

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕРЫВИСТОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

УДК 618.36-008-002.2+616.9-092:615.382

Поступила 22.12.2011 г.



Е.А. Шевченко, д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии¹;
О.А. Успенская, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии¹;
И.М. Кондюров, врач акушер-гинеколог²;
В.В. Курyleв, аспирант кафедры патологической физиологии¹;
Д.Н. Моисеев, студент¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Родильный дом №1, Н. Новгород, 603006, ул. Варварская, д. 42

Цель исследования — обосновать возможность использования прерывистого плазмафереза у беременных при сочетании хронической плацентарной недостаточности с урогенитальной инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 190 беременных женщин с наличием хронической активной урогенитальной инфекции и хронической плацентарной недостаточности, у которых общепринятая терапия была неэффективна. Диагностика включала клинические и лабораторные методы. Использовали полимеразную цепную реакцию в реальном масштабе времени, иммуноферментный анализ.

Результаты. Установлено, что плазмаферез позволяет путем извлечения из жидких сред организма патологических метаболитов, активации окислительно-восстановительных процессов и нормализации в системе гемостаза намного улучшить показатели кровотока в системе «мать–плацента–плод». Его использование для лечения хронической плацентарной недостаточности у беременных с урогенитальной инфекцией позволяет значительно повысить эффективность терапии, не приводит к аллергизации организма беременной и минимизирует негативное влияние инфекции на организм матери и плода.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, ХПН, плазмаферез, урогенитальная инфекция.

English

The use of plazmaferes in the treatment of chronic placental insufficiency in pregnant women with urogenital infection

E.A. Shevchenko, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of Pathological Physiology¹;
O.A. Uspenskaya, PhD, Associate Professor, The Therapeutic Dentistry Department¹;
I.M. Kondyurov, Obstetrician-Gynecologist²;
V.V. Kurylev, Postgraduate, the Department of Pathological Physiology¹;
D.N. Moiseev, Student¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Maternity Hospital No.1, Varvaskaya St., 42, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603006

The aim of the investigation is to prove the use of plazmaferes in pregnant women with combination of chronic placental insufficiency and urogenital infection.

Materials and methods. There were examined 190 pregnant women with chronic active urogenital infection and chronic placental insufficiency in whom current therapy was inefficient. The diagnostics included the clinical and laboratory methods. There was used polymerase chain reaction in real time, and enzyme-linked immunoassay.

Results. Plasmapheresis was stated to improve significantly the blood flow in “mother–placenta–child” system by extraction of pathologic metabolites from liquid media, oxidation-reduction process activation, and hemostasis normalization. The use of plazmaferes to treat chronic placental insufficiency in pregnant women with urogenital infection enables to increase the therapy efficiency. It leads to no allergization, and minimizes the infection negative effect on the organism of the mother and the fetus.

Key words: chronic placental insufficiency, CPI, plazmaferes, urogenital infection.

Для контактов: Шевченко Елена Александровна, тел. моб. +7 904-397-47-28; e-mail: el.shevchenko2010@yandex.ru

К развитию хронической плацентарной недостаточности (ХПН) приводят все виды экстрагенитальных заболеваний и акушерской патологии. Изменения, происходящие в плаценте при ХПН, прежде всего обусловлены тромбозом сосудов ворсин и хориальных ворсин с последующей ишемией, отложением фибрина и развитием инфаркта, что приводит к нарушению перфузии плаценты и взаимодействию трофобласта с маточными сосудами плацентарной площадки. Патогенез маточно-плацентарной формы в 35,4% всех случаев ХПН отражает прогрессирующую облитерационную патологию бывших спиральных артерий эндометрия и миометриальных фрагментов артерий в области плацентарного ложа матки. Далее возникает местная гипоксия в межворсинчатом пространстве, что влечет локальные некрозы групп ворсин и гибель микроворсинок эпителиального покрова соседних ворсин, результатом чего является нарушение гемостаза, образуются тромбозы и как следствие — ХПН [1].

Хронические инфекции являются частой причиной различных осложнений беременности, преждевременных родов, плацентарной недостаточности и др. Некоторые эндотелиотропные вирусы (герпесвирусы, энтеровирусы, вирусы гепатитов В и С и др.) при длительной персистенции в организме способны активировать систему комплемента, поражать эндотелий сосудов и способствовать развитию в нем воспаления [2]. Активация комплемента — мощный фактор повреждения эндотелия, выработки провоспалительных цитокинов и воспаления [3]. Компонент комплемента С5а, являющийся мощным анафилотоксином, активирует эндотелиальные клетки и способствует выработке эндотелием большого количества тканевого фактора, инициирующего тромбоз. Некоторые вирусы сокращают экспрессию гепарансульфат-протеогликана и тромбомодулина эндотелием, что ведет к уменьшению активации антитромбина III и протеина С и способствует повышенному тромбинообразованию [2]. Синтез тканевого активатора пламиногена (t-PA) снижается, а ингибитора-активатора 1-го типа (PAI-1) — увеличивается при вирусном поражении эндотелия [3]. Персистирующие инфекции, раздражающие эндотелий на протяжении длительного времени, вызывают повышенный апоптоз эндотелиоцитов и способствуют выработке антифосфолипидных антител (АФА).

Защита от инфекции зависит прежде всего от состояния иммунного статуса. Поэтому именно у беременных с урогенитальной инфекцией особенно важно не подорвать лечением состояние иммунной системы и не вызвать аллергизацию организма.

Цель исследования — обосновать возможность использования прерывистого плазмафереза у беременных при сочетании хронической плацентарной недостаточности с урогенитальной инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 190 беременных женщин с наличием хотя бы одной хронической урогенитальной инфекции и ХПН, у которых общепринятая терапия была неэффективной. Из них сформированы четыре группы: 1-я группа (n=48) начиная со 2-й фазы фертильного цикла получала лечение низкомо-

лекулярными гепаринами (НМГ) и внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ), 2-я группа (n=43) — только НМГ, 3-я (n=49) — только ВВИГ. 4-ю группу (n=50) составили беременные, которые получали терапию способом прерывистого плазмафереза. Курс лечения состоял из трех сеансов с интервалом 1–2 дня. Удалялся 30–50% объема циркулирующей плазмы с включением в состав плазмозамещающих растворов гидроксипропанованного крахмала. 5-ю (контрольную) группу составили 50 пациенток с ХПН и хроническими урогенитальными инфекциями, получавшие терапию НМГ и ВВИГ сразу после наступления беременности.

Для оценки достоверности различий бинарных и категориальных данных использовали точный тест Фишера, а для определения достоверности тренда между группами — трендовый тест Кохрана–Армитажа. Оценка вмешивающихся факторов осуществлялась с использованием мультивариабельной логистической регрессии для множественных конфаундеров. При оценке непрерывных данных применялся тест Крускала–Уоллиса. Различия между исследуемыми величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (99,5%).

НМГ и ВВИГ назначали в массозависимых дозах курсами. При массе тела менее 70 кг однократная доза НМГ составляла 0,3 мл, более 90 кг — 0,6 мл. Препарат назначали 1 раз в сутки подкожно в околупупочную область курсом в течение 10 дней. ВВИГ вводили в дозе 0,5 мл на 1 кг массы тела внутривенно капельно, что соответствует 1250 мг иммуноглобулина G, 3 раза через день на один курс лечения, два курса в триместре.

У обследованных пациенток отмечены инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, хламидией трахоматис, вирусом папилломы человека (ВПЧ). Диагностика включала клинические и лабораторные методы. Выявляли антитела (IgM и IgG) в крови методом иммуноферментного анализа с определением индекса активности IgG. Исследовали парные сыворотки с интервалом 2–3 нед с учетом нарастания титров антител. Использовали также полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном масштабе времени.

Результаты. Установлено, что у исследуемых беременных наиболее часто встречается сочетание ХПН и герпеса (90% случаев), несколько реже — ХПН и хламидиоза (70% случаев), еще реже — ХПН и ВПЧ высокого онкогенного риска (30%). Из всех идентифицированных типов ВПЧ 34 типа ассоциированы с поражением аногенитальной области.

Выявлено, что при лечении беременных с урогенитальной инфекцией методом прерывистого плазмафереза достигаются наиболее эффективные результаты (табл. 1, 2). Способ позволяет путем извлечения из жидких сред организма патологических метаболитов, активации окислительно-восстановительных процессов и нормализации системы гемостаза значительно улучшить показатели кровотока в системе «мать–плацента–плод», что оказывает положительное действие на внутриутробное состояние плода. У этих пациенток отмечены улучшение или нормализация показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровото-

Таблица 1

Данные доплерометрии у беременных с ХПН в сочетании с хронической урогенитальной инфекцией до и после лечения

| Показатели | Группы | | | | |
|--|-------------------------|------------|------------|------------------|-------------------------|
| | 1-я (n=48) | 2-я (n=43) | 3-я (n=49) | 4-я (n=50) | 5-я – контроль (n=50) |
| Фетоплацентарный кровоток: до лечения | Снижен | Снижен | Снижен | Снижен | На нижней границе нормы |
| после лечения | На нижней границе нормы | Снижен | Снижен | В пределах нормы | На нижней границе нормы |
| Маточно-плацентарный кровоток: до лечения | Снижен | Снижен | Снижен | Снижен | На нижней границе нормы |
| после лечения | На нижней границе нормы | Снижен | Снижен | В пределах нормы | На нижней границе нормы |

Таблица 2

Показатели эффективности использования метода прерывистого плазмафереза у беременных с ХПН в сочетании с хронической урогенитальной инфекцией

| Показатели | Группы | | | | |
|---|------------|------------|------------|-------------------------|---|
| | 1-я (n=48) | 2-я (n=43) | 3-я (n=49) | 4-я (n=50) | 5-я – контроль (n=50) |
| Способ лечения | НМГ и ВВИГ | НМГ | ВВИГ | Прерывистый плазмаферез | НМГ и ВВИГ после наступления беременности |
| Осложнения беременности, % | 8 | 10 | 9 | 0 | 7 |
| Аллергические реакции, % | 9 | 5 | 7 | 0 | 8 |
| Число пациенток, у которых II степень ХПН перешла в I (А и В) | 44 | 28 | 30 | 98 | 49 |

ка и системы гемостаза. Осложнений и аллергических реакций не наблюдалось ни у одной из женщин.

Обсуждение. Активизация урогенитальной инфекции при беременности проявляется симптомами внутриматочной инфекции, приводящей к невынашиванию и внутриутробным поражениям плода, вплоть до его гибели. У новорожденных урогенитальная инфекция вызывает конъюнктивиты, пневмонии, нарушения мозгового кровообращения, внутричерепные кровоизлияния, сепсис.

Как показало наше исследование, максимально часто ХПН сочетается с герпесвирусной инфекцией. Известно, что наиболее серьезные последствия генитальный герпес вызывает у новорожденных (при заражении в неонатальном и постнатальном периоде), у беременных женщин и у больных с иммунодефицитами. При неонатальном герпесе инфекция, как правило, протекает молниеносно, с генерализацией процесса, поражением нервной системы, отмечается высокая летальность (до 70%).

На втором месте оказалось сочетание ХПН и хламидийной инфекции. Частота обнаружения хламидии трахоматис у беременных — от 2 до 37%, в среднем составляет 6–8% и достигает 70% при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза и отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе. Наличие хламидий в половых путях у матери может приводить к невынашиванию, мертворождению, преждевременным родам и разрыву плодных оболочек, к развитию эндометрита и сальпингита в после-

родовом периоде, к рождению детей с низкой массой тела [4].

Реже всего встречается сочетание ХПН и ВПЧ. Сейчас серьезное внимание уделяется ассоциированным с этим вирусом заболеваниям (остроконечный кондиломатоз, ВПЧ-обусловленные неоплазии) [5]. Генитальные папилломы, часто множественные во время беременности или при фоновом воспалении, имеют тенденцию к быстрому росту и диссеминации. Помимо онкогенности ряда штаммов ВПЧ, развитие остроконечного кондиломатоза в последней четверти беременности ведет к осложненным родам, разрывам шейки матки различной степени и может являться показанием к оперативному родоразрешению [1].

Существует связь между урогенитальной инфекцией и продукцией АФА [6]. Имеются данные о кофакторной природе АФА на фоне инфекционной патологии. При этом кофакторами могут быть β_2 -гликопротеин-1, аннексин V или протеин S [1]. Потери плода при вирусном инфицировании происходят вследствие повреждающего действия провоспалительных цитокинов, белков комплемента, АФА на эндотелии сосудов. Среди женщин с антифосфолипидным синдромом частота акушерской патологии составляет 20–50% [7]. АФА усиливают протромботические механизмы и снижают активность фибринолиза, что ведет к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта [6]. В результате использования в лечении прерывистого плазмафереза значительно снижался уровень АФА у беременных.

Заключение. Использование прерывистого плазмафереза при лечении хронической плацентарной недостаточности у беременных с урогенитальной инфекцией является обоснованным, так как позволяет значительно повысить эффективность терапии, не приводит к аллергизации организма беременной и минимизирует негативное влияние инфекции на организм матери и плода.

Литература

1. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М; 1991.
2. Smith J.R., Tailor-Robinson D. Infection due to Chlamydia trachomatis in pregnancy and the newborn. *Bailliers Clin Obstet Gynecol* 1993; 7(1): 237–255.
3. Miller J.M., Martin D.H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women. *Drugs* 2000; 60(3): 597–605.
4. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М: ОАО «Издательство «Медицина»»; 2006; 240 с.
5. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. М; 2004.
6. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Под ред. Макацария А.Д. М; 2007.
7. Доброхотова Ю.Е., Дзобова Э.М. Плацентарная недостаточность. Современная терапия. Особенности течения плацентарной недостаточности при варикозной болезни. М: АдамантЪ; 2011; 32 с.

тарной недостаточности при варикозной болезни. М: АдамантЪ; 2011; 32 с.

References

1. Savel'eva G.M., Fedorova M.V., Klimenko P.A., Sichinava L.G. *Placental insufficiency* [Placental insufficiency]. Moscow; 1991.
2. Smith J.R., Tailor-Robinson D. Infection due to Chlamydia trachomatis in pregnancy and the newborn. *Bailliers Clin Obstet Gynecol* 1993; 7(1): 237–55.
3. Miller J.M., Martin D.H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women. *Drugs* 2000; 60(3): 597–605.
4. Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. *Rukovodstvo po akusherstvu* [Obstetrics manual]. Moscow: ОАО «Izdatel'stvo "Meditsina"»; 2006; 240 p.
5. Kulakov V.I., Ordzhonikidze N.V., Tyutyunnik V.L. *Placental insufficiency and infection* [Placental insufficiency and infection]. Moscow; 2004.
6. *Antiphospholipidnyy sindrom — immunnaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii* [Antiphospholipid syndrome – immune thrombophilia in obstetrics and gynecology]. Pod red. Makatsariya A.D. [Makatsariya A.D. (editor)]. Moscow; 2007.
7. Dobrokhotova Yu.E., Dzhobava E.M. *Placental insufficiency. Modern therapy. Characteristics of placental insufficiency clinical course in varicose veins*. Moscow: Adamant"; 2011; 32 p.