

## Антитромботическая терапия при антифосфолипидном синдроме у беременных



Термином «антифосфолипидный синдром» (АФС) обозначают комплекс аутоиммунных нарушений, характеризующихся повышением продукции антител к фосфолипидам и связанным с ними гликопротеинам ( $\beta_2$ -гликопротеину-1, аннексину и протромбину). Высокие титры антител к собственным фосфолипидам оказывают негативное влияние на процессы имплантации, развития эмбриона и плода, течение и исход беременности. Кроме того, АФС является состоянием, предрасполагающим к развитию тромбозов, частота которых существенно возрастает во время беременности и в послеродовом периоде даже у здоровых женщин. Следовательно, акушеры-гинекологи должны быть знакомы с основными принципами диагностики и лечения АФС у беременных. Напомнил об этом нашим читателям заведующий отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь.

### Эпидемиология

Точная распространенность АФС неизвестна, однако согласно данным некоторых исследователей частота обнаружения антифосфолипидных антител (АФЛАТ) в сыворотке крови здоровых людей составляет от 1 до 5%. Следует отметить, что у женщин повышенные титры АФЛАТ выявляют в 2-5 раз чаще, чем у мужчин.

В популяции здоровых беременных АФЛАТ определяют у 2-4%, тогда как среди женщин с привычным невынашиванием беременности — в 27-42% случаев.

### Патогенез и классификация

Патогенез АФС упрощенно можно представить как взаимодействие АФЛАТ с отрицательно заряженными фосфолипидами, входящими в состав мембран тромбоцитов, эндотелиоцитов, протромбинактивирующего комплекса,  $\beta_2$ -гликопротеина-1 и нервных клеток, с нарушением функций этих клеток и биологически активных веществ. Так, АФЛАТ, соединяясь с фосфолипидами, вызывают снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопению) и их функциональной активности, нарушение функции эндотелиальных клеток (увеличение продукции факторов активации и агрегации тромбоцитов, угнетение синтеза фибринолитических факторов), нарушение образования и функции гуморальных агентов, ответственных за гемостаз, а также структурно-функциональные нарушения со стороны нервной ткани.

Согласно принятой сегодня классификации выделяют первичный, вторичный и катастрофический АФС. О первичном АФС говорят в том случае, когда не удается найти причины его возникновения. Вторичный АФС развивается на фоне аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, узелкового периартериита и др.), инфекционных болезней, злокачественных опухолей, приема некоторых лекарственных препаратов и токсичных веществ.

У некоторых больных может развиваться катастрофический АФС, который характеризуется внезапно возникающей и быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью. Чаще всего данное состояние развивается в ответ на инфекционные заболевания или оперативные вмешательства. Катастрофический АФС выделен как особый вариант, поскольку требует незамедлительного интенсивного лечения, несмотря на которое очень часто заканчивается летально.

### Клиническая картина

Клиническими проявлениями АФС являются рецидивирующие тромбозы, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопения, неврологические расстройства.

Наиболее частым проявлением АФС является рецидивирующий венозный тромбоз с преимущественной локализацией в глубоких венах нижних конечностей. Крайне опасное осложнение тромбоза глубоких вен нижних конечностей — тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), летальность при которой очень высока. Артериальный тромбоз встречается значительно реже венозного и локализуется преимущественно в церебральных сосудах. Клиническая картина артериальных тромбозов зависит от локализации тромба, калибра тромбированного сосуда и представлена, как правило, симптомами острой или хронической ишемии органа. Интересно, что в большинстве случаев повторное образование тромбов происходит в том же русле (венозном или артериальном), что и при первом эпизоде.

Проявлениями АФС в акушерстве являются аборты, задержка внутриутробного роста и гибель плода, преэклампсия, преждевременные роды, а также тромбозы, которые могут возникать в течение всего периода беременности.

### Диагностика

Диагностика АФС основывается на комплексной оценке лабораторных и клинических данных. В 1999 г. в японском городе Саппоро были приняты диагностические критерии АФС, которые несколько позже были адаптированы (Сидней, 2006 г.). В обновленных критериях диагностики АФС продлили временной период для определения лабораторных критериев (с 6 до 12 недель), что позволило снизить вероятность ложноположительных результатов.

В соответствии с адаптированными критериями диагноз АФС можно поставить при наличии как минимум одного клинического и одного лабораторного критерия.

#### Клинические критерии:

1. Сосудистый тромбоз:
  - один или более клинических эпизодов артериального или венозного тромбоза;
  - тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе, подтвержденный объективными методами исследования.
2. Патология беременности:
  - один или более необъяснимых случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы с помощью УЗИ или непосредственного осмотра плода);
  - один или более случаев преждевременных родов морфологически нормальным плодом до 34 нед гестации вследствие преэклампсии, эклампсии или выраженной плацентарной дисфункции;
  - три или более последовательных необъяснимых случаев спонтанных абортов до 10 нед гестации.

#### Лабораторные критерии:

- волчаночный антикоагулянт определяется не менее 2 раз с интервалом не менее 12 нед;
- IgG или IgM к кардиолипину определяется не менее 2 раз с интервалом не менее 12 нед в концентрациях выше 40 GPL/мл или 40 MPL/мл либо выше 99-го перцентиля;
- IgG или IgM к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 определяется не менее 2 раз с интервалом не менее 12 нед в концентрациях выше 99-го перцентиля.

Раньше достоверным признаком АФС считалась тромбоцитопения. Однако в последующем было показано, что она встречается лишь у 20% больных с первичным АФС и у 40% пациентов, у которых АФС ассоциирован с системной красной волчанкой. Кроме того, следует отметить, что АФС сопровождается умеренной тромбоцитопенией ( $\geq 100 \times 10^9 / \text{л}$ ), которая крайне редко приводит к геморрагическим осложнениям.

### Лечение

Не так давно терапия АФС включала применение кортикостероидов, поскольку считалось, что эти препараты могут ингибировать образование аутоантител. Однако многочисленные исследования продемонстрировали отсутствие эффективности данных препаратов в лечении АФС, в том числе и у беременных. Поэтому назначать кортикостероиды беременным с установленным диагнозом АФС в настоящее время не рекомендуют.

Основными лекарственными средствами в терапии АФС с доказанной эффективностью являются:

- ацетилсалициловая кислота в антиагрегантных дозах (75-150 мг/сут);
- нефракционированный гепарин (НФГ);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Следует отметить, что терапевтический эффект гепаринов более выражен по сравнению с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты. Эффективность монотерапии АФС с помощью НМГ или НФГ в эквивалентных дозах сопоставима. В настоящее время оптимальной считается комбинация гепарина (НФГ или НМГ) и ацетилсалициловой кислоты. Использовать варфарин у беременных пациенток с АФС не рекомендуется, поскольку, с одной стороны, он обладает низкой эффективностью, с другой — оказывает негативное воздействие на плод и может привести к развитию варфариновой эмбриопатии. Нет однозначного мнения экспертов в отношении целесообразности назначения гидроксихлорохина. Применение плазмафареза не продемонстрировало каких-либо преимуществ в терапии АФС.

Современный алгоритм ведения беременных пациенток с АФС представлен в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians) «Венозный тромбоземболизм, тромбофилия, антиромботическая терапия и беременность», опубликованных в международном медицинском журнале Chest в 2008 г. В соответствии с этим практическим руководством необходимо проводить скрининг на наличие АФЛАТ у беременных и в случае необходимости назначать дородовую тромбопрофилактику с помощью комбинации НФГ или НМГ и ацетилсалициловой кислоты. Если у беременной обнаруживают АФЛАТ в клинически значимом титре, но в анамнезе отсутствуют эпизоды венозного тромбоземболизма или потерь беременности, рекомендуется наблюдение за беременной, назначение минимальных доз НФГ либо применение НМГ с сочетанием с ацетилсалициловой кислотой или без нее. В том случае, когда имеют место высокий уровень АФЛАТ и эпизоды венозного тромбоземболизма в анамнезе, рекомендуется назначать НФГ или НМГ в высоких дозах в комбинации с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты.

У беременных предпочтение следует отдавать НМГ, поскольку препараты этой группы обеспечивают более предсказуемый и стабильный антикоагулянтный эффект, реже по сравнению с НФГ вызывают остеопороз и гепарининдуцированную тромбоцитопению, а также более удобны в применении.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлены несколько оригинальных препаратов НМГ, отличающихся между собой фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, от которых, в свою очередь, зависит клиническая эффективность и безопасность. Когда речь идет о лечении беременных, то профиль безопасности, безусловно, выходит на первый план. Известно, что НМГ отличаются по способности ингибировать факторы свертывания крови Ха и Па. Более безопасными в отношении риска кровотечений являются препараты, которые в большей степени подавляют фактор Ха и в меньшей — фактор Па (с наиболее высоким соотношением анти-Ха-/анти-II-афакторной активности). Объясняется это тем, что



В.И. Медведь

ингибирование фактора Па (тромбина) приводит к подавлению не только коагуляционного гемостаза, но и тромбининдуцированной агрегации тромбоцитов, что повышает риск кровотечений. Наиболее высоким соотношением анти-Ха-/анти-II-афакторной активности среди НМГ обладает бемипарин (Цибор), у которого этот показатель составляет 8. Для сравнения: у эноксапарина это соотношение находится на уровне 3,3-5,3; у дальтепарина — 1,9-3,2; у надропарина — 2,5-4. Более длительный период полувыведения бемипарина по сравнению с другими НМГ (5,4 ч) позволяет использовать препарат один раз в сутки независимо от того, с какой целью (профилактической или лечебной) его назначают.

В эффективности и безопасности применения бемипарина в акушерской практике мы убедились при проведении собственного исследования. Препарат Цибор был назначен 50 пациенткам в следующих клинических ситуациях:

- с целью профилактики тромбозов после кесарева сечения у женщин группы риска (n=38);
- для лечения тромбоза глубоких вен (n=4);
- при АФС (n=5);
- при тромбофилии (n=2);
- для терапии «перекрытия» (bridging therapy), то есть при переводе с непрямого антикоагулянта на прямой (n=1).

Бемипарин с целью тромбопрофилактики назначали в дозе 2500 МЕ пациенткам со средней степенью риска тромбоземболических осложнений и массой тела менее 70 кг и в дозе 3500 МЕ пациенткам высокого риска или с массой тела более 70 кг. Курс медикаментозной тромбопрофилактики составлял 4-7 дней.

Лечебная доза бемипарина составляла 3500 МЕ, а длительность применения при этом — 14-35 дней.

При применении препарата Цибор не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза глубоких вен и тем более ТЭЛА. Небольшие кровотечения (повышенная кровоточивость эпизиотомной раны или места разрыва мягких тканей) имели место в 8% случаев (n=4), геморрагии в месте инъекций — в 38% случаев (n=19). Не было ни одного случая большого кровотечения и тромбоцитопении.

Таким образом, проведенное нами исследование подтвердило высокую клиническую эффективность и хороший профиль безопасности бемипарина (Цибора) у пациенток акушерского профиля, в том числе у беременных с АФС.

Подготовил Вячеслав Килимчук

