

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

© Е.А. Корнюшина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Корнюшина Е.А. Современные подходы к терапии антифосфолипидного синдрома при беременности (клинический случай) // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 6. — С. 100–105. doi: 10.17816/JOWD676100-105

Поступила: 18.10.2018

Одобрена: 15.11.2018

Принята: 05.12.2018

В статье приведен клинический случай пациентки с антифосфолипидным синдромом (АФС), имеющей в анамнезе тромбоз глубоких вен и привычное невынашивание. Описаны методы дополнительной терапии АФС при беременности, применяемые при рефрактерном к стандартному лечению невынашивании: введение внутривенного иммуноглобулина, плазмаферез, глюкокортикостероиды. Приводятся литературные данные, касающиеся дополнительной терапии АФС при беременности.

Ключевые слова: осложнения беременности; антифосфолипидный синдром; привычное невынашивание; низкомолекулярные гепарины.

CURRENT APPROACHES TO TREATMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME DURING PREGNANCY: A CASE REPORT

© Е.А. Kornyushina

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kornyushina EA. Current approaches to treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy: a case report. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):100-105. doi: 10.17816/JOWD676100-105

Received: October 18, 2018

Revised: November 15, 2018

Accepted: December 5, 2018

The article presents a clinical case of a patient with antiphospholipid syndrome (APS), with a history of deep vein thrombosis and recurrent miscarriage. The methods of additional therapy for APS during pregnancy, which are used in cases of miscarriage refractory to the standard treatment, are described: administration of intravenous immunoglobulin, plasma exchange, glucocorticosteroids. The literature data on the use of additional APS therapy in pregnancy are given.

Keywords: pregnancy complications; antiphospholipid syndrome; recurrent pregnancy loss; low molecular weight heparin.

Проблема привычного невынашивания беременности особенно важна в настоящее время, когда имеет место снижение рождаемости вследствие предшествовавших демографических предпосылок и различных социальных факторов. Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой один из важнейших факторов развития тяжелых акушерских осложнений и повторных потерь беременности. Из всех пациентов, страдающих АФС, 70 % составляют женщины [1].

По данным различных источников, АФС является у 10–25 % женщин с привычным невынашиванием [2–4].

Критерии АФС были утверждены международным консенсусом в 2006 г. [5] и включают клинические и лабораторные критерии.

Клинические критерии

1. Сосудистые тромбозы:
 - один или несколько эпизодов подтвержденного артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе или ткани, или
2. Патология беременности:
 - одна или более одной необъяснимой гибели морфологически нормального плода в 10 или более недель беременности с нормаль-

ной морфологией по данным УЗИ или прямого исследования плода, или

- одни или более преждевременных родов морфологически нормальным новорожденным до 34 недель гестации вследствие эклампсии или тяжелой преэклампсии или проявлений плацентарной недостаточности, или
- три или более необъяснимых последовательных спонтанных потери беременности до 10 недель при условии исключения материнских анатомических или гормональных нарушений, а также хромосомных нарушений у данной пары.

Действующие международные **лабораторные критерии** АФС включают следующие тесты:

- выявление волчаночного антикоагулянта (ВА) в плазме два или более раз с промежутком между исследованиями не менее 12 недель; результат интерпретируется как положительный или отрицательный; тестирование на ВА оптимально проводить до начала антикоагулянтной терапии, или
- обнаружение антител к кардиолипину класса G и/или иммуноглобулина M в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре (то есть > 40 GPL или MPL, или более 99 %) дважды или более раз с интервалом не менее чем 12 недель, или
- обнаружение антител к β_2 -гликопротеину I классов G и/или M в сыворотке или плазме в титре более 99 % в здоровой популяции не менее 2 раз с интервалом 12 недель.

Для случаев, ограничивающихся развитием только акушерских осложнений, в отсутствие тромботических, нередко применяют термин «акушерский АФС».

В данной статье рассматривается клинический случай АФС у пациентки с выраженной иммунологической активностью заболевания в сочетании с тромботическими и акушерскими осложнениями, потребовавший широкого спектра медикаментозных вмешательств на пути к реализации желания женщины иметь ребенка.

Пациентка Б., 30 лет, обратилась с целью планирования беременности. Рост — 166 см, вес — 60 кг. Имеется аутоиммунный тиреозидит с сохранной функцией щитовидной железы. Семейный анамнез отягощен наличием острого нарушения мозгового кровообращения у отца в возрасте 49 лет на фоне отсутствия факторов высокого риска тромбооб-

разования. Пациентка не отмечала вредных привычек и профессиональные вредности. После первой беременности проведено лечение уреоплазменной инфекции с применением антибактериальной терапии и местной санации с последующим отрицательным контрольным исследованием. При обследовании после второй неразвивающейся беременности выполнено гормональное обследование, кариотипирование супругов, бактериологическое исследование — патологических изменений не обнаружено. Данных за наличие анатомических аномалий полового аппарата в ходе обследования не получено. В анамнезе четыре неразвивающиеся беременности при сроке 18, 7, 9, 10 недель. После третьей беременности проведено обследование пациентки на наличие тромбофилии. Диагностирован АФС, выявлены гетерозиготные полиморфизмы в генах ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (5G/4G) и в гене фибриногена (455 G/A), исключен дефицит антитромбина III, протеина C и S. При наступлении четвертой беременности при сроке 6 недель начата антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) в профилактической дозе, которая продолжалась до момента диагностики неразвивающейся беременности в 10 недель и была отменена за сутки до выскабливания полости матки. Кариотипирование эмбриона не выявило хромосомных нарушений. На 10-е сутки после выскабливания полости матки развился тромбоз глубоких вен правой голени, после которого пациентка получала антикоагулянтную терапию в течение 6 месяцев. В период планирования пятой беременности концентрация антител к β_2 -гликопротеину I в 8 раз превышала референсные значения, концентрация антител к кардиолипину превышала референсный уровень в 6 раз, четырехкратно отмечался позитивный тест на ВА. В связи с высоким уровнем антифосфолипидных антител (АФА) пациентка обследована у ревматолога, других аутоиммунных заболеваний, кроме АФС, не выявлено. Ревматолог рекомендовал терапию преднизолоном в дозе 10–12 мг на этапе планирования беременности с продолжением при ее наступлении. После завершения четвертой беременности пациентка жаловалась на нерегулярные менструации, длительность которых сократилась с 6 до 2 дней, интервалы между ними увеличились с 30 до 45–60 дней. Пациентке была выполнена лапароскопия, установлен диагноз «наружный генитальный эндометриоз II ста-

дии», проведено комбинированное лечение, в том числе коагуляция очагов эндометриоза, удаление эндометриоидной кисты левого яичника. Через 6 месяцев после операции на фоне аменореи наступила спонтанная беременность, с которой пациентка обратилась в НИИ АГиР им. Д.О. Отта. На момент первой явки с положительным результатом определения хорионического гонадотропина в сыворотке крови беременная получала следующую терапию: ацетилсалициловая кислота 100 мг (прием в течение 6 месяцев), преднизолон 12 мг в сутки (прием в течение 2 месяцев), фолиевая кислота 1 мг в сутки (прием в течение 1 месяца). Пациентка была госпитализирована в отделение патологии беременности, где с целью тромбопрофилактики начата терапия НМГ (эноксапарином натрия) в терапевтической дозе согласно клиническим рекомендациям по профилактике тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии [6]. По данным обследования на тот момент концентрация АФА несколько снизилась (антитела к β_2 -гликопротеину и кардиолипину в 4 раза превышали референсные значения). Был собран врачебный консилиум для определения дальнейшей тактики ведения беременной. Пациентка была информирована о возможных рисках для плода при продолжении терапии преднизолоном и ацетилсалициловой кислотой при пролонгировании беременности, после чего было оформлено информированное согласие на прием данных препаратов и терапия дополнена прогестероном. При сроке 7 недель появились признаки угрозы прерывания беременности в виде кровянистых выделений из половых путей, что потребовало снижения дозы НМГ до профилактической. Постепенно присоединились признаки токсикоза первой половины беременности, проявлявшиеся трехкратной или четырехкратной рвотой в течение суток, что затрудняло прием пероральных препаратов. Учитывая угрозу выкидыша, в этот период с целью иммунокоррекции применяли препарат внутривенного иммуноглобулина человека класса G (ВВИГ) Интрафект («Биотест фарма», Германия) в суммарной дозе 300 мл (15 г) на курс, который состоял из трех внутривенных инфузий по 100 мл препарата с интервалом между ними в 6 дней. Отмечена хорошая переносимость, побочных явлений не наблюдалось. После купирования явлений угрозы прерывания беременности было восстановлено введение терапевтической дозы НМГ. При сроке 12 недель получены данные ультразвукового

и биохимического скринингов, свидетельствовавшие об отсутствии изменений, отмечено нарастание концентрации АФА в полтора раза по сравнению с показателями при раннем сроке беременности. Пациентке предложено выполнить мембранный плазмаферез — четыре сеанса с частотой два раза в неделю. В связи с особенностями венозной системы беременной удалось выполнить три сеанса плазмафереза. В дальнейшем беременность протекала без проявлений угрозы прерывания, уровень гликемии натощак и после еды оставался в пределах нормы. При сроке 20 недель в ходе плановой госпитализации по программе высокотехнологичной медицинской помощи проведен повторный курс ВВИГ по описанной схеме. При сроке 33 недели беременная госпитализирована в отделение патологии беременности в связи с повышением резистентности кровотоку в артерии пуповины и в маточных артериях, появлением ультразвуковых признаков гипотрофии плода. В 34 недели нарушения гемодинамики достигли критических значений, в связи с чем беременная была родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Учитывая применение НМГ в терапевтической дозе, которая введена за 12 часов до начала операции, кесарево сечение выполнено под общей анестезией [6]. Кровопотеря составила 700 мл. Родился живой недоношенный мальчик массой 2100 г с признаками задержки внутриутробного развития. Послеоперационный период у матери протекал без осложнений, продолжена тромбопрофилактика терапевтической дозой НМГ в течение 8 недель после родов. Мать и ребенок выписаны домой на 13-е сутки жизни новорожденного. В течение трех лет диспансерного наблюдения за здоровьем ребенка отклонений не выявлено, за исключением лекарственной аллергии на антибиотики пенициллинового ряда.

Общепринятым подходом в терапии АФС при беременности является назначение низкомолекулярных гепаринов и низкой дозы ацетилсалициловой кислоты [7, 8]. Согласно данным метаанализа М. Empson et al. [9], данная терапия снижает частоту потери беременности на 50 % у женщин с привычным невынашиванием и циркуляцией АФА.

Безопасность применения НМГ при беременности доказана [10], однако анализ данного клинического случая поднимает ряд вопросов по применению таких групп лекарственных препаратов, как ацетилсалициловая кислота

(АСК), преднизолон и ВВИГ, а также по применению плазмафереза у беременной с АФС.

В отношении применения АСК основным обсуждаемым вопросом на настоящий момент является срок начала назначения этого препарата при беременности.

Согласно инструкции по применению АСК ее назначение в I и III триместрах противопоказано ввиду повышенного риска возникновения дефектов развития плода, возможного преждевременного закрытия артериального протока у плода, риска повышенной кровоточивости у матери и плода при назначении в III триместре. Эта инструкция служит единственным юридическим обоснованием режима применения АСК в нашей стране. Однако в 2017 г. применение низких доз АСК (до 100 мг в сутки) при раннем сроке беременности нашло отражение и в зарубежных рекомендациях. Например, в рекомендациях Европейской лиги по борьбе с ревматизмом по ведению пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) и/или АФС на этапе планирования семьи, применения вспомогательных репродуктивных технологий, ведения беременности и в период менопаузы.

В соответствии с данными рекомендациями пациентки с положительными АФА/АФС при проведении индукции овуляции и процедуры экстракорпорального оплодотворения должны получать антикоагулянтную терапию в дозе, которую предполагалось бы назначить при беременности, и/или низкую дозу аспирина; причем женщины с положительными АФА, не принимавшие низкие дозы АСК во время периода стимуляции яичников, должны начать принимать низкие дозы АСК в день переноса эмбриона, обычно в комбинации с НМГ (терапия должна быть продолжена при беременности) [11].

Авторы рекомендаций Европейского общества репродукции человека и эмбриологии по тактике ведения женщин с привычной потерей беременности (2017) предлагают женщинам с АФС, имеющим три и более потери беременности в анамнезе, начинать прием низкой дозы аспирина (от 75 до 100 мг в день) до зачатия, а с даты положительного теста на беременность добавить профилактическую дозу гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного) [12]. В свете этих новых данных можно отметить перспективу в вопросе обоснования применения низких доз аспирина при раннем сроке беременности у женщин с АФС и многократными потерями беременности.

В настоящее время применение глюкокортикоидов, в частности преднизолона, не нашло обоснования в рандомизированных контролируемых исследованиях в группах женщин с привычным невынашиванием и АФА. При сравнении терапии преднизолоном и аспирином с группой плацебо или изолированным приемом аспирина достоверных различий в снижении частоты потери беременности не выявлено [13]. Кроме того, сообщалось о ряде неблагоприятных последствий, связанных с преднизолоном: наблюдалось значительное увеличение частоты преждевременных родов, преэклампсии, гипертензивных расстройств, риска гестационного диабета [13].

Спорным является вопрос о применении ВВИГ при беременности. Патогенетическое обоснование применения ВВИГ основано на его способности снижать продукцию антител, блокируя их синтез β -клетками и ингибировать действие самих аутоантител [4]. Содержащиеся в препаратах ВВИГ антиидиотипические антитела связывают и нейтрализуют патогенные антитела и препятствуют их взаимодействию с антигеном [14]. Иммунологическая толерантность, необходимая для сохранения беременности, обеспечивается при введении ВВИГ за счет снижения пролиферации Т-клеток и НК-клеток [15]. В НИИ АГиР им. Д.О. Отта проведено исследование эффективности дополнения стандартной терапии АФС у беременных введением ВВИГ в сравнении с назначением сочетания НМГ и низкой дозы аспирина. В результате в группе ВВИГ удалось достигнуть достоверного снижения частоты плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода и гестоза [16].

S. Tenti et al, проанализировав в своем обзоре 35 исследований, в которых ВВИГ назначали пациенткам с АФС, сделали вывод о том, что терапия ВВИГ должна служить резервом для отдельных случаев АФС с акушерскими осложнениями в случаях, когда отмечается резистентность к стандартной терапии, присутствуют другие аутоиммунные заболевания или сопутствующая инфекция или назначение антикоагулянтов противопоказано [17]. Наше решение о назначении ВВИГ пациентке из приведенного клинического случая основывалось на неудачном опыте стандартной терапии и позитивных данных собственных и зарубежных исследований. Дополнительным доводом в пользу ВВИГ в данном случае служила возможность исключения сочетанной аутоим-

мунной и воспалительной природы невынашивания беременности. Опыт использования ВВИГ у беременных ограничен, а сложность сопоставления результатов его применения в различных исследованиях затруднена в связи с разнородностью групп пациентов, режимов и дозировок применения данного препарата. В настоящее время крупные исследования, подтверждающие целесообразность назначения ВВИГ у беременных с АФС, отсутствуют.

Терапевтическая основа плазмафереза заключается в удалении АФА, а также провоспалительных и прокоагулянтных маркеров, молекул адгезии, вазопрессивных факторов и атерогенных липопротеинов с целью улучшения функции эндотелия организма матери, профилактики тромбоза и увеличения перфузии плаценты. В литературе описан опыт применения плазмафереза или иммуноадсорбции в качестве лечения при беременности высокого риска у пациенток с рефрактерным АФС [18–22]. Тактика ведения в нашем клиническом случае согласуется с опытом A. Ruffatti et al., которые сочетали эфферентные методы с введением ВВИГ и стандартной терапией при беременности высокого риска. К данной терапии прибегали во время 18 беременностей у 14 женщин с тройной позитивностью АФА, тромбозами в анамнезе и/или наличием предшествовавшей тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома, плацентарной недостаточности. Авторы отметили значительное возрастание частоты рождения живых детей (94,4 %) и значительное снижение числа осложнений беременности после дополнительной терапии по сравнению с предыдущими беременностями [19].

При ведении пациенток с выраженной иммунологической активностью АФС и тяжелым акушерским и тромботическим анамнезом нередко возникает вопрос выхода за рамки стандартной терапии. В этом случае такие методы, как эфферентная терапия, введение ВВИГ, назначение глюкокортикостероидов, в совокупности со стандартной терапией могут улучшить исход беременности, однако залогом эффективности лечения будет являться принятие тактических решений мультидисциплинарной командой специалистов и пристальное индивидуальное наблюдение за состоянием беременной и плода.

Список литературы

1. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody. Babies, blood clots, biology. *JAMA*. 1997;277(19):1549-1551. doi: 10.1001/jama.1997.03540430061034.
2. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod*. 1995;10(8):2001-2005. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136224.
3. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril*. 1996;66(4):540-546. doi: 10.1016/S0015-0282(16)58565-3.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. — М.: МИА, 2010. [Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Nevynashivanie beremennosti. Moscow: MIA; 2010. (In Russ.)]
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
6. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). — М., 2014. [Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozheniy v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). Moscow; 2014. (In Russ.)]
7. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics ACoO, Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1514-1521. doi: 10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
8. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. [Pregravidarnaya podgotovka: klinicheskiy protokol. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2016. (In Russ.)]
9. Rote NS. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):173. doi: 10.1016/S0029-7844(02)02061-6.
10. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401-407. doi: 10.1182/blood-2005-02-0626.
11. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
12. Atik RB, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):1-12. doi:10.1093/hropen/hoy004.
13. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*.

- 2005(2):CD002859. doi: 10.1002/14651858.CD002859.pub2.
14. Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002;107(4):387-393. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01545.x.
15. Сельков С.А., Соколов Д.И., Чепанов С.В. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного введения // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15. — № 1. — С. 5–12. [Sel'kov SA, Sokolov DI, Chepanov SV. Immunoregulatory effects of intravenous immunoglobulins. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(1):5-12. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-5-12.
16. Чугунова А.А. Клинико-иммунологическая характеристика беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2012. [Chugunova AA. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika beremennykh s nevnashivaniem i antifosfolipidnym sindromom. [dissertation] Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
17. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):226-235. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009.
18. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2007;6(3):196-202. doi: 10.1016/j.autrev.2006.11.002.
19. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A, et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol*. 2016;115:14-19. doi: 10.1016/j.jri.2016.03.004.
20. Ruffatti A, Favaro M, Brucato A, et al. Apheresis in high risk antiphospholipid syndrome pregnancy and autoimmune congenital heart block. *Transfus Apher Sci*. 2015;53(3):269-278. doi: 10.1016/j.transci.2015.11.006.
21. Bontadi A, Ruffatti A, Marson P, et al. Plasma exchange and immunoadsorption effectively remove antiphospholipid antibodies in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Apher*. 2012;27(4):200-204. doi: 10.1002/jca.21229.
22. Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, et al. Immunoadsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(3):399-401.

■ **Информация об авторе** (*Information about the author*)

Екатерина Амировна Корнюшина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии беременности № 2. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.
E-mail: hapacheva@yandex.ru.

Ekaterina A. Korniyushina — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Pathology of Pregnancy No. 2. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** hapacheva@yandex.ru.