

На правах рукописи

Камелева  
Анастасия Андреевна

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С  
ИММУНОДЕФИЦИТАМИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Научные консультанты: Сухих Геннадий Тихонович,  
академик РАМН, доктор медицинских наук,  
профессор, директор ФГБУ «Научный центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии имени  
академика В.И. Кулакова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Латышева Татьяна Васильевна,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
отделением иммунопатологии, отделением  
реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ГНЦ  
Институт иммунологии» ФМБА России

Официальные оппоненты: Сизякина Людмила Петровна,  
доктор медицинских наук, профессор, директор  
НИИ клинической иммунологии Ростовского  
государственного медицинского университета  
Минздрава России

Зайцева Ольга Витальевна,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО «Московский  
государственный медико-стоматологический  
университет имени А.И. Евдокимова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» февраля 2014 г. в 14:00 часов на заседании  
совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.017.01 в ФГБУ  
«ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по адресу: 115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, корп.2. Факс (499)6171027

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт  
иммунологии» ФМБА России

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук

Г.О. Гудима

## ВВЕДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время, вследствие различных социально-экономических аспектов, активного развития и распространения вспомогательных репродуктивных технологий, отмечена тенденция к увеличению детородного возраста, к осложнению течения беременности соматической патологией, что приводит к проблемам вынашивания беременности и учащению перинатальных осложнений (Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., 2010).

Лечение декомпенсированной патологии у беременных всегда вызывает сложности в связи с ограничением спектра применения лекарственных препаратов. Также оценка особенностей заболеваемости беременных женщин и разработка стандартов ведения осложняется запретом исследований со стороны этического комитета. Однако объединенные усилия акушеров-гинекологов, терапевтов, иммунологов и врачей других специальностей позволили достигнуть значительных успехов в этой области (Шехтман М.М., 1987).

К пациентам, продолжительность жизни и социальная активность которых существенно увеличились за последнее время, относятся больные с иммунодефицитом (ИД) как врожденного, так и приобретенного характера, обусловленного применением иммуносупрессивной терапии. По данным Нусинова Е.В. (2012г), отмечается постоянный рост выявляемости иммунодефицитов. Иммунодефицитные состояния связаны с высокой вероятностью развития как инфекционных, так и неинфекционных тяжелых осложнений, которые при отсутствии адекватного лечения приводят к инвалидизации и даже к летальному исходу (Park M.A., 2008, Resnick E.S, 2012). Как известно, успех лечения во многом зависит от обеспечения качества жизни, реализации социальных и репродуктивных функций.

Благодаря мощному развитию иммунологии за последние годы, улучшению выявляемости первичных иммунодефицитов (ПИД) и повышению доступности лечения, в клинической практике все чаще встречаются взрослые пациенты с первичным иммунодефицитом, которые не имеют признаков инвалидизации и участвуют во всех сферах социальной активности (Хаитов Р.М., Ильина Н.И., 2009), в том числе хотят иметь здоровых детей. Однако популяция пациентов, достигших взрослого возраста, фактически является первым поколением, с которым начинают работать врачи взрослой практики, поэтому опыта ведения этого заболевания у взрослых пока недостаточно.

Это приводит к тому, что встречаясь в своей практике с беременной пациенткой с ПИД, гинекологи, зачастую, могут посоветовать прервать беременность, ведь для этой группы пациентов характерны частые обострения очагов хронической инфекции, что требует обязательного назначения антибактериальных, противовирусных, противогрибковых препаратов, применение которых иногда необходимо даже в постоянном режиме в качестве базисной терапии (Busse P.J., 2007).

Таким образом, развитие медицины, с одной стороны, продлевает жизнь, улучшают ее качество и социальную адаптацию этих пациентов, а с другой, усложняет работу врачей различных специальностей, в том числе и акушеров-гинекологов.

Также успехи современной трансплантологии, онкологии, ревматологии, появление новых методов лечения привели к тому, что пациентки, имеющие вторичный иммунодефицит, обусловленный применением иммуносупрессивной терапии, хотят реализовать свою репродуктивную функцию (Keitel E., Bruno R.M., Duarte M., 2004). Многие специалисты считают нежелательной или недопустимой беременность у таких пациенток, однако к настоящему времени появились данные о возможности успешной беременности при адекватном ее планировании и ведении (Coscia, L.A. 2009, Кандидова И.Е., 2002, Давыдова Ю.В., 2011).

К сожалению, до сих пор не разработан единый подход и схема ведения беременности, родов и послеродового периода пациенток с описываемыми выше формами ИД, не выявлены факторы риска развития осложнений, показания к прерыванию беременности, отсутствует оценка состояния здоровья новорожденных.

В связи с этим, становится актуальным и своевременным клинико-иммунологическое исследование беременности и состояния плода у пациенток с первичным иммунодефицитом и пациенток, получающих иммуносупрессивную терапию, а также разработка алгоритма ведения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с первичным иммунодефицитом для повышения осведомленности врачей (в том числе акушеров-гинекологов) о данной патологии, для снижения частоты инфекционных и других осложнений, для снижения репродуктивных потерь, улучшения контроля основного заболевания, исключения нежелательного назначения дополнительных лекарственных препаратов в период беременности.

**Цель исследования:** оценить течение беременности и состояние плода у пациенток с первичным иммунодефицитом и пациенток, получающих иммуносупрессивную терапию; разработать алгоритм ведения беременности родов, послеродового периода у пациенток с первичным иммунодефицитом.

**Задачи исследования:**

1. Провести ретроспективную оценку течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с первичным иммунодефицитом с помощью анкетирования.

2. Дать клинико-иммунологическую характеристику группе пациенток с первичным иммунодефицитом, имеющих акушерский анамнез.

3. Провести ретроспективный анализ данных медицинской документации пациенток, находившихся в стационаре ФГБУ «НЦАГИП им. В.И.Кулакова» МЗ РФ в период 2010-2012 гг., получающих иммуносупрессивную терапию.

4. Оценить состояние здоровья детей, рожденных матерями с иммунодефицитом.

5. Разработать алгоритм ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с первичным иммунодефицитом.

**Научная новизна:**

– Впервые установлено взаимное влияние иммунодефицитного состояния и беременности;

– Впервые проведена оценка клинико-иммунологических особенностей течения беременности пациенток на фоне иммунодефицитного состояния и оценка состояния здоровья новорожденных у иммунокомпрометированных матерей;

– Впервые изучено влияние применяемой патогенетически ориентированной терапии на течение беременности и состояние плода у пациенток с иммунодефицитом;

– Впервые показана перспектива успешного исхода беременности, родов и снижения репродуктивных потерь у пациенток с рассматриваемыми формами иммунодефицитного состояния;

– Впервые представлены доказательства необходимости патогенетического лечения и контроля основного заболевания с целью улучшения прогноза течения беременности и родов у пациенток с рассматриваемыми формами иммунодефицитного состояния.

### **Практическая значимость:**

– Впервые определены оптимальные условия для планирования беременности, создан алгоритм ведения беременности, родов и послеродового периода пациенток с иммунодефицитами, что снижает частоту инфекционных и других осложнений, снижает репродуктивные потери, улучшает контроль основного заболевания, исключает нежелательное назначение дополнительных лекарственных препаратов в период беременности;

– Обосновано участие клинического иммунолога в ведении беременности пациенток с иммунодефицитом;

– Впервые проведен анализ, позволяющий систематизировать и обобщить подходы к ведению беременных женщин с иммунопатологией;

– Разработаны и внедрены в практику методические рекомендации по ведению беременности больных с первичным иммунодефицитом, что позволило оптимизировать подходы к лечению и снизить репродуктивные потери.

### **Положения, выносимые на защиту:**

– Имеется патогенетическая зависимость течения беременности и состояние здоровья плода от формы иммунодефицита, от наличия контроля основного заболевания, от используемой терапии;

– Противопоказаний к беременности у пациенток с первичным иммунодефицитом и пациенток, получающих иммуносупрессивную терапию нет при наличии контроля основного заболевания;

– Прогноз как для матери, так и для плода у пациенток с иммунодефицитом определяется наличием контроля основного заболевания;

– Сохраняется проблема гиподиагностики первичных иммунодефицитов в России.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены:

– на Межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология-междисциплинарные проблемы», 25-27 сентября 2012г., Казань;

– на XII Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии», 11-13 марта 2013г., Москва;

**Публикации по теме диссертации:** 6 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 52 страницы, в том числе 5 статей в научных

журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов («Российский аллергологический журнал») и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Изданы методические рекомендации по ведению больных с первичным иммунодефицитом в акушерстве, которые утверждены ФМБА России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов, обсуждения полученных данных, заключения, выводов и списка литературы, включающего 291 источник, в том числе 37 отечественных и 254 зарубежных. Работа содержит 6 таблиц и 8 схем.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящая работа выполнена в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

В исследование были включены пациентки с ПИД, имеющие акушерский анамнез, наблюдающиеся в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, а также беременные пациентки, которые могли иметь признаки ВИД на фоне применения иммуносупрессивной терапии, находившиеся на стационарном лечении в ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ в период 2010-2012 гг.

Таким образом, в наше исследование вошло 39 пациенток с ПИД и 23 беременные пациентки, получающие иммуносупрессивную терапию, проживающие на разных территориях России.

Проанализировав 3023 истории родов пациенток, находившихся в стационаре в ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» в период 2010-2012гг, мы выбрали только 23, которые до или во время беременности получали иммуносупрессивную терапию. Это всего 0,83%, и это при том, что пациенты со всей России с этой патологией концентрируются именно здесь. Из них: 9 пациенток с онкопатологией, 6 пациенток с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), 8 пациенток после трансплантации органов.

Группу пациенток с онкопатологией составили 9 пациенток: 1 пациентка с раком шейки матки, 2 пациентки с лимфомой, 5 женщин с раком молочной железы, 1 с ганглионейробластомой.

Группу пациенток с аутоиммунными заболеваниями составили 6 женщин: 4 пациентки с системной красной волчанкой (СКВ), 1 с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой (АТП), 1 с Ig A нефритом.

Группу пациенток после трансплантации составили 8 женщин: 1 после трансплантации сердца, 2 после трансплантации печени, 5 после трансплантации почек.

Группу пациенток с первичным иммунодефицитом составили: 16 пациенток (18 беременностей, из них 17 – ретроспективно и 1 – проспективно) с общей варибельной иммунной недостаточностью (ОВИН), 21 пациентка (23 беременности, из них 20 – ретроспективно, 3 – проспективно) с наследственным ангионевротическим отеком (НАО), 1 пациентка (2 беременности, из них 1 – ретроспективно, 1 – проспективно) с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ), 1 пациентка (2 беременности, из них 1 – ретроспективно, 1 – проспективно) с распространенным кожно-слизистым кандидозом (РКСК).

Все пациенты имели верифицированный диагноз согласно диагностическим протоколам, созданных экспертами Европейского и Панамериканского общества иммунодефицитов ESID и PAGID.

### **Методы исследования**

Для ретроспективной оценки особенностей течения беременности у пациенток с ПИД нами была использована специально разработанная анкета, состоящая из нескольких разделов: общие сведения, семейный анамнез, анамнез заболевания, подробный акушерский анамнез, сведения о детях. Для ретроспективной оценки особенностей течения беременности у пациенток с ВИД, нами заполнялись регистрационные карты, включающие в себя данные медицинской документации ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова». В процессе проспективного наблюдения за пациентами при ведении беременности оценивались: данные объективного осмотра, физикальные методы обследования, клинические, биохимические, иммунологические показатели крови, анализы мочи, по показаниям проводилось инструментальное обследование, осмотр других специалистов.

**Статистическая обработка** данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel. Полученные результаты выражались в форме среднее арифметическое (M) ± ее ошибка (m).



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

### **Общая характеристика пациенток с общей вариабельной иммунной недостаточностью**

В группу ОВИН вошло 16 пациенток (18 беременностей). Семейный анамнез ни у кого выявлен не был. Интересно, что у одной из пациенток с ОВИН имеется сестра – однояйцевый близнец, не имеющая ни клинических, ни иммунологических признаков заболевания.

Дебют заболевания пациенток с ОВИН пришелся на возраст от 3 до 64 лет (в среднем  $20,1 \pm 3,3$ ), у 9 женщин до 18 лет. Возраст постановки диагноза составлял от 9 до 56 лет (в среднем  $34,4 \pm 3,3$ ). Время задержки постановки диагноза составляло от 3 до 40 лет (в среднем  $14,3 \pm 2,1$ ). При этом 9 из 16 женщинам диагноз ОВИН был выставлен на 10 лет позже начала его клинических проявлений. Адекватное лечение (регулярное проведение заместительной терапии ВВИГ) в настоящее время проводится 15 пациенткам.

Говоря о клинических проявлениях ОВИН, можно отметить, что у 13 пациенток (81%) заболевание характеризовалось рецидивирующими бактериально-вирусными инфекциями: частые синуситы ( $n=10$ , (63%)), бронхиты ( $n=13$  (81%)), пневмонии ( $n=12$  (75%)), рецидивирующая герпесвирусная инфекция ( $n=6$  (38%)), хронический конъюнктивит ( $n=2$  (13%)), пиелонефрит ( $n=4$  (25%)), сепсис ( $n=1$  (6%)), пиодермия ( $n=2$  (13%)), хронический тонзиллит ( $n=12$  (75%)), рецидивирующие стоматиты ( $n=3$  (19%)), рецидивирующие лимфадениты ( $n=5$  (31%)), хронический сальпингоофорит ( $n=2$  (13%)), рецидивирующий вагинальный кандидоз ( $n=2$  (13%)), рецидивирующие отиты ( $n=3$  (19%)), гнойный менингит ( $n=1$  (6%)).

Основными осложнениями, появившимися на фоне хронического инфекционного процесса, явились: бронхиальная обструкция у 3 больных (19%), бронхоэктазы у 4 (25%), эмфизема лёгких у 1 (6%), лобэктомия выполнена 2 больным (13%), у 2 (13%) развился амилоидоз, у одной пациентки (6%) из-за частых гнойных отитов развилась тугоухость.

Также клинические проявления ОВИН были представлены и неинфекционными проявлениями: гематологические ( $n=2$  (12%)), аутоиммунные заболевания ( $n=5$  (31%)), патология органов ЖКТ ( $n=5$  (31%)), лимфопролиферация ( $n=5$  (31%)).

## **Анализ акушерского анамнеза пациенток с общей вариабельной иммунной недостаточностью**

Группа пациенток с ОВИН анализировалась в зависимости от наличия установленного диагноза на момент беременности и объема получаемой заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ).

5 из 16 пациенток имели поздний дебют заболевания. Из них: у трех пациенток клинические проявления отмечены спустя много лет после родов. Четвертая пациентка имела дебют клинических проявлений ОВИН на фоне беременности в виде упорной диареи. Диагноз ей был выставлен через несколько лет после родов. У пятой пациентки дебют ОВИН (также в виде упорной диареи) возник через 3 месяца после родов. В анамнезе у нее имелась одна неразвивающаяся беременность.

Течение самой беременности и родов всех 5 женщин, имеющих поздний дебют заболевания, никак не отличалось от здоровых лиц, их дети родились здоровыми, в срок. Клинических признаков иммунодефицита у детей нет, однако плановое иммунологическое обследование было проведено 1 ребенку, все показатели в пределах нормы.

Только 3 женщины из 16 получали регулярное патогенетическое лечение ВВИГ и беременность велась совместно с иммунологом, диагноз «ОВИН» им был выставлен за 10 лет до беременности. Столько же времени они получали регулярную заместительную терапию. Эти пациентки имеют по 1 ребенку, однако 1 пациентка имела в анамнезе медикаментозный аборт (прошел без осложнений).

В период беременности описываемых пациенток, доза вводимого ВВИГ рассчитывалась так, как было принято в тот период времени: 0,4-0,6 г/кг веса, претрансфузионный уровень Ig G не контролировался, поэтому адекватность дозы вводимого иммуноглобулина мы оцениваем условно. Две пациентки (из Москвы) получали ВВИГ условно в адекватной дозе. При этом только одной из них в третьем триместре дозу увеличили в связи с физиологическим увеличением веса на период беременности, у другой количество вводимого иммуноглобулина оставалось таким же, что и до беременности. Третья женщина (из Вологды) получала заместительную терапию в недостаточной дозировке (2,5-5г в месяц). Объективных данных об уровнях сывороточных иммуноглобулинов на момент ведения беременности нет.

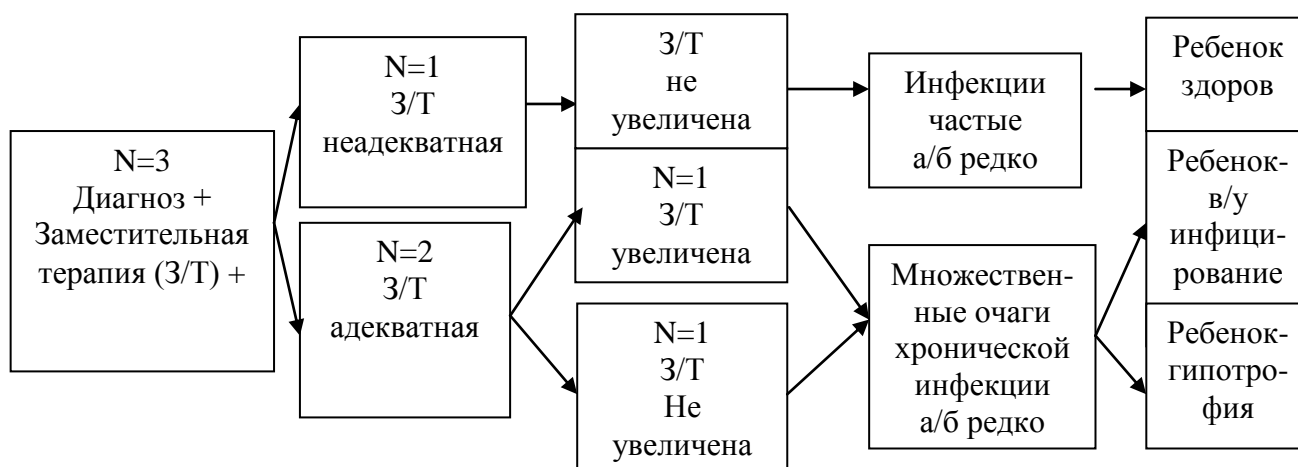
У всех трех женщин количество обострений очагов хронической инфекции оставалось таким же, что и до беременности.

Пациентка, получающая недостаточное количество иммуноглобулина, имела 5 обострений респираторных заболеваний с применением антибактериальной терапии. Ухудшение течения заболевания не отметила. Родоразрешение проведено путем операции кесарева сечения по акушерским показаниям. В послеродовом периоде ей проводилась плановая антибактериальная терапия. Данных о длительности проведения антибактериальной терапии нет. Несмотря на то, что объем заместительной терапии ВВИГ был недостаточный и беременность протекала на фоне частых бактериальных респираторных инфекций, инфекционный процесс своевременно контролировался назначением антибиотиков. У нее родился здоровый, доношенный ребенок, в срок, без признаков внутриутробного инфицирования, но был задержан в роддоме в связи с желтухой новорожденных. В настоящее время ребенок также здоров, иммунологические показатели в норме.

Две пациентки, получавшие заместительную терапию условно в адекватной дозе, также не отметили влияния беременности на течение основного заболевания. Обе пациентки имели множественные очаги хронической инфекции, однако назначение антибактериальной терапии было только однократно. Фактически, они получали монотерапию ВВИГ.

Одной из них планово назначена антибактериальная терапия в послеродовом периоде (данных о длительности проведения антибактериальной терапии также нет). Родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения по акушерским показаниям. Родился доношенный ребенок, но с признаками внутриутробного инфицирования (не смотря на то, что доза вводимого иммуноглобулина была увеличена в третьем триместре), в связи с чем он был переведен в отделение неонатологии с последующим успешным лечением. В настоящее время ребенок здоров, лабораторные иммунологические показатели в пределах возрастной нормы. Таким образом, можно сделать вывод, что даже регулярная заместительная терапия ВВИГ в условно адекватной дозе не предотвратила внутриутробное инфицирование плода. Вполне возможно, что учитывая наличие множественных очагов инфекции, требовалось включить антибактериальную терапию в большем объеме.

У второй пациентки, получавшей заместительную терапию в условно адекватной дозе (без увеличения вводимого ВВИГ к концу беременности), роды происходили естественным путем. Со слов пациентки, антибактериальная терапия не проводилась и послеродовых осложнений не было. Ребенок родился с гипотрофией при рождении, что могло быть связано с низким уровнем белка у матери, обусловленным наличием синдрома мальабсорбции. В настоящее время ребенок относится к группе часто болеющих детей, при этом иммунологические показатели в пределах нормы, он требует динамического наблюдения (схема 1). Таким образом, несмотря на регулярную заместительную терапию, учитывая наличие синдрома мальабсорбции, насыщение крови иммуноглобулином и уровень общего белка, вероятнее всего, были недостаточными, что могло обусловить гипотрофию плода. В связи с этим, в настоящее время мы можем говорить о необходимости индивидуального режима дозирования ВВИГ не только исходя из веса больной, но и ориентируясь на претрансфузионный уровень насыщения иммуноглобулинами и клинические проявления основного заболевания.



**Схема 1. Течение беременности и состояние плода у пациенток с ОВИН в зависимости от лечения**

8 из 16 пациенток имели клинические проявления ОВИН до беременности, но диагноз им был выставлен после родов. Беременность у этих женщин протекала на фоне часто рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций, в связи с чем, 7 из них были вынуждены принимать более 3 курсов антибиотиков. Возможно, что именно из-за нежелательного назначения эмбриотоксичных антибактериальных препаратов на ранних сроках беременности, у одной женщины был отмечен самопроизвольный выкидыш.

Мертворождений в анамнезе у этих женщин не было. Две женщины имели в анамнезе аборт, прошли без осложнений.

Значимое ухудшение состояния во время беременности на фоне отсутствия патогенетической терапии отмечено у двух женщин. У одной к рецидивирующему воспалительному процессу присоединился синдром мальабсорбции. У второй пациентки наоборот, к синдрому мальабсорбции присоединился инфекционный синдром (дебютировал хронический пиелонефрит).

Метод родоразрешения для пациентов этой группы также выбирался исходя из акушерских показаний: 2 родов проведено с помощью операции кесарева сечения, 7 родов прошли естественным путем. Показания для назначений антибиотиков, а также дозировка и длительность их применения никак не отличались от иммунокомпетентных больных. В связи с этим, у одной женщины возник тяжелый послеродовой эндометрит и проведена экстирпация матки. Все дети родились живыми, в срок. Только один ребенок родился с признаками внутриутробного инфицирования. В настоящее время у него отмечаются частые простудные заболевания, но лабораторные показатели в пределах нормы, требуется динамическое наблюдение.

Клинических признаков первичного иммунодефицита ни у одного из детей пациенток с ОВИН не отмечено. Плановое иммунологическое обследование проведено только 10 детям. По результатам лабораторного обследования, изменений, позволяющих заподозрить ОВИН, ни у одного ребенка выявлено не было.

Проспективно наблюдалась одна пациентка с ОВИН. Основным клиническим проявлением ОВИН является гастроэнтестинальный синдром. Беременность плановая, наступила на фоне контроля основного заболевания. Режим дозирования ВВИГ проводится исходя из претрансфузионного уровня Ig G. В настоящее время беременность протекает без осложнений.

Таким образом, в группе пациенток с ОВИН нам встретились случаи, когда беременность послужила триггером ухудшения течения основного заболевания или его дебюта. Мы видим, что в 50% случаев несмотря на наличие клинических проявлений, диагностика ОВИН значительно запаздывает. С одной стороны мы отмечаем, что даже при отсутствии заместительной терапии ВВИГ, но при условии своевременной санации инфекционного процесса, более 90% детей родились здоровые. С другой стороны, проведение регулярной

заместительной терапии ВВИГ крайне необходимо с целью снижения вероятности обострения очагов хронической инфекции и нежелательного назначения дополнительных лекарств. Учитывая частые обострения инфекционного процесса при отсутствии патогенетического лечения, нам встретились значимые осложнения (экстирпация матки вследствие послеродового эндометрита и выкидыш на ранних сроках, возможно, вследствие приема эмбриотоксичных препаратов). Мы не отметили влияние количества обострений и тяжести инфекционного процесса, режима дозирования заместительной терапии ВВИГ на риск рождения детей с тяжелыми пороками. Дозу ВВИГ следует рассчитывать индивидуально в зависимости от фенотипических особенностей основного заболевания и претрансфузионного уровня Ig G. На основании полученных данных, нами создан алгоритм ведения беременных с ОВИН (таблица 1).

### **Общая характеристика пациенток с наследственным ангионевротическим отёком**

Группу пациенток с НАО составили: 21 пациентка (23 беременности, из них 20 – ретроспективно, 3 – проспективно). Возраст на момент опроса колебался от 31 до 67 лет (средний возраст  $42,4 \pm 2,67$ ). Родственников среди них не было. Семейный анамнез имелся у 14 пациенток.

Клинически, все пациентки имели отеки различной локализации. Всем пациенткам диагноз был впервые выставлен в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России на основании характерной клинической картины, анамнеза, данных лабораторного обследования, 6 женщин имели генетическое подтверждение диагноза. Частота обострений НАО была от 2 до 15 раз в год (в среднем  $7,2 \pm 0,9$ ).

Отеки имели различную частоту и локализацию. 12 пациенток из 21 помимо периферических отеков имели жизнеугрожающие отеки в области головы и шеи. 14 женщин имели абдоминальный синдром, характеризующийся выраженными болями в животе, сопровождающийся тошнотой, рвотой, жидким стулом. Обострению отеков способствовало механическое воздействие, интенсивная физическая нагрузка, охлаждение, психоэмоциональная перегрузка, повышение активности эстрогенов (менструации, применение пероральных контрацептивов), некоторые пациенты отмечали и спонтанное развитие отеков. У 9 женщин дебют НАО произошел после менархе.

В большинстве случаев, диагноз НАО долгое время оставался нераспознанным. Дебют отеков отмечался в возрасте от года до 42 лет (в среднем  $14,9 \pm 1,9$ ). Возраст верификации НАО составлял от 17 до 63 лет (в среднем,  $35,5 \pm 2,5$ ). Задержка установки диагноза от одного года до 52 лет (в среднем,  $20,4 \pm 2,6$ ).

### **Анализ акушерского анамнеза пациенток с наследственным ангионевротическим отеком**

Все женщины во время беременности имели рецидивирующие ангиоотеки, при этом у одной из них беременность послужила триггером развития дебюта заболевания (вынашивала девочку).

Ретроспективно мы оценивали течение беременности, родов и послеродового периода в зависимости от наличия установленного диагноза, проводимого лечения и клинических проявлений НАО. Только 4 пациенткам из 18 был выставлен диагноз «НАО» до беременности и ведение беременности осуществлялось совместно с иммунологом. Одна женщина использовала аминокaproновую кислоту в качестве базисной терапии (по 1г 4 раза в день), трое других получали аминокaproновую кислоту эпизодически по потребности. Способ родоразрешения выбирался исходя из акушерских показаний. Перед родоразрешением им была проведена премедикация аминокaproновой кислотой и плазмой. Роды и послеродовой период прошли без осложнений.

13 пациенткам, несмотря на наличие характерных клинических проявлений, диагноз был установлен после беременности и родов. Учитывая отсутствие установленного диагноза, родоразрешение проходило без премедикации (5 родов путем операции кесарева сечения, 8 естественным путем). Несмотря на то, что роды могут быть триггером развития обострения НАО, на наличие интранатальных осложнений ни одна пациентка не указала.

Всего в ретроспективной группе НАО родилось 8 мальчиков и 12 девочек. Учитывая наследственный характер заболевания, 7 детей (30%) при обследовании верифицирован НАО. Проанализировав влияние беременности на течение НАО, 7 из 18 (30%) женщин отметили учащение отеков в данный период, все они вынашивали девочек (схема 2).

В проспективную оценку течения беременности пациенток с НАО вошло 3 женщины. При необходимости проводилась коррекция базисной терапии. Беременность протекала без осложнений. Учащение отеков отметили 2

женщины из трех: одна вынашивала девочку, другая вынашивала мальчика (атаки НАО у второй женщины были четко связаны со стрессом). У третьей пациентки беременность девочкой никак не сказалась на частоте отеков. Перед родоразрешением всем проведена премедикация свежемороженой плазмой или концентратом С1-ингибитора. Роды и послеродовой период протекали без осложнений. Родилось 2 девочки и 1 мальчик. Все дети родились в срок, клинических проявлений НАО в настоящее время нет, генетическое обследование пока не проводилось.

Таким образом, мы выявили, что основную роль для прогноза течения беременности при НАО приобретает пол будущего ребенка. Женский пол плода является фактором риска учащения отеков. Однако в трети случаев беременность девочкой у наших больных никак не сказалась на частоте отеков (все пациентки с НАО 1 типа).

На основании полученных данных, нами создан алгоритм ведения беременности пациенток с НАО (таблица 2).



**Схема 2. Течение НАО во время беременности в зависимости от пола ребенка**



## **Оценка течения беременности у пациенток с редкими формами первичного иммунодефицита**

**Пациентка П.Ю.В. 1982г.р.** ДИАГНОЗ: «Первичный иммунодефицит: хроническая гранулематозная болезнь. Рецидивирующие абсцессы печени. Хронический слизисто-гнойный бронхит. ДН 0-1ст».

**Из анамнеза:** Наследственность: мать, отец – клинически здоровы, старшая сестра и трое ее детей – клинически здоровы. Пациентка наблюдается в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России с детства, с 2000 г. базисная терапия: бисептол 480 мг 2 раза в сутки постоянно. Акушерский анамнез отягощен неразвивающейся беременностью в 2008 году. В связи с отменой гинекологом базисной терапии, неосведомленностью врачей о тяжести ее заболевания, недостаточным объемом антибактериальной терапии после выскабливания, состояние осложнилось эндометритом и печеночными абсцессами. В 2012-2013 г.г. – повторная беременность. По согласованию с клиническим фармакологом продолжен прием бисептола 480 мг 2 таб в сутки до 32 недель беременности, с 33 недели до родов – азитромицин 500 мг 1 раз в сутки. В июне 2013 г. – срочные роды путем операции кесарева сечения (по акушерским показаниям в связи со слабостью родовой деятельности). Родила клинически здорового мальчика. В послеродовом периоде проводилась антибактериальная терапия амоксиклавом парэнтерально, далее переведена на азитромицин в течение месяца. Далее возобновлен базисный прием бисептола, осложнений нет. Таким образом, мы можем говорить о возможности успешной беременности и родоразрешения на фоне адекватной терапии у пациенток, страдающих ХГБ.

**Пациентка П.В.М., 1978 г.р.** ДИАГНОЗ: «Первичный иммунодефицит: распространенный кожно-слизистый кандидоз. Хронический слизисто-гнойный бронхит. Бронхоэктатическая болезнь. ДН 0-1 ст. Хронический гепатит С.»

В анамнезе имелось 2 беременности, обе велись совместно с иммунологом. В обоих случаях беременность никак не сказалась на течении основного заболевания. На фоне продолжения базисной терапии флуконазолом, но со снижением кратности его применения (1 раза в месяц), у нее родилось двое здоровых детей (2005, 2013 гг.). Обострения кандидоза во время беременностей не было. Тератогенного действия применяемых препаратов не отмечено.

Таким образом, не смотря на то, что данные формы ПИД требуют пожизненного назначения антибактериальных и противогрибковых препаратов,

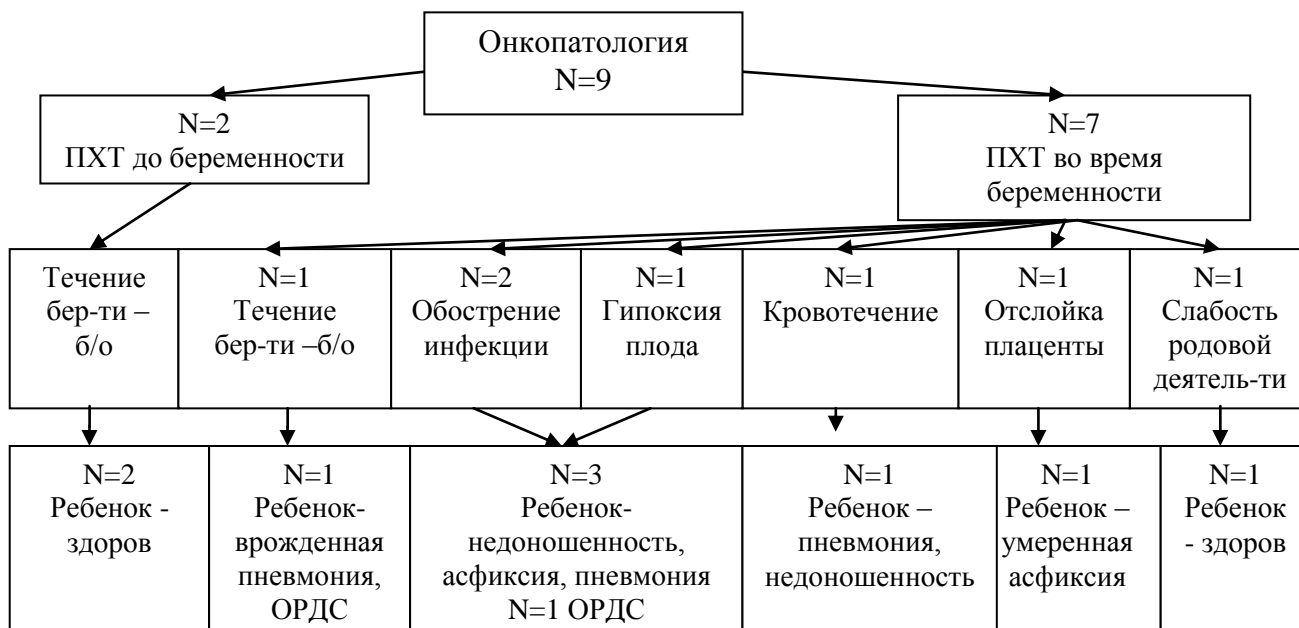
по согласованию с клиническим фармакологом можно подобрать оптимальную терапию, которую возможно применять во время беременности. Таким образом, мы можем говорить о перспективе успешной беременности и здоровых детей у пациенток, страдающих такими редкими формами ПИД, как ХГБ и РКСК.

### **Оценка течения беременности у пациенток, получающих иммуносупрессивную терапию**

#### **Акушерская характеристика пациенток с онкопатологией**

Группу пациенток с онкопатологией составили 9 пациенток: 1 пациентка с раком шейки матки, 2 пациентки с лимфомой, 5 женщин с раком молочной железы, 1 пациентка с ганглионейробластомой.

У двух пациенток из 9, к моменту беременности заболевание находилось в ремиссии и ПХТ проводилась до беременности. Таким образом, течение беременности и родов протекало без особенностей, дети здоровые. Остальные 7 женщин имели дебют онкологического заболевания во время беременности, им были проведены несколько курсов ПХТ. Из них только 1 женщина имела нормальное течение беременности, однако ребенок родился с врожденной пневмонией, желтухой, ОРДС. 6 пациенток имели осложненное течение беременности, представленное обострением инфекционно-воспалительного синдрома, акушерской патологией. К сожалению, в этой группе только 3 из 9 детей здоровые (схема 3).



**Схема 3. Течение беременности и состояние плода у пациенток с онкопатологией**

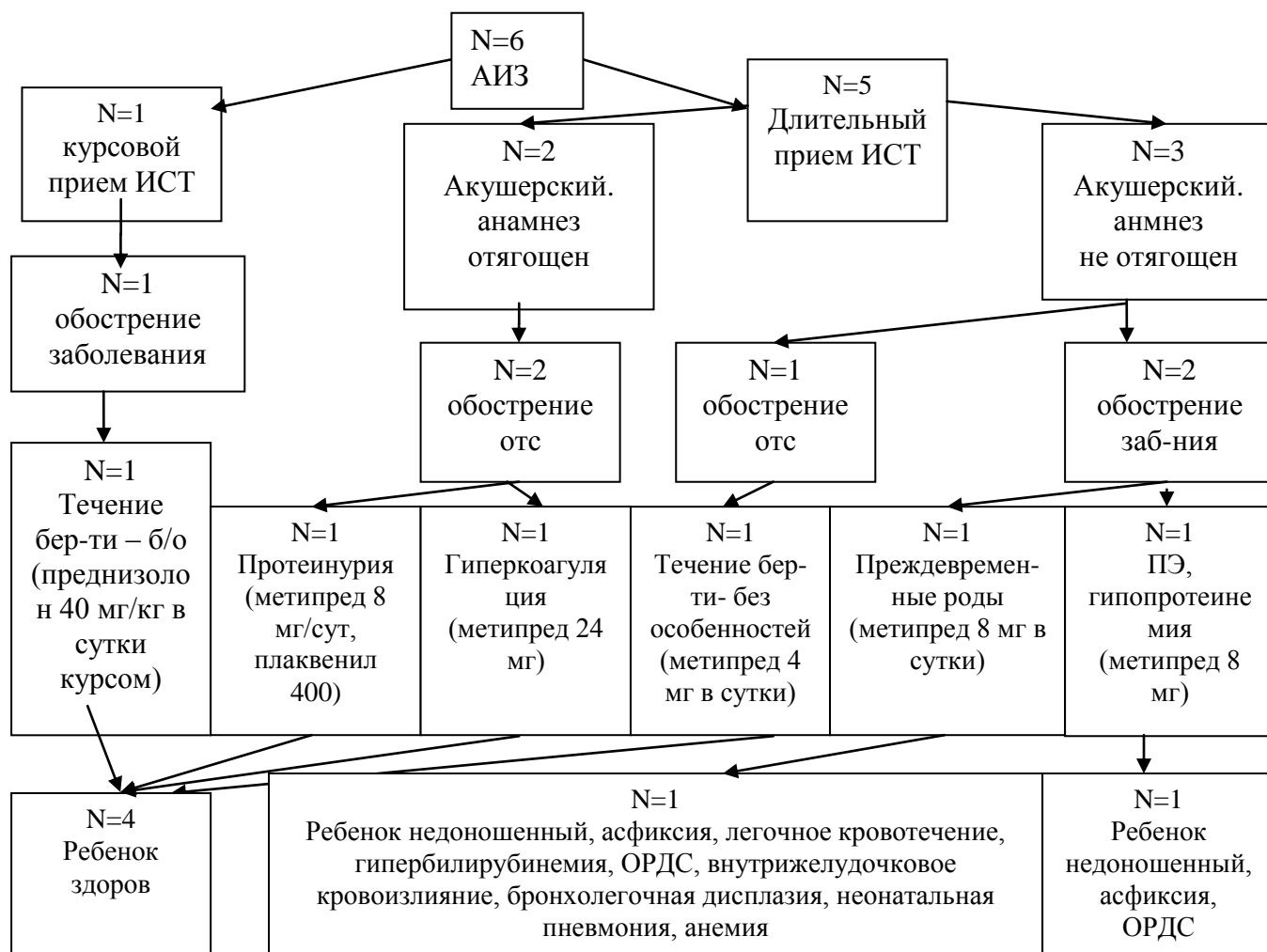
Таким образом, с учетом того, что эти пациентки находились под наблюдением квалифицированных врачей, все возможные осложнения, связанные с применением ПХТ, максимально корректировались. Однако в этой группе больше половины детей родилось с патологией. Таким образом, несмотря на относительно благоприятное течение беременности, мы можем ожидать более серьезных осложнений со стороны плода. Однако несовместимых с жизнью пороков развития мы не отметили.

### **Акушерская характеристика пациенток с аутоиммунной патологией**

Из группы пациенток с аутоиммунными заболеваниями, одна женщина (с АТП) получала иммуносупрессивную терапию курсом (преднизолон 40 мг в сутки) на сроке 16 недель беременности. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии (тромбоцитопения  $8 \times 10^9/\text{л}$ ), проведен курс терапии ВВИГ в высоких дозах (75 г октагама) с положительным эффектом. Далее течение беременности протекало без осложнений, родился здоровый ребенок.

Остальные 5 женщин получали иммуносупрессивную терапию длительностью от 4 до 18 лет (в среднем  $12 \pm 0,6$  лет).

Отягощенный акушерский анамнез имели 2 пациентки: у одной пациентки (Ig А нефрит, прием метипреда 24 мг в сутки в течение 14 лет) в анамнезе 2 внематочные беременности, 2 выкидыша, 1 - неразвивающаяся беременность). У второй пациентки (СКВ, прием метипреда 8 мг в сутки в течение 10 лет) в анамнезе беременность, осложнившаяся HELLP-синдромом (вне активности СКВ). Нормальное течение беременности и рождение здорового ребенка отметились только у 1 женщины вне активности основного заболевания (прием 4 мг метипреда в сутки в течение 14 лет). Остальные 4 пациентки имели осложненное течение беременности: 1 – преходящая протеинурия, 1 – преждевременные роды, 1 – преэклампсия, гипопропротеинемия, 1 – гиперкоагуляция. Родилось 4 здоровых ребенка. Двое детей родились недоношенными с наличием ОРДС, асфиксией, один из них с признаками легочного кровотечения, бронхолегочной дисплазией, анемией недоношенных, гипербилирубинемией. Матери детей, рожденных с патологией, имели обострение основного заболевания в период беременности (схема 4). Таким образом, в этой группе большинство детей родились здоровыми. Также мы не отметили влияние увеличения дозы системных ГКС на здоровье плода. Мы видим, что осложненное течение беременности и неонатальные осложнения чаще наблюдаются на фоне отсутствия контроля основного заболевания.



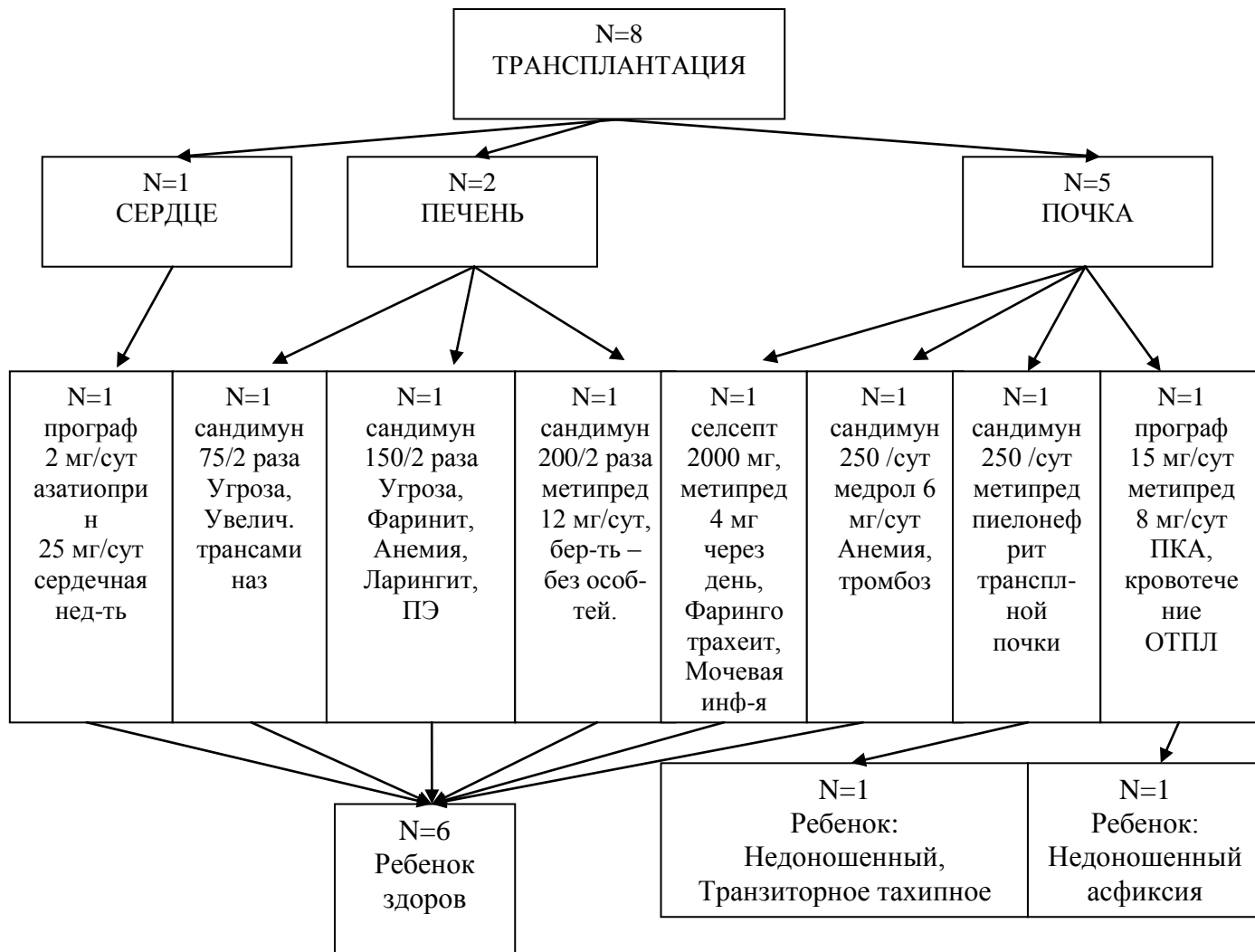
**Схема 4. Течение беременности и состояние плода у пациенток с аутоиммунными заболеваниями**

#### **Аушерская характеристика пациенток после трансплантации**

В группу пациенток, перенесших трансплантацию, вошли 8 женщин. Из них: 1 после трансплантации сердца, 2 после трансплантации печени, 5 после трансплантации почки.

Все пациентки этой группы получали иммуносупрессивную терапию длительностью от 3 до 15 лет (в среднем,  $6,4 \pm 0,6$ ). Отягощенный акушерский анамнез имела только одна пациентка с пересаженной почкой: 1998 г. – прерывание беременности по медицинским показаниям, 2001 г. – неразвивающаяся беременность, 2005 г. – ребенок умер в первые сутки жизни в связи с пороком сердца, несовместимым с жизнью. 2007 г. – родственная пересадка почки. 2012 г. – рождение ребенка. Осложненный акушерский анамнез скорее всего был связан с тяжестью основного заболевания (ХПН), а пересадка почки в 2007 г., несмотря на применение иммуносупрессивной терапии, позволила осуществить репродуктивную функцию этой женщины.

Анализируя беременность этих женщин, только одна пациентка с пересаженной печенью имела неосложненное течение беременности, родов, ребенок родился здоровый. Остальные 7 имели осложненное течение беременности. Все дети родились живые, 5 из 7 здоровые (схема 5).



**Схема 5. Течение беременности и состояние плода у пациенток после трансплантации**

Таким образом, в группе пациенток с трансплантированными органами, осложненное течение беременности отмечено чаще, чем в других группах. Эти осложнения были представлены как инфекционным процессом, так и акушерской патологией. Длительный прием иммуносупрессивной терапии также может приводить как инфекционным, так и неинфекционным осложнениям течения беременности, что может потребовать включение аллерголога-иммунолога для своевременной их коррекции. Однако влияния длительного применения иммуносупрессивной терапии на плод менее выражено, в этой группе родилось наибольшее количество здоровых детей.

Подытоживая данные, можно сказать, что наличие врожденной или приобретенной иммунной недостаточности не исключает возможность женщины успешно выносить и родить здорового ребенка, однако это требует квалифицированного и внимательного подхода со стороны врачей различных специальностей.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Установлено взаимное влияние иммунодефицитного состояния и беременности.

2. Показано, что прогноз беременности как для матери, так и для плода у пациенток с ОВИН, НАО, ХГБ, РКСК при контролируемом течении заболевания, в большинстве случаев является благоприятный.

3. Более 90% детей у матерей, страдающих ПИД, родилось без перинатальных осложнений. Риска увеличения мертворождения и рождения детей с пороками, несовместимыми с жизнью, у пациенток с иммунодефицитами нет.

4. Диагноз первичного иммунодефицита к моменту беременности не был выставлен 50% пациенткам с ОВИН и более 70 % пациенткам с НАО.

5. Необходим индивидуальный подход к подбору базисной терапии у пациенток с ПИД во время беременности. Препараты, используемые для базисной терапии ОВИН и НАО во время беременности, не влияют на развитие плода.

6. Беременность у пациенток с НАО при наличии плода женского пола в 70% случаев утяжеляет течение основного заболевания, базисная терапия которого требует коррекции.

7. Вероятность развития иммунодефицита у детей, рожденных от матерей, страдающих ОВИН, минимальна. 30 % детей наследуют НАО.

8. Женщины, получающие иммуносупрессивную терапию, в 85 % случаев имеют осложненное течение беременности. Целесообразным представляется включение консультации клинического иммунолога в стандарты ведения беременности пациенток, получающих иммуносупрессивную терапию.

9. Дети матерей, получающих иммуносупрессивную терапию, в 60 % случаев рождаются с патологией.

10. Разработан алгоритм ведения беременности у пациенток с ОВИН и НАО, основанный на одновременном контроле обоих состояний.

## **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Латышева, Т.В. Особенности ведения пациенток с иммунодефицитами в акушерстве и гинекологии / Т.В.Латышева, Г.Т.Сухих, Н.Х.Сетдикова, А.А.Юренкова // Российский аллергологический журнал. - 2011. - №4. - Вып. 1. - С.86-89.
2. Сетдикова, Н.Х. Первичные иммунодефицитные состояния у взрослых: состояние проблемы в России / Н.Х.Сетдикова, Т.В.Латышева, А.А.Юренкова // Российский аллергологический журнал. - 2011. - №4. - Вып. 1. - С.342-345.
3. Латышева, Т.В. Особенности течения беременности на фоне применения иммуносупрессивной терапии / Т.В.Латышева, Г.Т.Сухих, Е.А.Латышева, А.А.Юренкова // Российский аллергологический журнал. - 2012. - №1. - Вып. 1. - С.182-185.
4. Юренкова, А.А. Ретроспективный анализ особенностей течения беременности у пациенток с иммунодефицитами / А.А.Юренкова, Е.А.Латышева, Т.В.Латышева, Г.Т.Сухих // Российский аллергологический журнал. - 2012. - №5. - Вып. 1. - С.304-309.
5. Юренкова, А.А. Катамнестический анализ акушерского анамнеза пациенток с первичным иммунодефицитом / А.А.Юренкова, Е.А.Латышева, Т.В.Латышева, Г.Т.Сухих // Российский аллергологический журнал. - 2013. - №1. - С.97-102.
6. Ильина, Н.И. Ведение больных с первичным иммунодефицитом в акушерстве: Метод. Рекомендации / Н.И.Ильина, Т.В.Латышева, Н.Х.Сетдикова, Р.Г.Шмаков, Е.А.Латышева, А.А.Юренкова. - Москва: Изд-во Фармарус принт медиа, 2012. - 28 с.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АИЗ – аутоимунные заболевания, АКК – аминокaproновая кислота, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ВИД – вторичный иммунодефицит, ГКС – глюкокортикостероиды, ИД – иммунодефицит, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, НАО – наследственный ангионевротический отек, ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ПИД – первичный иммунодефицит, ПКА-плоскоклеточная парциальная анемия, ПХТ – полихимиотерапия, ПЭ – преэклампсия, РКСК – распространенный кожно-слизистый кандидоз, СКВ – системная красная волчанка, ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь, ХПН – хроническая почечная недостаточность, Ig – иммуноглобулины.

**Таблица 1. Алгоритмы ведения беременных женщин на фоне общей  
вариабельной иммунной недостаточности**

<p>Если у больной на фоне проводимой адекватной заместительной терапии отмечается стойкая ремиссия инфекционных (вирусных, грибковых, бактериальных) заболеваний</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ведение дородового периода, родов и послеродового периода на фоне заместительной терапии ВВИГ в адекватно подобранной дозе не отличается от здоровых женщин.</li> <li>• Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям. Любое оперативное вмешательство проводится на фоне антибактериальной терапии. В случае проведения операции кесарева сечение, сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2-3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных.</li> <li>• Разрешается грудное вскармливание</li> </ul>
<p>Если у больной на фоне проводимой адекватной заместительной терапии отмечается частое (4-5 раз в год) обострение бактериальных, вирусных или грибковых инфекций</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо увеличить дозу вводимого иммуноглобулина до 1-1,5 г/кг</li> <li>• Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям. В случае проведения операции кесарева сечение, сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2-3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных.</li> <li>• Вопрос о грудном вскармливании решается врачом индивидуально</li> <li>• Курс дополнительной антибактериальной терапии во время беременности по показаниям. В случае сомнения врача в необходимости назначения антибиотиков – выбор в пользу антибактериальной терапии.</li> </ul>
<p>Если у больной на фоне проводимой адекватной заместительной терапии отмечается непрерывно рецидивирующее течение инфекций</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо увеличить дозу вводимого иммуноглобулина до 1-1,5 г/кг</li> <li>• Выбор метода родоразрешения по акушерским показаниям.</li> <li>• До и после родоразрешения проведение адекватной антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра действия. Применение антибиотиков проводится в максимально допустимых дозах, сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2-3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных. В случае планирования родоразрешения путем операции кесарева сечение, с целью снижения вероятности инфекционных осложнений, антибактериальную терапию назначить за 2 дня до оперативного вмешательства.</li> <li>• Не разрешается грудное вскармливание</li> </ul>



**Таблица 2. Тактика ведение пациенток с НАО при беременности**

