

УДК 616-008.9:618.2/3

Современное представление о тактике ведения беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом

С.И. САФИУЛЛИНА, Л.К. БОМБИНА, Г.О. КЛИВЛЕНДРеспубликанская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань
Казанский государственный медицинский университет

Антифосфолипидный синдром (АФС) является причиной многих акушерских осложнений, таких как синдром потери плода, HELLP-синдром, преждевременные роды. Высокий риск неблагоприятных акушерских исходов при АФС обуславливает необходимость планирования беременности и подбора адекватной терапии беременной с данной патологией. В статье обсуждаются критерии диагностики АФС и протоколы лечения во время беременности. Представлены собственные данные наблюдения за 22 беременными с диагнозом «первичный АФС» и клиническое наблюдение за течением беременности, ведением родов и послеродовым периодом у пациентки с АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, синдром потери плода, ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярные гепарины.

Сафиуллина Светлана Ильдаровнакандидат медицинских наук, врач-гематолог
Перинатального центра РКБ МЗ РТ
420138, г. Казань, ул. Дубравная, д. 30, кв. 56
тел. 8-903-341-51-13, e-mail: sveta03@mail.ru

Contemporary understanding of pregnancy management with APS patients

S.I. SAFIULLINA, L.K. BOMBINA, G.O. KLIVLENDRepublican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan
Kazan State Medical University

Antiphospholipid syndrome (APS) is the cause of many obstetrical complications such as fetal loss syndrome, HELLP-syndrome and premature birth. High risk of adverse obstetric outcomes in APS specifies pregnancy planning and selection of adequate therapy for pregnant woman with this pathology. This paper discusses the diagnosis criteria for APS and treatment regimen during pregnancy. Are presented proprietary surveillance data of 22 pregnant women with a diagnosis of primary APS and clinical surveillance of gestation course, labor management and postpartum period of a patient with APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, fetal loss syndrome, acetylsalicylic acid, low molecular weight heparins.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, клиническими проявлениями которого являются венозные и/или артериальные тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения и синтез антифосфолипидных аутоантител (АФА) [1]. Впервые АФС был описан примерно 3 десятилетия назад Г. Hughes, в зарубежной литературе часто упоминается по имени автора [2].

На сегодняшний день АФС является одной из актуальных проблем в акушерской практике. Клиническими проявлениями АФС в акушерстве являются синдром потери плода, задержка внутриутробного развития плода, HELLP-синдром, маловодие, фето-плацентарная недостаточность, преждевременные роды, гестоз (преэклампсия и эклампсия) [3]. Синдром потери плода на сегодняшний день рассматривается как специфич-



ческий маркер АФС. Прерывание беременности при АФС может произойти на любом сроке беременности, и очень часто самопроизвольный выкидыш является единственным симптомом, позволяющим заподозрить АФС у пациентки [3].

Превалирование в клинической картине акушерской патологии без терапевтических проявлений, и, следовательно, отсутствие консультации пациентки специалистами смежных специальностей вкупе с плохой осведомленностью о данной проблеме специалистов акушеров-гинекологов является причиной затрудненной диагностики АФС [4].

Неблагоприятные исходы беременности у женщин, страдающих АФС, обусловлены многими факторами. Среди них нарушение плацентарной перфузии вследствие локальных тромбозов плаценты, которые возникают при нарушении антикоагулянтной активности трофобластического аннексина V [2]. Антифосфолипидные антитела напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта, ухудшают инвазию трофобласта и продукцию гормонов плацентой, приводят к дефектам имплантации, таким образом провоцируя не только самопроизвольные аборт на доэмбриональной и эмбриональной стадии, но также и поздние фетальные потери и фетоплацентарную недостаточность. АФА класса IgG, находящиеся в кровотоке матери после 15 недель беременности, способны так же свободно проникать в кровотоки плода и оказывать на него прямое повреждающее действие [3].

Различают следующие клинические формы АФС: вторичный, развившийся на фоне какого-либо заболевания, и первичный, рассматривающийся как самостоятельная патология. В отдельную форму выделяют катастрофический антифосфолипидный синдром (синдром Ашерсона), который может развиваться в рамках как первичного, так и вторичного АФС. Самым частым заболеванием, на фоне которого развивается вторичный АФС, является системная красная волчанка (СКВ). АФС может развиваться у 20-30% пациентов с СКВ. В развитии вторичного АФС могут сыграть роль также другие аутоиммунные заболевания (узелковый периартериит, ревматоидный артрит), злокачественные новообразования, инфекционные заболевания (хронический гломерулонефрит, бронхиальная астма, ВИЧ, вирусные гепатиты, носительство стрептококковой и стафилококковой инфекции). Нельзя исключать и того, что первичный АФС может стать первым симптомом СКВ или другой патологии, поэтому окончательный диагноз должен быть поставлен только после длительного наблюдения за пациентом [1].

Для постановки диагноза АФС важно учитывать клиничко-лабораторные критерии.

1 Сосудистые тромбозы: один или более эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе или ткани. При этом тромбоз должен быть подтвержден объективными результатами исследований (доплерография, ангиография) или гистологически. При гистологическом подтверждении должны отсутствовать признаки выраженной воспалительной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства (за исключением поверхностных венозных тромбов) [1, 5, 6].

2. Патология беременности — синдром потери плода: одна или более внутриутробная гибель морфологически нормального плода на 10 неделе гестации или позже. Нормальная морфология плода должна быть подтверждена ультразвуковым исследованием или прямым гистологическим исследованием плода. Одни или более преждевременные роды на сроке до 34 не-

дель гестации по причине эклампсии и/или выраженной преэклампсии или при плацентарной недостаточности. Три или более последовательных самопроизвольных выкидыша до 10 недели гестации при условии исключения анатомических дефектов матки, гормональных нарушений со стороны матери или хромосомных аномалий плода [1, 5, 6].

3. Лабораторные критерии: обнаружение волчаночного антикоагулянта в плазме в двух или более случаях с разницей 12 или более недель (по другим данным разница между исследованиями может составлять 6 нед. и более). Антитела к кардиолипину и/или антитела к β 2-гликопротеину I ($\alpha\beta$ 2-ГПИ) классов IgG или IgM в сыворотке или плазме в средних или высоких титрах в двух или более случаях с разницей как минимум 12 недель (по другим данным, разница между исследованиями 6 нед. и более). Для определения аКЛ и $\alpha\beta$ 2-ГПИ используется иммуноферментный анализ. Обнаружение ВА включает следующие этапы: выявление удлинения времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых тестах (АЧТВ, коагиновое время, протромбиновое время, тесты с ядом гадюки Рассела, текстаринное время); подтверждение отсутствия его коррекции при смешивании с донорской плазмой, нормализации времени свертывания при добавлении фосфолипидов и исключении других коагулопатий [1, 5, 6].

Достоверный АФС диагностируют при наличии хотя бы одного клинического и одного серологического критерия [1, 5, 6]. Если персистенция АФА не сопровождается клиническими проявлениями АФС в течение 5 лет с момента их выявления, диагноз АФС не ставится, так как низкий уровень антител обнаруживается в крови здоровых людей [5, 6].

Нужно особо выделить состояния, которые часто встречаются при АФС, но согласно существующим рекомендациям не являются критериями диагностики данного состояния, так как недостаточно специфичны. Такими проявлениями являются заболевания клапанов сердца, сетчатое ливедо, тромбоцитопения, нефропатия, неврологические симптомы, а также обнаружение IgA к кардиолипину и β 2-гликопротеину I, антител к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, протромбину, аннексину V [6].

Тактика ведения беременных с АФС имеет особенности в связи с высоким риском репродуктивных потерь на любом сроке гестации. Риск повторных самопроизвольных выкидышей на сроке до 20 недель гестации при обнаружении в крови беременной женщины АФА составляет от 53 до 77%, а риск внезапной внутриутробной гибели плода во втором и третьем триместрах — от 22 до 46% [2]. Беременность на фоне АФС без терапии заканчивается живорождениями только в 8-10%, тогда как на фоне лечения препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или гепарина частота живорождений составляет от 42 до 100%.

Высокий риск неблагоприятных акушерских исходов при АФС диктует необходимость планирования беременности у данных пациенток, тщательного подбора медикаментозной терапии и постоянного контроля за состоянием матери и плода.

На этапе планирования беременности у пациентки с АФС необходимо исключить сопутствующие факторы риска развития тромбозов. Спектр профилактических мероприятий включает в себя коррекцию избыточного веса, лечение сопутствующей артериальной гипертензии, коррекцию нарушений липидного спектра, отказ от курения, а также использование компрессионного трикотажа при посттромбофлебитическом синдроме [6].

В случае вторичного АФС необходима коррекция основного заболевания и подбор безопасного меди-

каментозного лечения [4, 7]. Во время беременности противопоказана терапия цитостатиками, так как они обладают тератогенным эффектом. Варфарин, часто применяющийся для антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС, также противопоказан при беременности в связи с возможностью развития кумариновой эмбриопатии. При наступлении незапланированной желанной беременности на фоне приема варфарина необходима как можно более ранняя отмена препарата (желательно до 6 недели гестации) [1, 7].

Беременным с АФС с момента зачатия назначают низкие дозы АСК (50-100 мг в сутки, но не более 150 мг в сутки) и низкомолекулярные гепарины до момента родов. Отменяют низкомолекулярные гепарины за 12-24 часа до родоразрешения. Лечение гепаринами возобновляют через 12 часов после родов на срок не менее 4-6 недель. Если пациентка имела тромбозы в течение данной беременности, то на фоне инъекций низкомолекулярного гепарина начинается подбор дозы варфарина [1, 5, 6].

При неэффективности стандартной схемы лечения применяется внутривенный иммуноглобулин.

Под нашим наблюдением за период с 2009 по 2012 г. находились 22 женщины с диагнозом «первичный антифосфолипидный синдром». Средний возраст — 33 года (от 26 до 43 лет). В анамнезе у всех женщин рецидивирующие потери беременности (от 2 до 8, в среднем — 3) на разных сроках от 5-6 до 36 недель, в том числе беременностей, индуцированных ЭКО (2 случая). Большинство женщин (14) обратились во время беременности в связи с патологическими гиперкоагуляционными сдвигами гемостаза, и при дообследовании у них были выявлены либо антифосфолипидные антитела, либо волчаночный антикоагулянт. Остальные женщины (8) были обследованы еще до зачатия, и терапия была назначена с ранних сроков беременности. Все пациентки получали низкомолекулярные гепарины (в зависимости от веса и лабораторных показателей) и аспирин в дозе 50-100 мг в сутки. Низкомолекулярные гепарины назначались на весь период беременности, отменялись за 12 часов до планового программированного родоразрешения и возобновлялись через 8-12 часов после родов на срок до 4-6 недель (либо до нормализации показателей гемостаза). Аспирин отменялся на сроке 35 недель либо за 10 дней до планового родоразрешения. Все беременности закончились рождением живых детей, средний вес 3000 г (от 2500 до 3800). В доношенный срок (38-40 недель) роды произошли у 16 женщин, на сроках более 36 недель — у 6 женщин.

Клинический пример. Пациентка К.И., 30 лет. Обратилась в связи с тремя потерями беременности на разных сроках: 2 выкидыша на сроках 5-6 недель, 3-я беременность в 2011 г. — гестоз средней степени с 28 недель, антенатальная гибель плода, родоразрешение путем кесарева сечения. При дообследовании в показателях гемостаза нормокоагуляция, нормальная агрегация тромбоцитов, носительство генетических протромботических полиморфизмов — гетерозиготы PAI1 (ингибитор активатора плазминогена) и фактора XIII, гомо-

цистеин в норме, антитела к кардиолипину обнаружены — 32 (норма до 10), антитела к В2-гликопротеину 1 обнаружены — более 90 (норма — до 10), волчаночный антикоагулянт не обнаружен. При повторном исследовании через 8 недель титр антител к кардиолипину и В2-гликопротеину 1 оставался прежним.

Диагноз: первичный антифосфолипидный синдром с циркуляцией антител к кардиолипину и В2 гликопротеину 1 в высоком титре. Носительство генетических протромботических полиморфизмов — гетерозиготы PAI1, фактора XIII. Нормокоагуляция. Синдром потери плода. Осложненный акушерский анамнез.

Были даны рекомендации: тромбоасс 50 мг в сутки до зачатия и во время беременности до 35 недель, в цикле зачатия фраксипарин по 0,3 мл 1 раз в день под кожу живота с момента овуляции. I триместр беременности протекал на фоне нормокоагуляции, пациентка продолжала прием аспирина и инъекции фраксипарина, проведен курс плазмафереза (№ 3) в условиях стационара. После 16 недель в связи с нарастающей патологической гиперкоагуляцией фраксипарин был отменен, назначен клексан по 0,4 мл в сутки, увеличена доза тромбоасса до 100 мг в сутки. До 28 недель гиперкоагуляционные сдвиги гемостаза не выходили за физиологические для данного срока беременности. При проведении контрольного УЗИ на сроке 28 недель в плаценте были обнаружены кальцинаты и участки инфарктов, показатели маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока нарушены не были. В показателях гемостаза была отмечена прогрессирующая патологическая гиперкоагуляция. В связи с выявленными изменениями доза клексана была увеличена до лечебной, исходя из веса беременной, до 0,6 мл в сутки. На 34-й неделе беременности во время контрольного осмотра у гинеколога было выявлено повышение АД до 140/90 мм рт. ст. В связи с крайне отягощенным анамнезом и высоким риском тромбофилических осложнений беременная была госпитализирована в отделение патологии беременных. Была подобрана доза антигипертензивных препаратов, проводился контроль за состоянием плода, контроль показателей гемостаза каждые 7 дней. На фоне нарастающей патологической гиперкоагуляции, не контролируемой антикоагулянтной терапией, в связи с появившимися признаками хронической внутриутробной гипоксии плода было принято решение о досрочном родоразрешении на сроке 36 недель путем операции кесарева сечения. Родился ребенок мужского пола весом 2500 г, 8 баллов по шкале Апгар. В послеоперационном периоде через 8 часов пациентке была начата постнатальная тромбопрофилактика — клексан в дозе 0,6 мл в сутки. На 6-е сутки пациентка с ребенком были выписаны из стационара. Через 6 недель после родов низкомолекулярный гепарин был отменен. В показателях гемостаза нормокоагуляция.

Таким образом, своевременная диагностика и адекватная терапия АФС у беременных, тщательный контроль за показателями системы гемостаза, регулярный контроль за состоянием плода, совместное ведение беременности акушером-гинекологом и смежными специалистами позволяет улучшить перинатальные исходы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: Геотар Медиа. — 2008. — 720 с.
2. Singh A.K. Lupus nephritis and the anti-phospholipid antibody syndrome in pregnancy // *Kidney International*. — 2000. — Vol. 58, № 5. — P. 2240-54.
3. Рудакова Е.Б., Пилипенко М.А., Кривонос Е.В. Роль антифосфолипидного синдрома и врожденной гематогенной тромбофилии в структуре репродуктивных потерь // *Омский научный вестник*. — 2009. — Т. 84, № 1. — С. 32-37.
4. Салихов И.Г., Садриева Л.И., Бомбина Л.К. и др. // *Антифосфоли-*

пидный синдром. Методические рекомендации. — Казань, 2000. — 36 с.

5. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 295-306.

6. Кондратьева Л.В., Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и профилактика тромбозов // *Доктор.Ру*. — 2010. — № 3. — С. 52-56.

7. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside // *European Journal Of Clinical Investigation*. — 2011. — Vol. 41, № 6. — P. 72-678.