

Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельников А.В.М., Агаджанова А.А., Баранов И.И., Федорова Т.А.

## **ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

### Введение

Привычное невынашивание беременности представляет собой сложную и многоплановую проблему современного акушерства. Установлено, что риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, тогда как после 2 предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36-38%. Потери плода на разных гестационных сроках являются одним из основных критериев диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС), наряду с наличием в анамнезе рецидивирующих венозных и/или артериальных тромбозов, тромбоцитопенией и серологическими маркерами заболевания (циркулирующей волчаночной антикоагулянт и/или кардиолипидных аутоантител). Доказана роль антифосфолипидных аутоантител (АФА) в развитии таких осложнений, как тяжелое течение гестоза, задержка внутриутробного развития плода, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель во II и III триместрах беременности. Развитие хронической формы ДВС синдрома с ранних сроков беременности препятствует нормальным процессам имплантации, формированию плаценты, росту и развитию эмбриона и плода. Больные с АФС представляют собой группу риска по развитию грозных акушерских осложнений: преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, увеличивающих частоту развития тромбоэмболии легочной артерии. Без проведения этиотропной терапии гибель эмбриона/плода отмечается у 95% женщин, страдающих антифосфолипидным синдромом.

### Технология использования метода

Разработана и предложена к применению методика комплексной терапии привычного невынашивания, включающая подготовку женщины к беременности, а также коррекцию выявленных нарушений во время беременности с использованием медикаментозных препаратов и лечебного плазмафереза. Установлено, что использование плазмафереза у женщин при подготовке к беременности позволяет достичь более благоприятного течения I триместра, снизить медикаментозную нагрузку в период эмбриогенеза и плацентации. Во II триместре применение плазмафереза значительно снижает частоту осложнений гестационного процесса, нормализует маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток. В III триместре на фоне плазмафереза отмечается снижение частоты преждевременных родов, активации хронического ДВС-синдрома, гестоза, хронической внутриутробной гипоксии плода. В родах удается снизить частоту отслойки нормально расположенной плаценты, острой гипоксии плода, в послеродовом периоде - избежать тромбофилических осложнений. При наличии в анамнезе указаний на самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, преждевременные роды, раннее развитие гестоза, плацентарной недостаточности, отслойки плаценты в совокупности с тромбозами венозных или артериальных сосудов и/или тромбоцитопенией диагноз АФС вероятен по клиническим критериям. Данные лабораторных методов исследования (положительная проба на волчаночный антикоагулянт, наличие аутоантител к фосфолипидам) позволяют подтвердить диагноз АФС. В связи с тем, что аутоиммунные нарушения чаще всего

вызваны хронической инфекцией, при подготовке к беременности женщин, страдающих антифосфолипидным синдромом необходимо провести бактериологическое и вирусологическое исследование влагалищного биотопа, посев из цервикального канала на бактериальную инфекцию, выявление хламидийной, микоплазменной, уреоплазменной инфекции, вируса простого герпеса и цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также антител к генитальному герпесу, цитомегаловирусу с целью определения формы заболевания. Обязательным этапом является проведение этиотропной антибактериальной и противовирусной терапии, что в ряде случаев позволяет снизить активность аутоиммунного процесса. После курса лечения рекомендуется повторное исследование коагуляционных тестов на волчаночный антикоагулянт и гемостазиограммы (с интервалом 6-8 недель после первого определения). При нормальных параметрах гемостазиограммы может быть разрешена беременность. При явлениях гиперкоагуляции и/или гиперфункции тромбоцитов целесообразно до беременности нормализовать все параметры гемостазиограммы назначением антиагрегантов и антикоагулянтов (гепарин, фраксипарин, фраксипарин) в индивидуально подбираемых дозах. Для подавления аутоиммунного процесса, особенно при наличии в анамнезе потерь плода, тромбозов и других клинических проявлений АФС, считается целесообразным назначение глюкокортикоидной терапии со 2-го дня подъема ректальной температуры, т.е. во второй фазе предполагаемого фертильного цикла. Малые дозы преднизолона 5 мг или метипреда 4 мг в сутки в ряде случаев позволяют снизить активность аутоиммунного процесса и предотвратить развитие гемостазиологических нарушений. При ведении беременных, страдающих АФС необходим тщательный контроль за течением аутоиммунного процесса, состоянием системы свертывания крови, профилактика, диагностика и лечение возникающих нарушений. Если начальная доза кортикостероидов не подавляет аутоиммунные реакции, то она увеличивается на 2-2,5 мг до исчезновения ВА, но не более 8-10 мг в сутки. Стероидную терапию необходимо продолжать на протяжении всей беременности и 10-15 дней послеродового периода с последующей отменой. Особое внимание уделяется коррекции гемостазиологических нарушений. При гиперфункции тромбоцитов назначаются антиагреганты- курантил (75-150 мг ежедневно) или трентал (300-600 мг) или теоникол (0,045 мг). Контроль гемостазиологических показателей целесообразно осуществлять 1 раз в 2 недели, во время подбора терапии – по показаниям. В случаях, когда патологическая активность тромбоцитов сочетается с гиперкоагуляцией в плазменном звене системы гемостаза и с появлением маркеров внутрисосудистого тромбообразования (продуктов деградации фибрина-ПДФ, растворимых комплексов мономеров фибрина-РКМФ, димеров) патогенетически обосновано раннее применение малых доз гепарина (по 5000 ЕД 3 раза в сутки подкожно). Возможно применение гепарина 10000 ЕД внутривенно капельно на 400 мл реополиглюкина 1 раз в сутки. Длительность гепаринотерапии определяется степенью выраженности гемостазиологических нарушений. Назначение гепарина позволяет стабилизировать параметры хронометрической коагуляции, вызвать лизис фибриновых сгустков, предотвратить инфаркты в плацентарной ткани, улучшить фетоплацентарный кровоток и предупреждает развитие тромбоэмболических нарушений у беременной. Вместо гепарина можно использовать низкомолекулярный гепарин – фраксипарин, фраксипарин. Доза фраксипарина – 0,3 мл 1-2 раза в сутки подкожно, фраксипарина – 0,2 мл 1-2 раза в сутки подкожно. Длительность лечения 5-10 дней, затем проводится контроль гемостазиограммы. При необходимости лечение низкомолекулярным гепарином может проводиться длительное время без побочных эффектов. Назначение малых доз аспирина 80-100 мг в сутки способствует потенцированию действия гепарина, предотвращает развитие гиперкоагуляции. В ряде случаев, особенно у вирусносителей, прием

кортикостероидных препаратов может вызвать обострение хронической инфекции, что неблагоприятно сказывается на течении беременности в последующем. Для профилактики реактивации вирусной инфекции на фоне приема глюкокортикоидов у больных АФС проводят внутривенное капельное введение иммуноглобулина в дозе 25 мл через день 3 раза. Введение иммуноглобулина целесообразно в первом триместре беременности, в 24 недели и перед родами. В случаях, когда медикаментозная терапия малоэффективна, доза глюкокортикоидов недостаточна, чтобы подавить аутоиммунные реакции, явления гиперфункции тромбоцитов сочетаются с гиперкоагуляцией в плазменном звене гемостаза, в комплекс подготовки и ведения беременности целесообразно включать сеансы плазмафереза. Плазмаферез- удаление определенного объема плазмы крови, содержащей патологические элементы. Лечебный эффект плазмафереза при аутоиммунных нарушениях обусловлен удалением из кровеносного русла аутоантител, иммунных комплексов, продуктов метаболизма, компонентов разрушенных тканей и клеток, повышением функциональной активности и изменением жизнедеятельности кровяных, стромальных, иммунокомпетентных клеток, улучшением микроциркуляции, реологических свойств крови. Применение данного метода позволяет снизить активность аутоиммунного процесса, нормализовать реологические свойства крови, ликвидировать гиперкоагуляцию, уменьшить дозу кортикостероидных препаратов, антиагрегантов и антикоагулянтов на фоне повышения чувствительности организма к более низким дозам медикаментов, что особенно важно при плохой их переносимости. Плазмаферез проводится врачом акушером-гинекологом или анестезиологом-реаниматологом, прошедшим специализацию по экстракорпоральным методам лечения и владеющим методиками эфферентных методов. Курс плазмафереза в комплексной терапии привычного невынашивания аутоиммунного генеза при подготовке к беременности должен включать не менее 3-х сеансов с интервалом 2-3 суток. Плазмаферез целесообразно проводить в дискретном режиме с использованием рефрижераторных центрифуг и контейнеров для крови. Объем плазмоэкспузии должен составлять на курс процедур не менее 80-90% объема циркулирующей плазмы. Плазмозамещение осуществляется за счет растворов гидроксипропилированного крахмала, физиологического раствора хлорида натрия, соотношение удаленной плазмы и плазмозаменителей 1 : 1,2. Курс плазмафереза во время беременности должен включать не менее 2-х сеансов с интервалом 2-4 суток. Объем плазмоэкспузии должен составлять на курс процедур не менее 70% объема циркулирующей плазмы. Плазмозамещение должно быть дополнено 10-20% раствором альбумина, соотношение удаленной плазмы и плазмозаменителей 1 : 1,5. Курс плазмафереза при необходимости можно повторить через 3-4 недели. После проведения плазмафереза необходим лабораторный мониторинг (коагуляционные тесты на волчаночный антикоагулянт, спектр аутоантител к фосфолипидам, гемостазиограмма) для решения вопроса о дозировке медикаментозных средств (при необходимости).

Показания и противопоказания к использованию метода

Показаниями для проведения лечебного плазмафереза у беременных с аутоиммунными нарушениями и привычным невынашиванием являются:

- Выраженная активность аутоиммунного процесса,
- Гиперкоагуляция, как проявление хронического ДВС-синдрома, не соответствующая сроку беременности и не поддающаяся коррекции медикаментозными препаратами,

- Аллергические реакции на введение антикоагулянтов и антиагрегантов,
- Активация бактериально-вирусной инфекции (хориоамнионит) во время беременности в ответ на используемые дозы кортикостероидов,
- Обострение хронического гастрита и/или язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки, требующее снижения доз стероидов или прекращения глюкокортикоидной терапии.

Противопоказания:

- Выраженные органические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы,
- Анемия (Hb менее 90 г/л),
- Гипопротеинемия (уровень общего белка ниже 60 г/л),
- Иммунодефицитные состояния.

Относительные противопоказания: отсутствие венозного доступа, флебиты периферических вен.

Возможные осложнения, их профилактика и купирование.

Возможны (в очень редких случаях) аллергические реакции на вводимые растворы в виде гипотонии, озноба, затруднения дыхания. При этом необходимо прекратить введение раствора, вызвавшего индивидуальную непереносимость, внутривенно ввести десенсибилизирующие препараты. Профилактика подобных реакций заключается в тщательном сборе аллергологического анамнеза.

Эффективность использования метода.

Было обследовано и пролечено 214 беременных с привычным невынашиванием. Контроль за эффективностью проводимой терапии осуществлялся по клиническим показателям и данным гемостазиограммы, клинических и биохимических анализов.

Предложенное комплексное лечение позволило:

- снизить частоту преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и связанной с ней острой внутриутробной гипоксии плода в 2 раза,
- снизить частоту преждевременных родов в 1,5 раза,
- добиться рождения жизнеспособных детей в 97,4% случаев,
- избежать тромботических осложнений у родильниц,
- снизить частоту развития эндометрита в послеродовом периоде в 3 раза,
- уменьшить длительность пребывания родильниц в стационаре в 1,5 раза (по сравнению с женщинами, страдающими АФС, но не получавшими вышеуказанной терапии).

Список использованной литературы.

1. В.И.Кулаков, В.Н.Серов, А.М.Абубакирова, Т.А.Федорова, И.И.Баранов «Методики плазмафереза и плазмофльтрации при патологических состояниях в акушерстве» / Пособие для врачей МЗ РФ, 1997, 7с.
2. В.Н.Серов, А.М.Абубакирова, И.И.Баранов «Эфферентные методы лечения при патологических состояниях в акушерстве» / Акуш. и гинек., М., 1997, № 5, с. 64-67
3. Агаджанова А.А. «Медикаментозные и эфферентные методы терапии антифосфолипидного синдрома в акушерстве» АиГ- информ.- 1998. №1. – с. 36-38.
4. Агаджанова А.А. «Основные подходы к комплексной терапии антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности» Акушерство и гинекология.-1999.№3 – с.6-8.
5. Агаджанова А.А. «Опыт использования плазмафереза в акушерской практике» Сборник «Актуальные проблемы невынашивания беременности» под. В.М.Сидельниковой – М. 1999.- с. 30-37.
6. Агаджанова А.А. «Антифосфолипидный синдром при привычном невынашивании беременности (профилактика и комплексная терапия с использованием плазмафереза)» Дисс. .... Докт. Мед. наук, М., 1999, 312с.
7. В.И.Кулаков, В.Н.Серов, А.М.Абубакирова, Е.А.Чернуха, И.И.Баранов, Т.А.Федорова «Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии» Москва, 2000, 384 с.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., Долгушина Н.В., Мищенко А.Л. «Антифосфолипидный синдром в акушерской практике» Москва, 2000, 344 с.