

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Д.Д.КУРБАНОВ, М.Т.КУРБАНОВА, Р.К.ДЖАЛЛОВ, М.Э.МУСТАФАЕВА,
Н.М.ШОДМОНОВ

Antiphospholipid syndrome, as one of the reasons of obstetrics complications

D.D.KURBANOV, M.T.KURBANOVA, R.K.DJALILOV, M.E.MUSTAFAEVA, N.M.SHODMONOV

Ташкентский педиатрический медицинский институт

При использовании лечебного плазмафереза происходит более значительная и длительная стабилизация коагуляционного потенциала крови за счет плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, о чем свидетельствует снижение процессов внутрисосудистого свертывания и активности аутоиммунного процесса у беременных с антифосфолипидным синдромом. Положительный эффект сохраняется в течение более 4-6-ти недель, что позволяет значительно снизить медикаментозную нагрузку и пролонгировать беременность у этих больных.

During the usage of the medical plasmapheresis, there is more considerable and long stabilization of the blood potential in comparison with traditional medicamentous treatment at the expense of plasma and thrombocytes hemostasis links that indicates the decreasing of processes of intravascular curling and the activity of autoimmune process at pregnant women. Besides, the given positive effects remains within more than 4-6 weeks that gives the chance to lower medicamentous loading at pregnant women considerably and to prolong the pregnancy.

Ключевые слова: беременность, акушерская патология, антифосфолипидный синдром, плазмаферез, гемостаз

Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из важнейших гетерогенных причин тромбофилических состояний и тромбозов. АФС представляет собой приобретенное полисистемное заболевание, сопровождающееся циркулирующей антифосфолипидных антител (АФА), гиперкоагуляцией, тромботическими расстройствами, выраженность которых в значительной степени определяет доминирование тех или иных клинических проявлений. В структуре причин тромбофилических состояний АФС занимает ведущее место. Хроническая приобретенная тромбофилия, связанная с наличием АФС, может стать фоновым состоянием, при присоединении к которому по крайней мере одного пускового фактора возможна декомпенсация системы гемостаза [4].

АФС подразделяют на первичный и вторичный. Вторичный АФС встречается на фоне различных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др., и заболеваний соединительной ткани. Первичный АФС наблюдается в отсутствие этих заболеваний. Исследователи связывают его с наличием острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций (ВИЧ, герпесвирусные инфекции, микоплазмозы, детские инфекции, вирусные гепатиты, лепра, хламидиозы), онкологических заболеваний, приемом некоторых фармакологических препаратов (фенитоин, фанзидар, хинидин, хинин, гидралазин, прокаинамид, фенотиазин, бета-интерферон, кокаин) [1,5].

Клинически АФС проявляется поражением практически всех органов и систем, в том числе центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сосудов, кожи, почек, легких, эндокринных органов, гематологическими нарушениями, акушерскими проявлениями.

Особую проблему представляют акушерские проявления АФС, которые выражаются в привычном невынашивании, преэклампсии, внутриутробной задержке раз-

вития плода, HELLP-синдроме, неудачных попытках экстракорпорального оплодотворения и искусственного осеменения, послеродовом плевропальмональном синдроме.

Лабораторная диагностика АФС основана на выявлении изменений в системе гемостаза и маркеров АФА. Диагностика АФС осуществляется в два этапа. В первую очередь определяются антикардиолипин АКА (IgG, IgA, IgM) и волчаночный антикоагулянт (ВА) (dRVVT), затем проводится нейтрализация гексагональных фосфолипидов – бета-2 гликопротеина-1 (β_2 -ГП1 (IgG, IgA, IgM)). Во вторую очередь при отрицательных тестах на ВА и АКА выявляют антифосфатидилсерин (IgG, IgA, IgM), антифосфатидилинозитол (IgG, IgA, IgM), антифосфатидилхолин (IgG, IgA, IgM), антифосфатидилэтанолмин (IgG, IgA, IgM), антифосфатидилглицерол (IgG, IgA, IgM).

Мишенью для АФА являются фосфолипидные матрицы, участвующие в процессах коагуляции, а также фосфолипиды тромбоцитов и клеток эндотелия сосудов. Следовательно, тромбофилические состояния обусловлены нарушением микроциркуляции, изменением сосудистой стенки и, как следствие, серьезными сдвигами в системе гемостаза.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности плазмафереза (ПФ) в предгравидарной подготовке женщин с АФС.

Материал и методы

На наличие АФС обследованы 500 женщин, обратившихся в по поводу привычного невынашивания. АФС был верифицирован у 94 (18,8%) из них.

Все женщины с АФС (основная группа) в зависимости от метода лечения были разделены на 3 подгруппы. 1-ю подгруппу составили 38 АФА-позитивных беременных женщин, получавших только традиционную терапию

(антиагреганты, антикоагулянты, при вторичном АФС глюкокортикоиды в низких дозах). Во 2-ю подгруппу вошли 30 АФА-позитивных беременных женщин, которые в комплексе с традиционным лечением получали сеансы плазмафереза. В 3-ю подгруппу были включены 26 АФА позитивных женщин, страдающих привычным невынашиванием, которые прошли предгравидарную подготовку. Подготовку к беременности у этих женщин завершали проведением курса мембранного плазмафереза.

Терапия АФС до конца не разработана. Она основана на длительном применении антикоагулянтов и антиагрегантов [2]. В последние годы появились данные об успешном применении у больных с АФС ПФ, однако тактика его применения не разработана.

Результаты и обсуждение

Показатели системы гемостаза у беременных с АФС существенно отличаются от таковых при физиологическом течении беременности. При нормально протекающей беременности отмечается постепенное увеличение свертывающего потенциала крови. При наличии АФА с первых дней беременности определяется снижение количества тромбоцитов и их гиперфункция по сравнению с контролем (соответственно $209,2 \pm 9,1$ и $261,5 \pm 12,6 \times 10^9/\text{л}$, $P < 0,01$). При неадекватной терапии степень гиперкоагуляции плазменного звена гемостаза увеличивается, намного опережая эти изменения при физиологически протекающей беременности. В результате гиперфункции тромбоцитов и гиперкоагуляции плазменного звена гемостаза происходят тромбозы и инфаркты в плаценте, в системе гемостаза матери появляются маркеры активации внутрисосудистого свертывания – продукты деградации фибрина и растворимые мономерфибриновые комплексы (РМФК), уровень которых в основной группе был равен $6,6 \pm 0,4$ мг/100 мл, а в контроле – $2,98 \pm 0,08$ мг/100 мл ($P < 0,001$). На этом этапе изменений в системе гемостаза без корректного лечения плод погибает внутриутробно [1, 2, 6].

При использовании ПФ наблюдается более значительная и длительная стабилизация коагуляционного потенциала крови, чем при проведении традиционного медикаментозного лечения. Это происходит за счет плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, о чем сви-

детельствует снижение процессов внутрисосудистого свертывания и активности аутоиммунного процесса у беременных с АФС. Положительный эффект сохраняется в течение более 4-6-ти недель, что позволяет значительно снизить медикаментозную нагрузку и пролонгировать беременность. Полученные нами данные о корригирующем влиянии ПФ на систему гемостаза согласуются с результатами исследований лечебного воздействия плазмафереза при различных акушерских и гинекологических заболеваниях.

Основной патогенетической причиной развития всех акушерских осложнений при АФС является плацентарная васкулопатия, вызванная нарушением продукции простагличина, тромбозом и инфарктами плаценты и нарушением процесса имплантации [3,7]. По нашим данным, акушерская патология встречается у 80% беременных с АФС (табл.).

Одним из наиболее частых и грозных осложнений было присоединение преэклампсии, которая наблюдалась у 28 (41,2%) наших пациенток. У женщин, получавших предгравидарную подготовку с включением курсов плазмафереза, этой патологии не было. Преэклампсия легкой степени в 1-й подгруппе встречалась у $50,0 \pm 12,5\%$ обследованных, или у 35,3% от общего числа беременных с этой патологией. Тяжелая степень преэклампсии имела место только в 1-й подгруппе у $12,5 \pm 8,2\%$ беременных.

Преждевременные роды произошли у 10 (31,2%) женщин 1-й, у 4 (13,3%) – 2-й и у 2 (7,7%) – 3-й подгруппы.

Несмотря на проводимое патогенетически обоснованное лечение у женщин 1-й подгруппы часто наблюдались осложнения II половины беременности, представленные угрозой прерывания, фетоплацентарной недостаточностью, активацией хронического ДВС-синдрома, преэклампсией, частичной преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Применение плазмафереза в комплексной терапии АФС и невынашивания беременности способствовало более благоприятному течению гестационного периода, позволяло значительно снизить медикаментозную нагрузку и пролонгировать беременность.

Общепринятое лечение АФС оказывало более кратковременный положительный эффект, чем комплексная терапия с включением лечебного плазмафереза.

Таблица. Особенности течения беременности у женщин с АФС ($M \pm m$), абс. (%)

Осложнение беременности	1-я подгруппа, n=32	2-я подгруппа, n=30	3-я подгруппа, n=26
Угроза прерывания беременности	32 (100,0)	22 (73,3±11,4)*	6 (46,2±13,8)
Отслойка ветвистого хориона	12 (37,5±11,8)	6 (20,0±10,3)	2 (7,7±7,4)
Угрожающие преждевременные роды	30 (93,8±6,1)	14 (46,7±12,9)**	6 (23,1±11,7)
Активация хронического ДВС-синдрома	20 (62,5±12,1)	16 (53,3±12,9)	12 (46,2±13,8)
Плацентарная недостаточность	30 (93,8±6,1)	22 (73,3±11,4)	14 (53,8±13,8)
Внутриутробная задержка развития плода	10 (31,3±11,6)	4 (13,3±8,8)	2 (7,7±7,4)
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	26 (81,3±9,8)	16 (53,3±12,9)	10 (38,5±13,5)
Преэклампсия легкой степени	16 (50,0±12,5)	8 (26,7±11,4)	-
Преэклампсия тяжелой степени	4 (12,5±8,3)	-	-
Тромбоз мелких ветвей а.pulmonalis	2 (6,3±6,1)	-	-
Частичная преждевременная отслойка плаценты	6 (18,8±9,8)	2 (6,7±6,04)	-
Преждевременные роды	10 (31,3±11,6)	4 (13,3±8,8)	2 (7,7±7,4)

Примечание. * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ - достоверно по сравнению с данными 1-й подгруппы.

Механизм лечебного эффекта ПФ обусловлен нормализацией функции плаценты, что подтверждается улучшением маточно-плацентарного кровотока по данным доплерографии, а клинически выражается улучшением сердечной деятельности внутриутробного плода, а также способствует рождению детей с нормальной массой – $3394,6 \pm 124,2$ г. Включение плазмафереза в комплекс лечения пациенток с АФС способствует удалению антифосфолипидных антител, циркулирующих иммунных комплексов, продуктов деградации фибрина, что проявляется улучшением показателей гемостаза. Это позволяет рекомендовать проведение повторных курсов ПФ каждые 3 мес. под контролем гемостаза.

Выводы:

1. Частота АФС среди больных с привычным невынашиванием составила 18,8%. Антифосфолипидные антитела в виде волчаночного антикоагулянта обнаружены у 21,3%, антикардиолипиновых антител – у 8,5%, сочетание ВА+АКЛ – у 70,2% обследованных.

2. Применение традиционной терапии дает кратковременный эффект. Включение в комплекс терапии в предгравидарный период ПФ обеспечивает более значительную и длительную стабилизацию коагуляционного потенциала крови за счет плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

3. Сеансы ПФ проводятся под контролем системы гемостаза и титров АКА. Курс лечения – 3 сеанса ПФ с интервалом 2-3 дня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. Рус мед журн 2003; 1: 3-6.
2. Гениевская М.Г., Макашария А.Д. Длительная тера-

пия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом. Акуш и гин 2002; 1: 24-27.

3. Демина Т.Н. Состояние функции фетоплацентарного комплекса при антифосфолипидном синдроме. Медико-социальные проблемы семьи 1998; 1: 10-14.
4. Макашария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М Триада – X 2003; 904.
5. Alarcon-Sergovia D., Cabral A.R. The concept and classification of antiphospholipid /cofactor syndromes. Lupus 1996; 5 (5): 364-367.
6. Bick R.L., Baker W.F. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. Seminars Thromb Hemost 1999; 25 (3): 333-350.
7. Salafia C.M., Maier D., Vogel C. et al. Placental and decidual histology in spontaneous abortion: detailed description and correlation with chromosome number. Obstet Gynecol 1997; 82: 295-303.

Антифосфолипидли синдром акушерлик асоратларининг сабабларидан бири

Д.Д.Курбанов, М.Т.Курбанова, Р.К.Джалалов,
М.Э.Мустафаева, Н.М.Шогмонов
Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Плазмаферезни даволаш мақсадларида қўллаганда қоннинг коагуляцион потенциали гемостазнинг зардоб ва тромбоцитар бўғинлари ҳисобига узоқ муддатга стабиллашади. Жумладан, антифосфолипидли ҳомиладор аёлларда томир ичидаги ивувчанлик ҳамда аутоиммун жараёнларининг сусайиши кузатилди. Ушбу ижобий натижа 4-6 ҳафтадан ортиқ сақланиб қолди, бу эса беморларга медикаментоз оғирликни камайтиришга ва ҳомиладорликни давом эттиришга имкон беради.