. Москва

Акушерские кровотечения, гестозы и другие осложнения беременности, гнойно-воспалительные заболевания продолжают оставаться актуальными проблемами современного акушерства, гинекологии и неонатологии. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в борьбе с кровотечениями, гестозами и инфекцией, они по-прежнему имеют существенный удельный вес в структуре материнской заболеваемости и смертности.

Этому способствует ряд факторов, составляющих особенности современной медицины, к которым относятся изменение контингента беременных и родильниц, значительное увеличение частоты абдоминального родоразрешения, не всегда достаточно обоснованное применение с профилактической и лечебной целью антибиотиков широкого спектра действия, приводящее к накоплению в клиниках антибиотикоустойчивых видов и штаммов микроорганизмов, использование современных инвазивных методов обследования. Следует также учитывать все возрастающее применение во время беременности различных лекарственных препаратов, в том числе и кортикостероидов, обладающих иммунодепрессивным действием.

Среди причин привычного невынашивания большую роль играют аутоиммунные нарушения, в том числе антифосфолипидный синдром, частота встречаемости которого среди женщин с привычным невынашиванием составляет 27–42%. Без проведения адекватной терапии гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90–95% женщин.

Кроме того, в этиологии большинства аутоиммунных процессов большая роль отводится инфекционным факторам, в частности генитальному герпесу, цитомегаловирусу. По данным ВОЗ, эта цифра достигает 10%, что приводит к самопроизвольным выкидышам, неразвивающейся беременности, внутриутробной гибели плода и инвалидизации ребенка.

Существующие методы терапии этой патологии не всегда эффективны. Использование больших доз глюкокортикоидов токсично для матери и плода, антикоагулянты могут вести к развитию ятрогенных осложнений – гепарининдуцированным тромбозам, остеопорозу и т. д., применение иммуноглобулина – к возникновению анафилактических реакций.

В 1992 году в НЦ АГиП РАМН впервые в России было создано отделение гравитационной хирургии крови, в функции которого входила не только заготовка крови и ее компонентов, но и разработка и внедрение экстракорпоральных методов в акушерство и гинекологию.

Одним из методов, который нашел в настоящее время свое место в акушерской клинике, является плазмаферез. Суть этого метода заключается в удалении части плазмы и замещении ее плазмозамещающими растворами или свежезамороженной донорской плазмой в зависимости от показаний и целей лечения.

Включение плазмафереза в комплекс лечения показано при патологических состояниях, которые сопровождаются интоксикацией, гиперкоагуляцией, нарушениями

функции естественных систем детоксикации, тканевого дыхания, аутоиммунной агрессией. Механизмы действия методов гемафереза, в частности плазмафереза, можно представить следующим образом:

На уровне организма:

- Повышение компенсаторно-приспособительных реакций.
- Нормализация гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой-яичниковой системы.
- На клеточном уровне:
 - Нормализация кислородного метаболизма.
 - Нормализация метаболической направленности.
 - Нормализация иммунорегуляторных нарушений.
- На органном уровне:
 - Улучшение микроциркуляции жизненно важных органов.
 - Нормализация системной гемодинамики.
- На уровне биомембран:
 - Антигипоксический эффект. Защита от конечных продуктов перекисного окисления липидов и продуктов интоксикации.
- На основании результатов исследований, проведенных в нашем отделении, плазмаферез (ПА) может быть использован в области акушерства, гинекологии и неонатологии при следующих патологических состояниях:
 - В профилактике и лечении ранних и поздних токсикозов беременных.
 - В профилактике резус-конфликта между матерью и плодом.
 - При невынашивании беременности, обусловленном хроническим ДВС-синдромом, антифосфолипидным синдромом.
 - При плацентарной недостаточности.
 - При лечении цитомегаловирусной и герпетической инфекции, в том числе у беременных.
 - В купировании синдрома гиперстимуляции яичников.
 - В терапии предменструального и климактерического синдромов.
 - При беременности, осложненной сахарным диабетом, бронхиальной астмой, хронической пневмонией, пиелонефритом, гепатитом, синдромом Гоше, нейродермитом, гепатозом и другими экстрагенитальными заболеваниями.
 - При нарушениях репродуктивной функции женщины, обусловленных хроническими воспалительными заболеваниями половых органов.
 - При осложненном течении послеродового и послеабортного периодов.
 - В системе реабилитационных мероприятий после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза.
 - При профилактике и терапии кровотечений.
 - При профилактике и лечении полиорганной недостаточности.
- Относительные противопоказания для плазмафереза:
 - Анемия (Hb менее 90 г/л, Ht менее 30%).
 - Гипопроотеинемия (общий белок менее 60 г/л).

Положительные результаты были получены при терапии средних и тяжелых форм гестоза. Среди причин материнской смертности гестоз стабильно занимает второе место.

По материалам Всемирной организации здравоохранения, гестозы являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности.

Тяжелые формы гестоза в настоящее время характеризуются ранним началом (24–27 недель), прогрессирующим течением на фоне экстрагенитальной патологии, резистентностью к общепринятой терапии, вялотекущими формами с внезапно резким ухудшением состояния беременных и непредсказуемо быстро прогрессирующим развитием полиорганной недостаточности.

При тяжелых формах гестоза отмечается повышение среднего артериального давления у 20% беременных, развитие умеренной азотемии – у 60%, относительной гипербилирубинемии – у 20%, повышение уровня трансаминаз у – 30%; сочетание с тромбоцитопенией наблюдается у 65% беременных, что диктует необходимость проведения клинико-лабораторного мониторинга с целью выявления своевременной адекватной оценки течения патологического процесса и определение акушерской тактики.

Нами в комплексную интенсивную терапию гестоза внедрена новая методика, состоящая из применения лечебного плазмафереза и представителей нового класса плазмозаменителей – растворов на основе гидроксипропилированного крахмала, которые на современном этапе рассматриваются как идеальные инфузионные среды для коррекции гиповолемии, гемореологических нарушений и коллоидно-осмотической недостаточности.

Из 200 наблюдаемых женщин, которым в комплекс терапии был включен плазмаферез, 50% имели тяжелую форму гестоза. После лечения выявлена нормализация параметров системы гемостаза, повышение антиоксидантного потенциала, улучшение системной и регионарной гемодинамики, нормализация функционального состояния комплекса «мать – плацента – плод».

В комплексной интенсивной терапии тяжелых форм гестоза было не менее двух сеансов плазмафереза с интервалом 3–4 суток. Объем плазмозамещения составлял за один сеанс 30–40% объема циркулирующей плазмы.

После проведения плазмафереза следует продолжать инфузионную терапию растворами на основе гидроксипропилированного крахмала в дозе 10 мл/кг массы тела в сочетании с концентрированными растворами углеводов в дозе 5 мл/кг массы и магниальной терапией (при необходимости).

Нами установлено, что применение дискретного плазмафереза в сочетании с растворами ГЭК приводит к восстановлению как системной гемодинамики, так и состояния системы «мать – плацента – плод» в целом, что подтверждается нарастанием титра трофобластического бета-1-глобулина на 46%, снижением уровня плацентарного альфа-1-микроглобулина на 17%, уменьшением молекул средней массы на 34,5%, изменением ряда важных биохимических показателей (снижением уровня мочевины на 57,3%, креатинина – на 35,8%, холестерина – на 33,6%, билирубина – на 16%), коррекцией показателей системы гемостаза.

При лечении среднетяжелых форм гестоза плазмаферез способствует снижению коагуляционного потенциала крови на 20% за счет плазменного и тромбоцитарного звена при неизменной активности ингибиторов свертывания, фибринолиза и фибринолитического потенциала; активность внутрисосудистого свертывания крови снижается в два раза. Выявлены увеличение показателей объемного транспорта

кислорода на 14% и нормализация транспорта кислорода по циркуляторному и гемическому типу, что свидетельствует о переходе организма беременной с гестозом из состояния гипоксии в состояние нормоксии.

Использование плазмафереза позволяет улучшить состояние плода: частота нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока сократилась в 1,5 раза, показатель состояния плода, по данным кардиотокографии, улучшился в 1,7 раза.

Показаниями для проведения лечебного плазмафереза у беременных с тяжелыми формами гестоза являются: отсутствие эффекта от проводимой медикаментозной терапии, рецидивирование клиники гестоза (высокая гипертензия, выраженный отечный синдром, протеинурия, не поддающиеся медикаментозной терапии).

Относительные противопоказания: некорректируемая гипопроотеинемия (гипоальбуминемия), отсутствие венозного доступа, анемия (гемоглобин менее 70 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$).

В случае неэффективности проводимой терапии (по нашим данным, у 12% женщин) необходимо своевременно (в течение 1–3 недель) решить вопрос о досрочном родоразрешении.

Предложенное комплексное лечение гестоза позволило:

повысить эффективность лечения беременных в 1,8 раза,

продолжить беременность при тяжелых формах гестоза в среднем на 3 недели, при среднетяжелых формах – на 4 недели и более,

снизить перинатальную смертность в 2,4 раза,

снизить перинатальную заболеваемость в 2,8 раза,

уменьшить длительность пребывания родильниц в стационаре в 1,5 раза.

Методы гемафереза нашли свое место в лечении гнойно-воспалительных осложнений, возникающих в послеродовом или послеоперационном периодах. Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) продолжают оставаться одной из актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. Частота гнойно-септических осложнений в акушерстве и гинекологии колеблется от 15 до 26%. По частоте возникновения септический шок стоит на третьем месте после геморрагического и кардиогенного, а по летальности – на первом.

На основании полученных данных при обследовании и лечении больных с ГВЗ установлено, что в структуре акушерского сепсиса первое место занимает постабортный сепсис (40%), сопровождающийся высокой летальностью, что связано с использованием несовершенных методов искусственного прерывания беременности в поздние сроки (интраамниальное введение растворов натрия хлорида, глюкозы, заоболочечное вливание асептических растворов). Далее следует послеродовой сепсис (32%), и последнее место занимают септические осложнения после абдоминального родоразрешения (28%).

Тяжесть обеспечения адекватной терапии ГВЗ обусловлена тем, что данная патология сопровождается нарушением микроциркуляции, формированием полиорганной недостаточности, глубокими метаболическими нарушениями.

Нами было проведено лечение 100 больных репродуктивного возраста с гнойно-септическими осложнениями, возникшими после аборт или родов, с включением в комплексную инфузионно-трансфузионную терапию сеансов прерывистого двухэтапного плазмафереза.

На первом этапе терапии плазмаферез проводился в 1–2-е сутки манифестации гнойно-септического осложнения до оперативного лечения гнойного очага с плазмоэксфузией не менее 50% ОЦП. Удаляемую плазму замещали растворами свежезамороженной плазмы, 10% раствором альбумина, 6% раствором гидроксиэтилированного крахмала, кристаллоидами. Сумма вводимых жидкостей равнялась или несколько превышала (на 15–20%) количество удаляемой плазмы. На втором этапе плазмаферез проводился в раннем послеоперационном периоде в режиме плазмообмена (в объеме 70% ОЦП), т. е. вся эксфузированная плазма полностью замещалась донорской свежезамороженной плазмой.

Проведение двухэтапного дискретного плазмафереза в 1–2-е сутки с момента манифестации сепсиса приводит к коррекции гемокоагуляционного потенциала крови (повышению количества тромбоцитов со $102,5 \pm 24,1 \times 10^9/\text{л}$ до $170,5 \pm 18,4 \times 10^9/\text{л}$, увеличению протромбинового индекса на 15%, АТ-III – на 18%), улучшению функции естественных детоксикационных систем организма (снижение концентрации билирубина на 32%, мочевины – на 7,3%, креатинина – на 12% при $p < 0,05$), стабилизации КОС и газов крови независимо от исходной формы (метаболический алкалоз или ацидоз), нормализации общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

На основании клинико-лабораторного анализа установлено корректирующее действие двухэтапного плазмафереза на параметры гемокоагуляции, КОС и гемодинамические показатели в процессе комплексной интенсивной терапии больных с септическими состояниями, что позволяет проводить радикальную хирургическую санацию гнойного очага в более благоприятных условиях. Использование плазмафереза в комплексной терапии генерализованных форм ГВЗ у больных без выраженной полиорганной недостаточности приводит к снижению летальности в 4 раза, способствует уменьшению объема и длительности проведения инфузионно-трансфузионной терапии и сокращению койкодней в 2 раза и позволяет существенно снизить материнскую летальность с 64 до 15%.

Проведение плазмафереза на фоне развившегося синдрома полиорганной недостаточности, напротив, приводит к увеличению летальности до 83%. В этих случаях необходимо проведение гемофильтрации или гемодиализа.

Таким образом, своевременное проведение лечебного плазмафереза у больных с ГВЗ в комплексной инфузионно-трансфузионной терапии позволяет значительно улучшить состояние больных, снизить летальность и имеет большой экономический эффект.

В последние годы плазмаферез применяется в клинике невынашивания беременности, которое представляет собой сложную полиэтиологичную проблему современного акушерства. Среди причин привычного невынашивания, или, как принято в мировой литературе, привычной потери беременности, большую роль играют аутоиммунные нарушения. Среди аутоиммунных нарушений, приводящих к гибели эмбриона/плода,

ведущее место занимает антифосфолипидный синдром (АФС). Потери эмбриона/плода на разных гестационных сроках являются одним из критериев диагностики АФС, наряду с наличием в анамнезе венозных или артериальных тромбозов, тромбоцитопений и наличием аутоантител к фосфолипидам. Показана роль антифосфолипидных аутоантител в развитии таких акушерских осложнений, как гестоз, задержка развития плода, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода во II, III триместрах беременности.

Развитие хронической формы ДВС-синдрома с ранних сроков беременности нарушает нормальные процессы имплантации, плацентации, рост и развитие эмбриона. В литературе обсуждается возможность прямого повреждающего действия аутоантител на синцитиотрофобласт. Беременные с АФС представляют группу риска по развитию таких осложнений, как отслойка плаценты, тромбозы различной локализации, тромбоз эмболии (чаще всего в послеродовом периоде).

В клинике невынашивания беременности плазмаферез используется для подготовки к беременности и ведения беременности у женщин с привычным невынашиванием аутоиммунного генеза и в сочетании аутоиммунных нарушений и персистирующей вирусной и бактериальной инфекции. Всего пролечено 259 женщин с АФС.

Обследование женщин с АФС вне беременности показало, что у них имеются существенные изменения в иммунной системе, гемостазиологических показателях, параметрах эндогенной интоксикации, выраженная активность тестов коагуляции. Обращают на себя внимание выраженные изменения в системе гемостаза: гиперфункция тромбоцитов, гиперкоагуляция, наличие маркеров хронической формы ДВС у 25% больных вне беременности.

В связи с наличием гипотезы о триггерной роли инфекции в развитии аутоиммунных процессов нами проведено бактериологическое и вирусологическое обследование женщин с АФС.

Выявлено наличие Коксаки вирусной инфекции у 98% женщин, вируса простого герпеса у 56,9%, цитомегаловирусной инфекции – у 60,8% женщин. Проявление дисбиотических изменений обнаружено у 9,4% женщин, вагинальный кандидоз – у 14% пациенток. Нормоциноз влагалища выявлен только у 54,2% больных.

Таким образом, у больных с АФС вне беременности имеется высокая выявляемость бактериальной и вирусной инфекции, что, по-видимому, обусловлено состоянием местного звена иммунитета, при котором не происходит элиминация инфекции.

Лечение воспалительных изменений гениталий и нормализация микрофлоры влагалища до беременности у больных с АФС является главной задачей рациональной подготовки к беременности, так как терапия аутоиммунных нарушений во время беременности требует назначения кортикостероидов, что может привести к активации персистирующей инфекции.

Исследование коагуляционных тестов у больных с АФС после проведенного антибактериального и иммуномодулирующего лечения показало, что эти тесты остаются положительными, что характерно для иммунных антифосфолипидных антител.

После коррекции гемостаза, проведения противовоспалительного и иммуномодулирующего лечения, восстановления биоценоза влагалища пациенткам с

АФС разрешали беременность с рекомендациями начать прием кортикостероидов в дозе 5–10 мг во II фазу менструального цикла.

Группе больных с АФС до беременности были проведены по три сеанса лечебного плазмафереза с интервалом 1–2 суток в I фазе менструального цикла. Показаниями для ПА являлись: выраженная активность аутоиммунного процесса, проявления хронического ДВС-синдрома, аллергические реакции на антиагреганты и антикоагулянты, активация бактериальной и вирусной инфекций, обострение язвы желудка и 12-перстной кишки, при котором невозможен прием преднизолона.

Как показали исследования, уже после первых сеансов ПА число резко положительных реакций на ВА уменьшилось в 6 раз и составило 5,6%, а после третьего сеанса и 4 недель по окончании лечения не было ни одного резко положительного результата. Частота положительных реакций на ВА уменьшилась в 8 раз, и только у 5,6% больных с высокой активностью ВА после ПА через месяц была отмечена слабopоложительная реакция на ВА.

В I триместре беременности у женщин, получивших ПА, частота отслойки хориона была в два раза реже, чем в группе женщин, получавших только медикаментозную подготовку, в 2 раза реже отмечалась угроза прерывания беременности (30,4 и 66,7% соответственно). Дозы глюкокортикоидов были минимальными, и не требовалось применения гепарина.

Таким образом, применение лечебного ПА вне беременности способствует более благоприятному течению раннего этапа беременности на фоне меньшей медикаментозной нагрузки, что представляется исключительно важным во время эмбриогенеза.

Проведенные исследования показали, что под действием ПА у беременных происходит нормализация гемостазиологических показателей до значений, соответствующих гестационному сроку. Не было зарегистрировано ни одного наблюдения резкого снижения свертывающего потенциала крови, что свидетельствует об адекватном подборе объемов плазмозексфузии и адекватном плазмозамещении. Многокомпонентность воздействия лечебного ПА связываем не только с плазмозексфузией, но и с различными воздействиями на форменные элементы крови. Нами не отмечено достоверных различий в количестве эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина.

После проведенного ПА отмечено достоверное снижение уровней билирубина, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы, что снижает нагрузку на естественные системы детоксикации организма. Отсутствие изменений электролитного состава плазмы, содержания общего белка, глюкозы свидетельствует о незначительном влиянии ПА на эти показатели.

После проведения ПА достоверно возросло парциальное давление кислорода, содержание кислорода и сатурация, нормализовались все показатели кислотно-основного состояния.

Исследование состояния фетоплацентарного комплекса методами УЗИ, доплерометрии, КТГ показало, что после проведения ПА отмечено улучшение всех параметров, что послужило основанием для использования ПА для лечения плацентарной недостаточности.

Анализ исходов беременности показал, что при всех вариантах терапии до срока своевременных родов удалось пролонгировать беременность у 97,4% пациенток, получавших ПА, и у 90%, получавших медикаментозную терапию. Преждевременные роды произошли соответственно у 6,7 и у 10% женщин.

Такое грозное и наиболее частое у этого контингента больных осложнение, как отслойка плаценты, отмечалось в 2 раза реже в группе, получавшей ПА.

В послеродовом периоде у больных, получавших ПА, не было отмечено ни одного случая тромботических осложнений. У женщин, получавших медикаментозную терапию, после родов в 4,8% случаев выявлен тромбофлебит вен голени, в 3,2% – илеофemorальный тромбоз, потребовавший оперативного лечения и постановки кава-фильтра.

Частота гнойно-воспалительных осложнений у пациенток, получавших ПА, составила 2,7%, а в группе с медикаментозной терапией – 9,5%.

При анализе течения раннего неонатального периода отмечено, что частота внутриутробного инфицирования у пациенток с ПА составила 6,8%, а при медикаментозном лечении – 14,3%.

Таким образом, включение ПА, обладающего детоксикационным рео-, коагуло-, иммунокорригирующим эффектами, в комплексную терапию больных с АФС патогенетически обосновано и потенцирует положительный эффект лекарственных препаратов.

Представленный опыт применения плазмафереза в комплексном лечении некоторых патологических состояний в акушерской клинике свидетельствует о достаточно высокой его эффективности, что способствует снижению материнской и детской заболеваемости и смертности, и о необходимости дальнейших исследований по внедрению методов гемафереза в акушерско- гинекологическую практику.