

КОНСИЛИУМ

УДК 618.39-021.3

ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ (Описание случая).

*З.С.Алекберова, В.М.Сидельникова, Е.Н.Александрова,
Т.Л.Тихонова, Т.М.Решетняк.*

Институт ревматологии (дир. – академик РАМН В.А. Насонова) РАМН, Москва
Центр акушерства, гинекологии и перинатологии
(дир. - академик РАМН Кулаков В.И.) РАМН

Резюме.

Приводится наблюдение за больной с первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС), у которой 2 из 3-х беременностей завершились внутриутробной гибелью плода. Во время последней гестации произведено корпоральное кесарево сечение, извлечена живая недоношенная девочка. Диагноз ПАФС был верифицирован на основании рецидивирующих тромбозов, повторного невынашивания беременности и антифосфолипидных антител в отсутствие какого-либо аутоиммунного заболевания. Особенностью случая является поздняя диагностика синдрома, первые два эпизода тромбозов не были своевременно диагностированы (ставились диагнозы: аппендицит, апоплексия яичника). Только на фоне третьей беременности установлен тромботический генез абдоминального синдрома. Представлен спектр интенсивной терапии, позволивший предотвратить развитие “катастрофического” варианта ПАФС и сохранить ребенка.

***Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, привычное невынашивание беременности, антифосфолипидные антитела.*

Первые сообщения о существовании первичного антифосфолипидного синдрома (ПАФС) без клинических и серологических признаков системной красной волчанки (СКВ) или другого аутоиммунного заболевания появились в 1988г. [5,10], за которыми последовали другие работы из различных научных центров мира [4,6,11,18]. Описание больных с рецидивирующими тромбозами, привычным невынашиванием беременности (ПНБ) и тромбоцитопенией у части из них при обнаружении в крови антифосфолипидных антител (аФЛ) позволило идентифицировать вариант АФС, названный первичным.

ПНБ является одним из основных при-

знаков АФС [1,2]. Первое сообщение об ассоциации ПНБ с волчаночным антикоагулянтом (ВА) относится к 1954г. [20, 21]. Под ПНБ в настоящее время понимается наличие трех и более случаев потерь плода. Согласно классификации, различают ранний самопроизвольный аборт или выкидыш (до 12 недель беременности) и поздний (между 12 и 20 неделями гестации), родоразрешение между 20 и 38 неделями считается преждевременным. При гибели плода с его задержкой в матке на 4 недели и позже речь идет о несостоявшемся выкидыше. Под термином “синдром мертвого плода” подразумевают гибель плода в матке после 6 недель, наблюдаемую только во втором триместре гестации или позднее [3]. Среди многих других причин (гинекологическая патология, генетические факторы), приводящих к ПНБ, определенная роль отводится циркуляции в крови аФЛ.

Со времени выявления ассоциации между ПНБ и аФЛ остаются нерешенными вопросы в отношении механизма этого взаимодействия, сроков гестации, на которых чаще возникают

Адрес для переписки:

Алекберова Земфира Саддулаевна
тел. 114-44-52

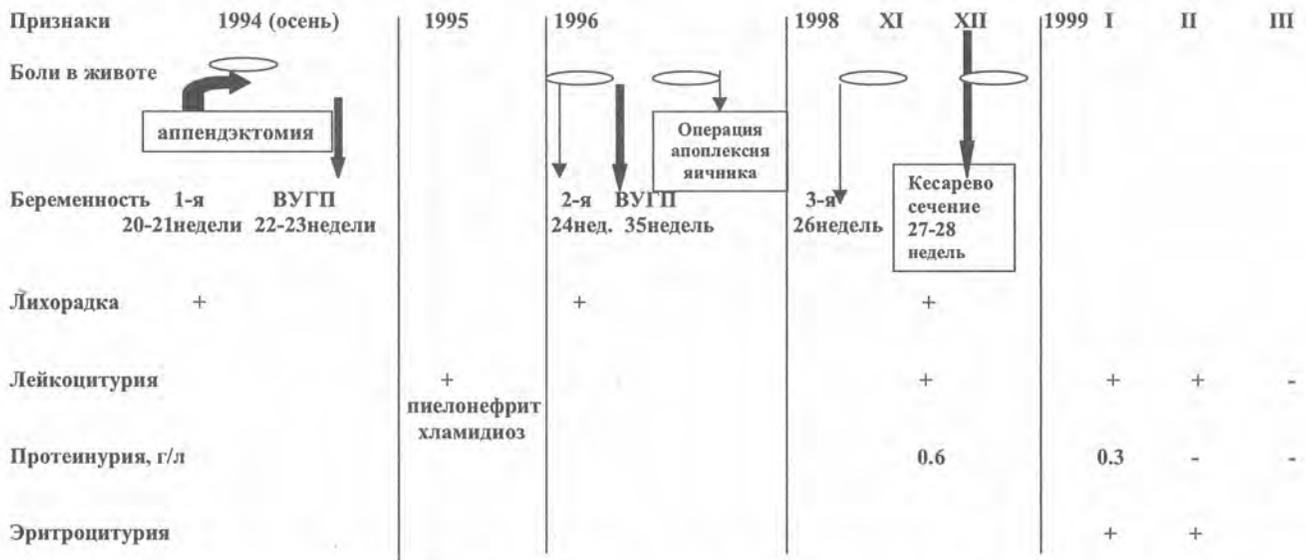
Решетняк Татьяна Магометалиевна
тел. 115-93-79

115522 Москва, Каширское шоссе, 34а
Институт ревматологии РАМН

плодные потери. По мнению одних авторов [12,19,20], для женщин с аФЛ характерны ранние плодные потери вследствие “децидуальной васкулопатии”, тогда как другие [21], напротив,

что наступление беременности может усугубить имеющиеся нарушения коагуляции. Кроме того, гестация и послеродовой период у больных с АФС характеризуется высоким риском раз-

Рис. 1



считают, что участие аФЛ в тромбозе сосудов плаценты способствует внутриутробной гибели плода. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования последних лет, касающихся патологии беременности и аФЛ, в этой проблеме остается еще много вопросов.

личных осложнений, в том числе преэклампсии и эклампсии. По данным литературы, последняя имела место в 50% случаев у женщин с аФЛ [21]. Имеются сообщения об инсультах, а также о рецидивирующих тромбозах других органов, приведших к мультиорганной недостаточности

Таблица 1.
Лабораторные показатели и схема лечения больной 3.

Показатели	XI, 1998	XII	I, 1999	II	III	V
Тромбоциты $\times 100^9/\text{л}$	152	214	111	197	220	Не опред.
СОЭ мм/час	30	24	42	32	18	16
ПДФ мкг/мл	12	18	8	10	12	3,5
РКФМ	25	28	16	5	5	4
аФЛ						Не опред.
ВА	+	+	Не опред.	Не опред.	Не опред.	
аКЛ	+	+	78 GPL	156	82	
аФС	++++	++++	++	Не опред.	Не опред.	
аФХ	++++	++++	+++			
АНФ	1/40	-	-	1/40	-	-
Печеночные пробы (ед/л)					не опред.	не опред.
АСТ	222	253	23	18		
АЛТ	237	178	18	18		
ЩФ	307	285	69	71		

Женщины с аФЛ в крови представляют собой группу риска не только по акушерской патологии, но и составляют прогностически неблагоприятную часть пациентов с угрозой тромботических осложнений в целом. Тем более

и фатальному исходу [15, 16].

Мы приводим описание случая ПАФС, когда своевременная диагностика и интенсивное лечение позволили предупредить рецидив тромбоза на 26-28 неделе беременности и завер-

шить гестацию жизнеспособным плодом.

Больная З., 22 лет, наблюдается в Институте ревматологии с диагнозом ПАФС.

Как следует из рисунка 1, в анамнезе у больной 2 беременности: первая- в 1994г. (18 лет), окончившаяся внутриутробной гибелью плода

Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.

При УЗИ матки и плода: маловодие, однократное обвитие пуповины вокруг шеи, тазовое предлежание плода, гипотрофия плода 2-3 степени, плацента с признаками отека, резкое

Рис.2



(ВУГП) на 22-23 неделях гестации, и вторая- в 1996г с ВУГП на сроке 35 недель. В обоих случаях потере плода предшествовали боли в животе с лихорадкой до 40°C. В первую беременность на 20-21 неделе была проведена аппендэктомия. На 24 неделе второй беременности помимо болей в животе и лихорадки отмечалось повышение артериального давления до 150/110 мм рт. ст. На 35 неделе зарегистрирована ВУГП с последующим родоразрешением через естественные родовые пути. Из-за выявления гипокоагуляции в свертывающих тестах крови больная была обследована в Институте переливания крови, диагноз болезни Виллебранда был отвергнут, гипокоагуляцию связали с наличием в крови ВА. В декабре 1996г. повторный эпизод болей в животе, была диагностирована апоплексия яичника, по поводу которой была проведена субтотальная резекция левого яичника. Третья беременность с июня 1998г., впервые выявлена ложноположительная реакция Вассермана. При обследовании в сентябре 1998г. в Институте ревматологии данных за СКВ (согласно диагностическим критериям Американской Коллегии Ревматологов) не получено. С учетом выявленных аФЛ и двух невынашиваний беременности больной назначается аспирин (тромбо АСС) в дозе 100 мг, но больная рекомендаций не выполнила. На 26 неделе беременности возникают боли в животе, что послужило основанием для госпитализации больной в

снижение фето- плацентарного кровотока. УЗИ органов брюшной полости выявило увеличение размеров печени и селезенки, увеличение сосудистой сети последней. На МР - томографии была увеличена печень (размеры 20x11x27) с участками гиперинтенсивного сигнала с нечеткими контурами, располагавшихся по ходу крупных сосудов, расширение внутripеченочных сосудов и правой и левой ветвей портальной вены. В крови отмечалось повышение ряда печеночных функциональных проб. Выявлены следующие аФЛ: антикардиолипиновые (аКЛ), антитела к фосфатидилсерину (аФС- резко положительны) и антитела к фосфатилхолину (аФХ также резко повышены).

Лабораторные показатели, изменения которых имело место, и их динамика приведены в таблице 1. Из последней следует, что имелась тенденция к тромбоцитопении ($111,0 \times 10^9/\text{л}$), в крови определялись продукты деградации фибриногена (ПДФ) и растворимые комплексы фибрин- мономеров (РКФМ). В связи с ухудшением состояния плода и нарастанием болей в животе у матери 10 декабря 1998г. было произведено корпоральное кесарево сечение, извлечена недоношенная девочка весом 827 г, длиной 32 см. На рис.2 схематически представлен комплекс терапевтических мероприятий: при поступлении был назначен метипред per os в дозе 8 мг, в послеродовом периоде доза его повышена до 16 мг и в/м дополнительно в течение 7 дней

вводили 120 мг преднизолона (ПЗ). На седьмые сутки послеродового периода состояние ухудшилось: появилась лихорадка, боли в правом подреберье, отмечалось коматозное состояние. При УЗИ брюшной полости сохранялась гепатоспленомегалия, расширение ветвей портальной вены и гиперинтенсивные сигналы в печени и селезенке, располагавшиеся по ходу сосудов. Изменения на УЗИ печени и селезенки были расценены как тромбоз ветвей портальной вены, посттромботические инфаркты в печени и селезенке. Среди других лабораторных показателей отмечалось появление лейкоцитурии, суточной протеинурии от 0,6 до 0,3 г/л и эритроцитурии с повышением артериального давления во время болей в животе и сохранением его на цифрах 140/90 мм рт.ст. в течение последующих 7 дней. Больной, наряду с повышением пероральной дозы метипреда до 20 мг, увеличивается и доза парентерального введения метилпреднизолона до 180 мг, проводится 5 процедур плазмафереза, переливается свежемороженая одногруппная плазма. Кроме того, сразу была подключена терапия прямыми антикоагулянтами, сначала гепарином, затем фраксипарином с последующим переводом на непрямые антикоагулянты (фенилин и аспирин в малых дозах - тромбо АСС), которые больная продолжает принимать по настоящее время. На фоне проводимой терапии состояние больной удалось стабилизировать. В январе 1999г. больная в удовлетворительном состоянии была переведена в Институт ревматологии. На момент осмотра кожные покровы и слизистые несколько бледноватые, чистые. Отмечались признаки гипермобильного синдрома (переразгибание в локтевых суставах и мелких суставах кистей), поперечно- продольное плоскостопие, сколиоз грудного отдела позвоночника. Границы легких и сердца в пределах нормы. Аускультативно: тоны сердца приглушены, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС- 90 ударов в мин., АД 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации чувствителен в правой и левой подреберных областях. Правая доля печени при пальпации выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги. Размеры печени по Курлову: 13-10-7 см. Селезенка не пальпируется.

Рентгенография и ЭКГ без отклонения от нормы. Лабораторные показатели, отличные от нормальных уровней, приведены в таблице 1.

Больной продолжили снижение дозы метипреда (в мае 1999г.- 8 мг) и терапию непря-

мыми антикоагулянтами (аспирин по 100 мг/сут). Дочка больной была выписана из детской больницы в апреле 1999г. в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, представленный случай демонстрирует сложность диагностики АФС и его лечения. Отсутствие признаков СКВ или какого-либо другого аутоиммунного заболевания при двух случаях потери плода в анамнезе и инструментально доказанных тромбозов позволило диагностировать у больной ПАФС. Серологическими маркерами этого симптомокомплекса в крови были ВА, повышенные уровни аКЛ и ложно - положительная реакция Вассермана. Своевременное использование методов интенсивной терапии, включавших плазмаферез, переливание одногруппной свежемороженой плазмы, предотвратило развитие полной картины катастрофического АФС. Анализируя течение трех беременностей, можно сказать, что все они сопровождалась однотипной симптоматикой, проявлявшейся болями в животе, лихорадкой. При первой беременности боли в животе были расценены как аппендицит, второй эпизод болей в животе- как апоплексия яичника. Только во время третьей беременности, когда у больной уже был верифицирован АФС, возникло предположение о связи абдоминальных болей с тромботическими осложнениями, получившими подтверждение современными методами исследования (МР-томографией, УЗИ).

В настоящее время выделяют клинические и серологические варианты АФС [8]. Наряду с первичным и вторичным АФС различают следующие его варианты:

- А. "Катастрофический" АФС.
- Б. Другие микроангиопатические синдромы:
 - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
 - Гемолитикоуремический синдром
 - HELLP синдром (по первым английским буквам признаков- гемолиз, повышение печеночных ферментов и тромбоцитопения)
- В. Синдром гипотромбинемии
- Д. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция

Д. АФС в сочетании с васкулитом "Катастрофический" АФС, термин, предложенный Asherson R.A. [7] в 1992г., и ранее известный как "опустошающая невоспалительная васкулопатия" [17], "окклюзионная"

васкулопатия [13] и острая диссеминированная коагулопатическая васкулопатия [14], является показателем острого состояния больного, требующего проведения интенсивной терапии. Данный вариант характеризуется развитием многоорганной недостаточности вследствие рецидивирующих тромбозов в различных органах в течение короткого периода времени (от 2 дней до 2 недель). Сочетание этого синдрома с ДВС еще более ухудшает прогноз. Генез этих состояний, видимо, более сложен по сравнению с тем, что имеет место при однократном или последовательных рецидивах тромбозов у больных с АФС. Здесь, скорее всего, по данным Belmont M.H. и соавт. [9], высвобождаемые различные клеточные медиаторы ответственны за "взрыв" клинически проявляющегося воспалительного ответа и далее развитие недостаточности многих систем и органов. В нашем наблюдении в период гестации отмечались тромбозы в нескольких органах (печени и селезенки) с рецидивирующим их течением, при этом тяжесть состояния усугублялась присоединением ДВС синдрома.

Ведение больных с АФС остается сложной проблемой. Наличие АФС не является показанием к назначению кортикостероидов и цитостатиков. Терапия больных АФС, хотя и основывается на применении непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов (низкие дозы аспирина), широко используемых для профилактики тромбозов вообще, имеет ряд особенностей. Это связано с более высоким риском рецидивирования тромбозов, чем в общей популяции больных тромбофилией, а также необходимостью лечения основного заболевания в случаях вторичного АФС. В отдельных клинических наблюдениях или небольших открытых испытаниях сообщается об эффективности плазмафереза, иммуноглобулина, простациклина, фибринолитических препаратов, рыбьего жира у женщин с акушерской патологией. В лечении "катастрофического" АФС предпочтение отдается плазмаферезу, высоким дозам глюкокортикоидов (в том числе пульс-терапия) и цитостатикам (при отсутствии противопоказаний). Мы полагаем, что своевременно начатое лечение с применением плазмафереза, кортикостероидов в адекватной дозе и антикоагулянтная терапия смогли предотвратить "катастрофическое" течение синдрома у описанной больной.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Алекберова З.С., Насонов Е.Л., Прудникова Л.З. и соавт. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину Тер. архив, 1988, 84-86.
2. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и соавт. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. Клиническая медицина, 1996, 6, 39-42.
3. Патофизиология и осложнения беременности. В кн.Руководство по медицине. Диагностика и терапия. Ред.Беркоу Р., Флетчер Э.М. В 2-х т. Пер. с англ. Мир, 1997, 237-239.
4. Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol., 1989, 16, 482-488.
5. Asherson R.A. A "primary" antiphospholipid syndrome? J. Rheumatol., 1988, 15, 1742-1746.
6. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine (Baltimore), 1989, 68, 266-374.
7. Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol., 1992, 19, 508-512.
8. Asherson R.A. Antiphospholipid syndrome variants. Proceedings of the XIX ILAR Congress of Rheumatology. Editor. Feng P.H. Singapore, 1997, 445-451.
9. Belmont M.H., Abromson S.B., Lie J.T. "Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium". Arthr. Rheum., 1996, 39, 9-32.
10. Font J., Cervera R. Syndrome antiphospholipido primario: Una nueva entidad? Med. Clin. (Barc), 1988, 91, 736-738.
11. Font J., Lopez-Soto A., Cervera R. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. Autoimmunity, 1991, 9, 69-75.
12. Goldstein S.R. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. Obstet. Gynecol., 1994, 84, 294-297.
13. Greisman S.G., Godwin T.A., Lockshin M.D. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus associated with anticardiolipin antibodies. Arch. Intern. Med., 1991, 151, 389-392.
14. Harris E.N., Bos K. An acute disseminated coagulopathy-vasculopathy associated with the

- antiphospholipid syndrome. Arch. Intern. Med., 1991, 151, 231-233.
15. Hochfeld M., Druzin M.L., Maia D. et al. Pregnancy complicated by primary antiphospholipid syndrome. Obstet. Gynecol., 1994, 83, 84-85.
 16. Huong D.L.T., Weschler B., Edelman P. et al. Postpartum cerebral infarction associated with aspirin withdrawal in the antiphospholipid antibody syndrome. J. Rheumatol., 1993, 20, 1229-1232.
 17. Ingram S.B., Goodnight S.H., Bennet R.M. An unusual syndrome of devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: report of two cases. Arthr. Rheum., 1987, 30, 1167-1171.
 18. Mackworth-Young C.G., Loizou S., Walport M.J. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Ann. Rheum. Dis., 1989, 48, 362-367.
 19. Salafia C.M., Maier D., Vogel C., Pezzulo J.C., Burns J., Silberman L. Placental and decidual histology in spontaneous abortion: detailed description and correlation with chromosome number. Obstet. Gynecol., 1993, 82, 295-303.
 20. Salafia C.M., Starzyk K., Lopez-Zeno J., Parke A. Fetal losses and other obstetric manifestations in the antiphospholipid syndrome. In The antiphospholipid syndrome edited by Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y. PRC Press Boca Raton New York, London, Tokyo, 1996, 117-131.
 21. Triplett D.A. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. Am. J. Reprod. Immunol., 1989, 20, 52-67.

Summary

The patient with primary antiphospholipid syndrome (PAPS), who had two out of three pregnancies with intrauterine premature fetus death, was observed. During the last gestation she had corporeal cesarean section, and alive premature girl was extracted. The diagnosis of PAPS was verified basing on relapsing thromboses, repeated premature fetus death and antiphospholipid antibodies in absence of some autoimmune disease. The peculiarity of this case was late diagnosis of the syndrome, first two episodes of thromboses were not timely diagnosed (diagnoses were as follows: appendicitis, apoplexy of ovary). Only on the background of the third pregnancy the thrombotic genesis of abdominal syndrome was determined. The specter of intensive therapy was suggested which allowed to prevent the development of "catastrophic" variant of PAPS developing and to keep the child alive.

Key words: Antiphospholipid syndrome, habitual abortion in pregnancy, antiphospholipid antibodies.