

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Л. Ф. МОЖЕЙКО, Е. В. ТЕРЕШКО

**АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ:
ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ПРЕГРАВИДАРНАЯ
ПОДГОТОВКА, ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ,
РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2013

УДК 618.3-008.9-07-08(075.8)

ББК 57.16 я73

М74

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 31.10.2012 г., протокол № 2

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья Белорусской медицинской академии последипломного образования С. И. Михалевич; канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета Р. Л. Коршикова

Можейко, Л. Ф.

М74 Антифосфолипидный синдром : диагностика, клиника, прегравидарная подготовка, ведение беременности, родов и послеродового периода : учеб.-метод. пособие / Л. Ф. Можейко, Е. В. Терешко. – Минск : БГМУ, 2013. – 27 с.

ISBN 978-985-528-826-9.

Освещены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, диагностики, клинических проявлений и классификации антифосфолипидного синдрома; принципы прегравидарной подготовки и ведения беременных, рожениц и родильниц с указанной патологией.

Предназначено для студентов лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов по дисциплине «Акушерство и гинекология».

УДК 618.3-008.9-07-08(075.8)

ББК 57.16 я73

ISBN 978-985-528-826-9

© Можейко Л. Ф., Терешко Е. В., 2013

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2013

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: Антифосфолипидный синдром: этиопатогенез, диагностика, течение и ведение беременности, родов, послеродового периода. Роль прегравидарной подготовки в профилактике осложнений антифосфолипидного синдрома.

Общее время занятий: 4 ч.

В настоящее время проблемы профилактики, своевременной диагностики и лечения таких акушерских осложнений, как невынашивание беременности, гестоз и плацентарная недостаточность, не теряют своей актуальности. При этом ведущее место в структуре причин указанной патологии занимают наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза, одним из которых является антифосфолипидный синдром (АФС).

Диагностика и лечение этого заболевания в настоящее время является сложной мультидисциплинарной проблемой, несвоевременная постановка диагноза приводит к развитию тяжелых осложнений. Результаты 5-летнего исследования, проведенного в рамках Euro-Phospholipids Project, начавшегося в 2002 г. (1000 пациентов с АФС из 20 ведущих клиник Европы) показывают необходимость ранней диагностики АФС с целью снижения неблагоприятных исходов — первичных и рецидивирующих тромбозов, репродуктивных потерь.

Цель занятия: изучить этиопатогенез и клинические проявления АФС, его роль в развитии акушерской патологии, принципы прегравидарной подготовки. Научиться проводить диагностику данного заболевания, своевременную профилактику и лечение его осложнений у беременных, рожениц и родильниц.

Задачи занятия. Студент должен знать:

1. Определение понятия и историю изучения АФС.
2. Роль антифосфолипидных антител в патогенезе АФС.
3. Диагностику, клинические проявления и классификацию АФС.
4. Роль АФС в развитии акушерской патологии.
5. Особенности системы гемостаза у беременных и родильниц с АФС.
6. Принципы прегравидарной подготовки и ведения беременности у пациенток с АФС.
7. Методы профилактики и лечения осложнений АФС в акушерстве.

Студент должен уметь:

1. Оценить анамнестические и клиничко-лабораторные данные, диагностировать АФС.
2. Указать объем лечебно-диагностических мероприятий, проводимых на этапе планирования беременности пациенткой с АФС.

3. Определить объем клинико-лабораторного обследования беременной с АФС.

4. Оценить параметры гемостазиограммы у беременных и родильниц с АФС.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить из курсов:

- *общей химии*: химический состав крови;
- *биоорганической химии*: реологические свойства крови;
- *медицинской и биологической физики*: медицинские приборы и аппаратура, используемые в акушерстве и гинекологии. Устройство и назначение медицинской аппаратуры, правила техники безопасности работы с электрическими приборами;
- *гистологии, цитологии, эмбриологии*: гистологическое строение матки, имплантация, эмбриогенез;
- *микробиологии, вирусологии, иммунологии*: гуморальный и клеточный иммунитет;
- *гематологии*: основные компоненты системы гемостаза, тромбоцитарный гемостаз, внешний и внутренний путь свертывания крови, методы исследования первичного и вторичного (коагуляционного) гемостаза, особенности гемостаза при физиологической беременности;
- *патологической физиологии*: учение о патогенезе ДВС-синдрома;
- *фармакологии*: фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств. Основные принципы действия лекарственных веществ. Побочное и токсическое действие лекарственных веществ;
- *пропедевтики внутренних болезней*: общие клинические и лабораторные методы исследования;
- *внутренних болезней*: заболевания сердечно-сосудистой системы, системы крови, дыхательной системы, печени, тромбоэмболия легочной артерии.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Химический состав крови.
2. Реологические свойства крови.
3. Фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств. Основные принципы действия лекарственных веществ. Побочное и токсическое действие лекарственных веществ.
4. Общие клинические и лабораторные методы исследования.
5. Заболевания сердечно-сосудистой системы, системы крови, дыхательной системы, печени, тромбоэмболия легочной артерии.
6. Основные компоненты системы гемостаза.
7. Тромбоцитарный гемостаз.

8. Внешний и внутренний путь свертывания крови.
9. Методы исследования первичного и вторичного (коагуляционного) гемостаза.
10. Особенности гемостаза при физиологической беременности.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение понятия АФС.
2. Основные клинические проявления АФС.
3. Причины репродуктивных потерь у женщин с АФС.
4. Диагностические критерии АФС.
5. Принципы подготовки к беременности женщин с АФС.
6. Основные принципы назначения антиагрегантов и антикоагулянтов у беременных и родильниц с АФС.
7. Гестационные осложнения у женщин с АФС.

Задания для самостоятельной работы студентов:

Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить учебный материал из смежных дисциплин. Затем необходимо ознакомиться с учебным материалом издания. Для того чтобы изучение темы было более осознанным, студенту рекомендуется вести записи вопросов и замечаний, которые впоследствии можно выяснить в ходе дальнейшей самостоятельной работы с дополнительной литературой или на консультации с преподавателем. Для более углубленного изучения материала рекомендуется написать УИРС:

1. Профилактика тромботических осложнений у беременных и родильниц с АФС.
2. Диагностика и лечение гестационных осложнений у пациенток с АФС.

Завершающим этапом в работе над темой служат контрольные вопросы и решение ситуационных задач, что поможет студенту успешно подготовиться к текущему контролю по дисциплине «Акушерство и гинекология».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

АФС — это аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит образование в организме высоких титров антифосфолипидных антител, взаимодействующих с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами и связанными с ними гликопротеидами, приводящее к развитию нарушений в системе гемостаза и васкулопатии.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Изучение АФС началось в 1907 г., когда А. Wassermann разработал серологический метод диагностики сифилиса, используя в качестве анти-

гена спиртовой экстракт из печени пораженного сифилитической инфекцией мертворожденного. В 1941 г. М. Pangborn выделила из миокарда быка аналогичный антиген — фосфолипид, названный кардиолипином. С 1938 по 1945 г. при скрининговых исследованиях по диагностике сифилиса в США положительная реакция обнаружена у многих людей, не имеющих клинических и эпидемиологических признаков сифилитической инфекции. Этот феномен получил название биологической ложноположительной реакции Вассермана (Б-ЛПРВ). Оказалось, что Б-ЛПРВ может встречаться в 2 основных вариантах — остром и хроническом. В 1-м случае реакция имеет место у больных, которые перенесли какую-либо не сифилитическую инфекцию, и сохраняется до 6 месяцев. Во 2-м случае Б-ЛПРВ может устойчиво сохраняться в течение многих лет в отсутствие очевидного причинного фактора. В начале 50-х гг. было установлено, что хроническая Б-ЛПРВ чаще выявляется у пациентов с аутоиммунной патологией, данный феномен имеют 30–44 % больных системной красной волчанкой (СКВ) (С. R. Rein и G. H. Konstant, 1950; J. E. Moore и С. F. Mohr, 1952).

Изучение антител, обладающих свойствами волчаночного антикоагулянта, началось в 1952 г., когда С. Conley и R. Hartmand впервые выявили удлинение активного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) у больных СКВ и хронической Б-ЛПРВ. На основании этого авторы предположили, что пациенты с данной патологией имеют какой-то ингибитор свертывания крови. В 1972 г. D. Feinstein и S. Rapaport назвали этот ингибитор волчаночным антикоагулянтом (ВА).

Ассоциация между наличием ВА и Б-ЛПРВ была подтверждена многочисленными исследованиями. При этом обращало на себя внимание то, что ВА очень редко выявляется у больных сифилисом. В 1957 г. A. Laurell и I. M. Nilsson выявили, что ВА представляет собой иммуноглобулин, влияние которого на комплекс «протромбин–тромбин» реализуется через взаимодействие с фосфолипидной порцией протромбин-активаторного комплекса, причем активностью ВА обладают как IgG, так и IgM.

Несмотря на способность ВА *in vitro* подавлять свертывание крови, оказалось, что у больных, в сыворотках которых содержится ВА, очень редко развиваются геморрагические осложнения, даже после хирургических вмешательств. В 1963 г. E. J. W. Bowie и соавт. описали 8 больных с ВА, которые имели тромбоэмболические осложнения. В 1972 г. D. I. Feinstein и S. I. Rapaport, обобщая результаты клинических и лабораторных исследований больных с ВА, показали, что геморрагические осложнения встречаются только в тех случаях, когда у больных имеет место сопут-

ствующая тромбоцитопения или дефицит протромбина. Тогда же было отмечено, что лишь у 50 % больных с ВА имеется СКВ.

В дальнейших исследованиях установлено, что ВА ассоциирован с развитием тромбофилических осложнений и встречается не только у больных СКВ, но и у практически здоровых женщин, а также у пациенток с привычным невынашиванием беременности, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гибелью плода, отслойкой плаценты, тяжелым гестозом и HELLP-синдромом (З. С. Алекберова, Е. Л. Насонов, 1988; M. Schleider et al., 1976).

В 1983 г. E. N. Harris и соавт. разработали твердофазный радиоиммунный метод, который был в 200–400 раз более чувствительный, чем стандартная реакция Вассермана и позволил обнаружить антитела к кардиолипину у 61 % больных СКВ. При этом была выявлена взаимосвязь между наличием антикардиолипиновых антител (АКЛ), ВА, Б-ЛПРВ и развитием тромботических осложнений и тромбоцитопении. Внедрение этого метода в широкую клиническую практику резко повысило интерес к изучению роли антифосфолипидных антител (АФА) при заболеваниях человека.

В 1983 г. группа английских ревматологов под руководством профессора G. R. V. Hughes описала новый клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, привычной потерей беременности, тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, ассоциированный с наличием антител к кардиолипину, что послужило поводом для названия его «антикардиолипиновым синдромом». При дальнейшей разработке иммунологических методов выявления антифосфолипидных антител было обнаружено, что этот синдром связан не только с наличием АКЛ, но и с антителами к другим фосфолипидам. В 1987 г. E. Harries et al. предложили термин «антифосфолипидный синдром». В конце 80-х гг. было установлено, что антитела к фосфолипидам в повышенных титрах и клиническая симптоматика могут иметь место не только при СКВ, но и других ревматических и неревматических заболеваниях, злокачественных новообразованиях, на фоне инфекций и приема ряда препаратов, а также при отсутствии достоверных клинических и серологических признаков СКВ или какой-либо другой патологии, что послужило поводом для разделения АФС на первичный и вторичный (R. A. Asherson, 1989).

В последние десятилетия было выявлено, что точкой приложения АФА при этом синдроме является более сложный комплекс, включающий помимо фосфолипидов некоторые протеины и кофакторы. Наиболее значимы из них $\alpha\beta_2$ -гликопротеин-1 ($\alpha\beta_2$ -ГП-1), протромбин и аннексин. В связи с этим R. Roubey в 1994 г. был предложен термин «антифосфолипидный–кофакторный синдром». В этом же году большая группа ис-

следователей предложила назвать этот синдром в честь его первого исследователя «Hughes-синдром».

В России изучение АФС началось в 80-х гг., в Беларуси несколько позже. В настоящее время в нашей стране над проблемой диагностики и лечения АФС работают ведущие ревматологи, гематологи, акушеры-гинекологи, неврологи и врачи других специальностей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Распространенность АФС в популяции составляет около 5 %. Заболевание чаще развивается в молодом возрасте, может быть даже у детей и новорожденных. Женщины болеют в 5 раз чаще мужчин, однако при первичном АФС половые различия нивелируются.

Этиология АФС до настоящего времени не изучена. Вирусные и бактериальные инфекции могут служить этиологическими факторами развития этой патологии. В настоящее время получены убедительные данные о том, что в основе взаимосвязи между инфекцией и синтезом АФА лежит феномен «молекулярной мимикрии», который может быть рассмотрен на примере цитомегаловируса. Патогенез подавления вирусной инфекции заключается в выработке антител к специфичному поверхностному клеточному протеину CD13. Во время сборки нуклеокапсидов вируса в комплексе Гольджи CD13 встраивается в его поверхностные структуры. Таким образом, антитела, направленные против поверхностных вирусных гликопротеинов, становятся аутоантителами к собственному поверхностному белку организма.

По данным А. Д. Макацария и соавт., у 20–51,5 % больных с хронической герпетической инфекцией выявляется АФС. По данным других авторов, индуктором синтеза АФА может быть β -гемолитический стрептококк группы А.

Имеются сведения о генетической предрасположенности к повышенному синтезу АФА. Описаны случаи развития АФС у нескольких членов одной семьи. Выявлена определенная взаимосвязь между АФА и носительством некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR7, HLA-DR4, HLA-DQw7 и др.), а также генетическими дефектами комплемента (дефицит C4A/C4B).

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

АФА — серологический маркер и вероятный патогенетический медиатор АФС. Причины их синтеза до конца не ясны, частота выявления в популяции колеблется от 0 до 14 %. Они нередко обнаруживаются в кро-

ви здоровых людей, причем данные о клиническом значении этого противоречивы.

В семейство АФА входят антитела, обуславливающие Б-ЛПРВ, ВА, антитела к $\alpha\beta_2$ -ГП-1, АКЛ, антитела к протромбину, аннексину V, протеинам С и S и др.

ВА представляет собой группу поликлональных аутоантител, которые относятся к иммуноглобулинам класса G и/или M и обладают способностью ингибировать процесс свертывания крови.

АКЛ относятся к 3 классам иммуноглобулинов — IgG, IgM и IgA, но основное клиническое значение имеет определение IgG. Они нарушают образование протромбинактивирующего комплекса, который состоит из фактора X и V, фосфолипидов, тромбоцитов и кальция.

Для взаимодействия АФА и фосфолипидов необходим сывороточный кофактор — $\alpha\beta_2$ -ГП-1. Он обладает антикоагулянтной активностью *in vivo*, присутствует в нормальной плазме в концентрации примерно 200 мкг/мл в ассоциации с липопротеинами. АФА распознают антигенные детерминанты не фосфолипидов, а конформационные детерминанты в молекуле $\alpha\beta_2$ -ГП-1 в процессе ее взаимодействия с фосфолипидами. При этом $\alpha\beta_2$ -ГП-1-зависимое связывание АФА и эндотелиальных клеток приводит к активации эндотелия: гиперэкспрессии молекул адгезии (E-селектин, VCAM-1, ICAM-1), увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия.

$\alpha\beta_2$ -ГП-1 классов IgG и IgM *in vitro* индуцируют экспрессию E-селектина (ELAM-1) на мембране эндотелиальных клеток и секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6) и простагландина E_2 .

Наряду с $\alpha\beta_2$ -ГП-1 мишенью для АФА могут являться отдельные протеины, регулирующие коагуляционный каскад, такие как протеин С и S, тромбомодулин, экспрессирующиеся на мембране эндотелиальных клеток. АКЛ связываются с белком S только в присутствии $\alpha\beta_2$ -ГП-1 и кардиолипина. Это вызывает дефицит свободного протеина S, что является одним из важных патогенетических механизмов развития тромбозов при АФС.

Большой интерес представляет связь между синтезом АФА и программированной гибелью клеток эндотелия. Основной чертой апоптоза, предшествующей фрагментации ДНК и нарушению целостности клеточной мембраны, является расположение фосфатидилсерина на ее наружной поверхности, в то время как в нормальных условиях фосфатидилсерин локализуется на цитоплазматической (внутренней) ее стороне. Аннексин V покрывает фосфатидилсерин по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект, ингибируя фактор VIII- и фактор IXa-зависимую активацию фактора X на эндотелиальных клетках, возникающую при активации тромбоцитов. Поэтому во время фи-

зиологической беременности, несмотря на длительное расположение фосфатидилсерина на поверхности трофобласта, не происходит постоянного тромбообразования.

Антитела к аннексину V классов IgG и IgM вытесняют аннексин V с поверхности эндотелиоцитов и клеток трофобласта, что приводит к гиперкоагуляции и развитию тромбозов и инфарктов плаценты.

Антитела к протромбину классов IgG и IgM напрямую ингибируют факторы коагуляции, что приводит к удлинению времени фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов. Протромбин (фактор II свертывания) — витамин K-зависимый гликопротеин синтезируется в печени и участвует в свертывании крови. Протромбин обеспечивает создание на мембране поврежденных клеток комплекса факторов Va, Xa и фосфолипидов. В результате этого образуется протромбиназный комплекс, который осуществляет расщепление протромбина до тромбина, что в дальнейшем приводит к превращению фибриногена в фибрин. Протромбин является кофактором действия ВА.

Патогенез АФС складывается из следующих звеньев:

1) подавление активности прокоагулянтных белков (протеина С, S, антитромбина III, α_2 -ГП-1);

2) подавление фибринолиза: увеличение ингибитора активатора плазминогена, подавление фактор II-зависимого фибринолиза;

3) активация/повреждение эндотелиальной клетки: усиление прокоагулянтной активности эндотелиальной клетки, усиление экспрессии тканевого фактора и молекул адгезии, нарушение синтеза простаглицина, увеличение синтеза фактора Виллебранда, индукция апоптоза;

4) активация тромбоцитов: усиление синтеза тромбосана и факторов агрегации тромбоцитов, агрегация и нарушение функциональной активности тромбоцитов;

5) изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта, подавление продукции хорионического гонадотропина.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В основе сосудистой патологии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации — от капилляров до крупных сосудов (включая аорту). Поэтому спектр клинических проявлений АФС чрезвычайно разнообразен.

Самой тяжелой формой АФС является катастрофический АФС. Этот синдром носит имя Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел его в клиническую практику, и проявляется множественными тромбозами

жизненно важных органов и развитием синдрома полиорганной недостаточности на фоне высокого титра АФА.

Венозные и артериальные тромбозы являются самыми частыми и характерными проявлениями АФС, имеют высокий риск рецидивирования и развиваются примерно у трети пациентов, в сыворотке которых выявлены АФА.

Поражения нервной системы включают транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт, острую ишемическую энцефалопатию, тромбоз мозговых вен, эпи-синдром, мигрень, хорею, рассеянный склероз, поперечный миелит, идеопатическую внутричерепную гипертензию, нейросенсорную тугоухость, синдром Гийена–Барре, транзиторную общую амнезию, паркинсонический гипертонус, когнитивные нарушения, деменцию, депрессию, психоз и другие неврологические и психиатрические заболевания.

Поражения сердечно-сосудистой системы занимают особенно важное место в спектре проявлений АФС и характеризуется разнообразными формами патологии. При АФС наблюдается внутрисердечный тромбоз, поражение миокарда и клапанов сердца в виде псевдоинфекционного эндокардита с вегетациями, недостаточность или стеноз митрального, трикуспидального и аортального клапанов или их сочетание, утолщение, фиброзирование и кальцификация створок клапанов. Вовлечение в патологический процесс коронарных артерий приводит к инфаркту миокарда, часто рецидивирующему, развивающемуся в возрасте 45–50 лет. Артериальная гипертензия обусловлена тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты, интрагломерулярным тромбозом почек и фибромышечной дисплазией почечных артерий.

Поражение почек отмечают примерно у 25 % пациентов с АФС. Проявления патологии почек варьируют от бессимптомной умеренной протеинурии до острой почечной недостаточности.

Основным проявлением **поражения легких** при АФС является легочная тромбоэмболическая болезнь, имеющая рецидивирующее течение, при этом частота легочной гипертензии составляет 1,8–3,5 %. В рамках АФС описаны также следующие формы легочной патологии: острый респираторный дистресс-синдром взрослых, внутриальвеолярные легочные кровоизлияния, фиброзирующий альвеолит, послеродовый кардиопульмональный синдром, рефрактерная невоспалительная легочная васкулопатия.

Поражение надпочечников обусловлено сочетанием тромбоза надпочечниковых вен и геморрагического инфаркта, приводящих к надпочечниковой недостаточности.

Поражение печени в рамках АФС включает следующие формы: синдром Бадда–Киари, портальную гипертензию, обструкцию мелких пе-

ченочных вен, узловую регенераторную гиперплазию, инфаркты печени, HELLP-синдром.

Возможными **поражениями ЖКТ** являются желудочно-кишечные кровотечения, некроз и перфорации пищевода, гигантские язвы желудка и атипичные язвы двенадцатиперстной кишки. Существуют данные о развитии острого холецистита и окклюзии селезеночных сосудов, приводящей к инфаркту селезенки.

Поражение кожи характеризуется следующими клиническими проявлениями: сетчатое ливедо (наиболее частое кожное проявление АФС), язвы кожи, псевдоваскулитные и васкулитные поражения (пурпура, ладонная и подошвенная эритема, узелки, пустулы), множественные кровоизлияния в ногтевое ложе, поверхностный некроз кожи, гангрена пальцев рук и ног, злокачественные атрофические папулоподобные поражения.

Поражения глаз у пациентов с АФС могут сопровождаться потерей зрения, окклюзиями артерий и вен сетчатки, ишемическим невритом глазного нерва.

Поражение костей в виде аваскулярного (или асептического некроза) связано с нарушением кровоснабжения соответствующих участков костной ткани.

Одним из наиболее характерных признаков АФС является **акушерская патология**: привычное невынашивание беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития, внутриутробная гибель плода, гестозы, в том числе преэклампсия и эклампсия, преждевременные роды.

Повреждающее действие АФА приводит к нарушению васкуляризации фолликулов, а затем желтого тела в яичниках, следствием чего является бесплодие, а при наступлении беременности — ее прерывание в I триместре. Частота выявления АФС у пациенток с привычным выкидышем составляет 27–42 %. Без лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 90–95 % женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам.

Изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта в результате действия АФА приводят к развитию фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. Прогрессирующая гипоксия плода, являющаяся следствием децидуальной васкулопатии, недостаточности фетоплацентарного кровотока, тромбозом сосудов и инфарктами плаценты, может привести к гибели плода в любые сроки беременности, но чаще во II и III триместре.

D. W. Branch и соавт. выявили связь между синтезом АФА и развитием преэклампсии и HELLP-синдрома. Подтверждением плацентарной теории развития гестоза у женщин с АФС является определяемое при

морфологическом исследовании их последов отсутствие завершения физиологической конверсии основных спиральных сосудов. Этот гистологический диагноз устанавливается в случаях, когда не происходит или не завершено эндоваскулярное разрушение трофобластом мышечных и соединительнотканых компонентов децидуальных спиральных артерий. Указанные морфологические особенности предрасполагают к спазму спиральных артерий, снижению межворсинчатого кровотока и гипоксии, поражению эндотелия с выделением медиаторов, играющих ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции.

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время диагностика АФС представляет трудную задачу. Это обусловлено широким спектром клинических проявлений данной патологии и трудностью лабораторной диагностики. В современной литературе также широко обсуждается вопрос о существовании «серонегативного» антифосфолипидного синдрома. Однако для постановки данного диагноза необходимо исключение всех других возможных тромбофилий.

Предварительные международные критерии диагностики АФС были разработаны еще в октябре 1999 г. на 8-м Международном симпозиуме по антифосфолипидным антителам в Саппоро (Япония). В 2006 г. в Сиднее (Австралия) на 20-м рабочем совещании Международного общества тромбозов и гемостаза внесены изменения в раздел «Лабораторные критерии». Международные диагностические критерии АФС представлены в табл. 1. Диагноз АФС считается установленным при наличии как минимум одного клинического и одного лабораторного критерия.

Таблица 1

Диагностические критерии АФС

Критерии	
клинические	лабораторные
Сосудистый тромбоз: один или более тромботических эпизодов в артериальном, венозном или микроциркуляторном русле любой локализации. Тромбоз должен быть подтвержден инструментальными методами (УЗИ, КТ, МРТ) или гистопатологическим исследованием (гистологическая картина тромбоза не должна сопровождаться значительными проявлениями воспаления сосудистой стенки)	ВА , выявляемый в плазме не менее 2 раз с интервалом как минимум 12 нед., определяемый в соответствии с рекомендациями Международного общества тромбозов и гемостаза (Научный подкомитет по ВА/фосфолипид-зависимым антителам): а) удлинение фосфолипид-зависимой коагуляции в тестах коагуляции: АЧТВ, ПВ, время свертывания с каолином и змеиными ядами;

Критерии	
клинические	лабораторные
<p>Акушерская патология:</p> <p>а) один или более эпизодов смерти морфологически нормального плода невыясненной этиологии в срок 10 или более недель;</p> <p>б) один или более эпизодов преждевременных родов морфологически нормального новорожденного в сроки до 34 недель беременности вследствие эклампсии или тяжелой преэклампсии, установленными в соответствии со стандартными диагностическими критериями, или явных признаков фетоплацентарной недостаточности;</p> <p>в) три или более эпизодов последовательных спонтанных абортс невыясненной этиологии в сроки до 10 недель гестации (на фоне исключенных анатомических и гормональных отклонений у матери и хромосомных аномалий у обоих родителей)</p>	<p>б) невозможность скорректировать время свертывания в скрининговом тесте в смеси с нормальной обедненной тромбоцитами плазме;</p> <p>в) укорочение или коррекция удлиненного времени коагуляции при добавлении в скрининговый тест избытка фосфолипидов;</p> <p>г) исключение других коагулопатий (ингибитор VIII фактора, гепарина и др.)</p> <p>АКЛ изотипов IgG и IgM, выявляемые в сыворотке или плазме в средних или высоких титрах (т. е. > 40 GPL или MPL, или более чем в 99 перцентилях) не менее 2 раз с интервалом как минимум 12 нед. методом стандартизированного ИФА.</p> <p>аβ₂-ГП-1 изотипов IgG и IgM, выявляемые в сыворотке или плазме в титрах более чем в 99 перцентилях не менее 2 раз с интервалом как минимум 12 нед. методом стандартизированного ИФА, в соответствии с рекомендациями фирм-производителей используемых тест-систем.</p>

Также на 20-м рабочем совещании Международного общества тромбозов и гемостаза предложено:

1) не исключать возможность развития АФС у лиц, имеющих иные факторы риска тромбоза (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышение липопротеидов низкой плотности, снижение липопротеидов высокой плотности, курение, наследственные тромбофилии, опухоли, микроальбуминурия, прием оральных контрацептивов, нефротический синдром, хирургические вмешательства, клубочковая фильтрация менее 60 мл/мин), но обозначать их в отдельной рубрике;

2) не разделять АФС на первичный и вторичный;

3) классифицировать пациентов с АФС в зависимости от лабораторных показателей на следующие категории:

- категория 1 — наличие более 1 лабораторного критерия;
- категория 2А — при выявлении только волчаночного антикоагулянта;
- категория 2В — при выявлении только АКЛ;
- категория 2С — при выявлении только антител к а β ₂-ГП-1.

В число международных диагностических критериев включены только те лабораторные и клинические признаки, которые лучше всего позволяют охарактеризовать пациентов с АФС и обоснованы материалами экспериментального моделирования. Они не всегда подходят для постановки диагноза и проведения терапии у конкретных больных. Поэтому некоторые ученые используют так называемые «малые» клинические и лабораторные критерии, предложенные в 1998 г. J. S. Piette и соавт. (табл. 2) и «большие» — международные.

Таблица 2

Малые критерии АФС

Критерии	
клинические	лабораторные
Сетчатое ливедо	Низкопозитивный уровень АКЛ IgG или IgM
Поражение клапанов сердца (утолщение или вегетации клапанов сердца, не связанные с ревматической болезнью сердца)	IgA АКЛ
Синдром, напоминающий рассеянный склероз	α_2 -ГП-1
Хорея	Антитела к протромбину, аннексину, нейтральным фосфолипидам и др.
Судороги	Б-ЛПРВ
Тромбоцитопения	
Гемолитическая анемия	
Транзиторные ишемические атаки	
Другие: два последовательных эпизода спонтанных абортов до 10-й недели беременности (после исключения других причин), поперечный миелит, язвы ног, двухсторонние кровоизлияния в надпочечники, первичная легочная гипертензия, АФС-нефропатия, семейный анамнез по АФС или СКВ	

По мнению авторов, диагноз «вероятного АФС» устанавливается при наличии более 1 «большого» клинического и более 1 «малого» лабораторного критерия и/или более 2 «малых» клинических и более 1 «большого» лабораторного критерия. «Возможный АФС» имеет место при сочетании более 1 малого клинического и более 1 «большого» лабораторного критерия.

В настоящее время широкий спектр клинических проявлений и совершенствование лабораторной диагностики АФС диктуют необходимость включения в число его критериев и других клинических и лабораторных нарушений, определения их чувствительности и специфичности.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие виды АФС:

I. Первичный.

II. Вторичный АФС, который развивается на фоне:

1) аутоиммунных заболеваний:

а) системных — СКВ, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, системной склеродермии; васкулитов — узелкового полиартериита, гигантско-клеточного артериита, артериита Такаясу, болезни Бехчета, недифференцируемых заболеваний соединительной ткани;

б) органоспецифичных — сахарного диабета, болезни Крона;

2) злокачественных опухолей:

а) солидных — тимомы, карциномы;

б) гематологических — лимфомы, лейкемии, макроглобулинемии Вальденстрема, миелопролиферативных заболеваний;

3) приема лекарственных препаратов — фенотиазинов, прокаинамида, хлоротиазида, этосукцимида, оральных контрацептивов, α -интерферона, фенитоина, хинина, хинидина, гидралазина;

4) инфекционных заболеваний — сифилиса, ВИЧ-инфекции, малярии;

5) других состояний — терминальной стадии почечной недостаточности.

III. Другие варианты:

1) серонегативный АФС;

2) катастрофический АФС;

3) другие микроангиопатические синдромы — тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром;

4) ДВС-синдром;

5) синдром волчаночной антикоагулянт-опосредованной гипотромбинемии.

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Риск развития первичного АФС имеют пациенты со следующими заболеваниями и патологическими состояниями:

1) инфарктами миокарда или мозга в возрасте до 40 лет;

2) акушерской патологией (внутриутробная гибель морфологически нормального плода после 10 недель беременности; преждевременные роды морфологически нормального ребенка до 34 недель беременности вследствие преэклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности; необъяснимые самопроизвольные аборты);

3) патологией нервной системы (мигрени, тромбозы венозных синусов, состояния, сходные с поперечным миелитом, рассеянным склерозом, судорожные синдромы);

4) дилатационной кардиомиопатией, асептическими вегетациями на клапанах сердца;

5) флеботромбозами периферических сосудов;

6) тромбозом легочной артерии;

7) легочной гипертензией;

8) сетчатым ливедо;

9) необъяснимым удлинением АЧТВ.

Риск развития вторичного АФС имеют пациенты:

1) с ревматическими и аутоиммунными заболеваниями (СКВ, ревматоидный артрит, другие диффузные болезни соединительной ткани, аутоиммунный тиреоидит);

2) инфекционными заболеваниями;

3) опухолевыми процессами;

4) принимающие некоторые лекарственные препараты (гидралазин, прокаинамид).

ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

При планировании беременности уровни АФА в сыворотке крови необходимо определять у всех пациенток с АФС, а также у женщин, имеющих риск его развития. При высокой иммунологической активности АФС беременность не рекомендуется.

Прегравидарная подготовка женщин с АФС проводится в течение 3 месяцев и включает:

1. Коррекцию гемостазиологических нарушений:

а) 3 сеанса плазмафереза с замещением 30–50 % объема циркулирующей плазмы за 1 сеанс с интервалом 2–3 дня;

б) при выявлении гиперфункции тромбоцитов назначают антиагреганты — ацетилсалициловую кислоту 75–150 мг/сут внутрь;

в) если пациентка получает непрямые антикоагулянты (варфарин) необходим перевод на прием низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

2. Выявление и патогенетическое лечение экстрагенитальной патологии.

3. Санацию очагов хронической инфекции.

4. Витаминотерапию (поливитамины с содержанием фолиевой кислоты 0,8–1 мг/сут; при гипергомоцистеинемии доза фолиевой кислоты увеличивается до 4–6 мг/сут, витамина В₆ (пиридоксина) до 4 мг/сут, ви-

тамина В₁₂ (цианокобаламина) до 6 мкг/сут под контролем уровня гомоцистеина сыворотки крови).

5. При недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла — препараты прогестерона, согласно инструкциям фирм-производителей.

6. Пациенткам с привычным невынашиванием беременности — кариотипирование и HLA-типирование, обследование, направленное на выявление других форм тромбофилии.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Показатели системы гемостаза у беременных с АФС существенно отличаются от показателей у женщин с физиологическим течением беременности. С момента наступления беременности у большинства пациенток с АФС наблюдается активация первичного звена гемостаза. Увеличение агрегационных свойств тромбоцитов более выражено, чем при физиологической беременности и сохраняется на фоне антиагрегантной терапии.

В плазменном звене гемостаза отмечается умеренная гиперкоагуляция, развивающаяся раньше, чем гиперкоагуляция, связанная с адаптацией гемостаза при физиологически протекающей беременности. Во II и III триместрах эти нарушения усугубляются, что может приводить к развитию акушерских и экстрагенитальных осложнений.

Появление продуктов деградации фибрина и фибриногена в I триместре наблюдается редко, во II и III триместрах беременности их уровень увеличивается. У большинства пациенток с АФС наблюдается снижение уровня протеина С независимо от гестационного срока. Максимальная активность протеина С не превышает 97 %, а в большинстве наблюдений составляет 53–78% при норме 70–140 %.

Гемостазиологические исследования у пациенток с АФС в период, предшествующий родам, показали, что несмотря на проводимую антикоагулянтную и антиагрегантную терапию свертывающий потенциал крови остается высоким, сохраняется гиперфункция тромбоцитов.

В послеродовом периоде в плазменном звене гемостаза у родильниц с АФС имеется умеренная гиперкоагуляция у 49 %, а у 51 % отмечена активация системы гемостаза в виде нарастания гиперкоагуляции и появления продуктов деградации фибрина и фибриногена.

Вышеизложенное указывает на необходимость проведения адекватной терапии и гемостазиологического мониторинга во время беременности и в послеродовом периоде у женщин с АФС.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОК С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Ведение беременной с первичным АФС осуществляется акушером-гинекологом совместно с гематологом. При наличии вторичного АФС обязательно привлечение специалиста с учетом профиля заболевания, на фоне которого развился АФС, — ревматолога, кардиолога, невролога и др.

С момента наступления беременности необходимо проведение клинико-лабораторного обследования и терапии по устранению гемостазиологических нарушений. Несвоевременное назначение лечения приводит к прерыванию беременности, возникновению гестационных и экстрагенитальных, в том числе и тромбоэмболических осложнений. Нарушение имплантации и дисфункция эндотелия способствуют развитию угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности и гестоза, лечение которых может быть неэффективным. Раннее начало патогенетической терапии является профилактикой этой патологии.

Обследование пациенток с АФС во время беременности должно обязательно включать:

- 1) определения уровня АФА один раз в 12 недель;
- 2) определение количества тромбоцитов в периферической крови каждые 2 недели;
- 3) агрегатометрию тромбоцитов и коагулограмму (АЧТВ, ПВ, тромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген) каждые 4 недели;
- 4) определение в плазме уровней растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и Д-димера каждые 4 недели в I и II триместрах, каждые 2 недели в III триместре беременности;
- 5) у пациенток с привычным невынашиванием беременности, недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла — определение уровня прогестерона в сыворотке крови в сроках 7–8, 16, 22 недели беременности;
- 6) ультразвуковое исследование в сроках гестации 14–16 недель для оценки состояния шейки матки и решения вопроса о коррекции истико-цервикальной недостаточности;
- 7) доплерометрическое исследование фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока каждые 4 недели с 20 недель беременности;
- 8) кардиотокография 1 раз в 2 недели в сроках 30–36 недель, 1 раз в неделю с 36 недель гестации.

Объем обследования расширяется при наличии у женщины сопутствующей экстрагенитальной патологии и гестационных осложнений.

Необходимость госпитализации, проведения лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов определяется характером выявленной патологии. Пациенток, не проходивших прегравидарную подготовку, имеющих тяжелые экстрагенитальные заболевания, высокую иммунологическую активность АФС целесообразно информировать о риске развития возможных осложнений и негативном исходе беременности. При наличии противопоказаний к беременности решается вопрос о ее прерывании в I триместре.

Лечение беременных с АФС представляет сложную проблему. Нельзя забывать о том, что АФА класса IgG проникают через плаценту и оказывают на плод тот же эффект, что и на организм матери — повышают тромбообразование, активируют цитотоксические клетки, вызывая синдром системного воспалительного ответа. Терапия антикоагулянтами защищает от тромбоэмболии мать, но не плод, так как эти препараты практически не проникают через плаценту, а антиагреганты мало влияют на плазменный гемостаз.

Антикоагулянтная терапия у беременных с АФС в основном проводится НМГ, имеющими ряд преимуществ по сравнению с нефракционированным гепарином. Пациентки обучаются технике проведения инъекции и далее осуществляют их самостоятельно в амбулаторных условиях под наблюдением врача. Если женщина в прегравидарный период не получала НМГ, то они назначаются с момента наступления беременности ежедневно в непрерывном режиме под контролем коагулограммы и уровней РФМК и Д-димера. Вводят препараты данной группы подкожно с кратностью 1–2 раза в сутки в суточных дозах, приведенных ниже:

1) беременным с нормальными уровнями РФМК (< 40 нг/мл) и Д-димера без тромбозов в анамнезе — далтепарин натрия (фрагмин) 2500 МЕ пациенткам с массой тела до 70 кг, пациенткам с массой тела более 70 кг — 5000 МЕ или надропарин кальция (фраксипарин) пациенткам с массой тела до 70 кг — 0,3 мл, пациенткам с массой тела более 70 кг — 0,6 мл;

2) беременным с повышенными уровнями РФМК и Д-димера и/или тромбозами в анамнезе дозы НМГ могут быть повышены — далтепарин натрия в дозе 120 МЕ/кг или надропарин кальция в дозе 0,1 мл на 10 кг массы тела.

Введение НМГ прекращают за 24 ч до кесарева сечения или с началом родовой деятельности и возобновляют через 8 ч после родоразрешения. Как правило, с увеличением срока беременности возникает потребность в увеличении дозы НМГ. Это обусловлено прогрессирующей гиперкоагуляцией, повышением уровней Д-димера, РКМФ, развитием гемостатических осложнений.

Основными противопоказаниями для назначения НМГ являются кровотечения любого генеза, падение количества тромбоцитов более чем на 5 % от исходного на 5–10 день лечения (опасность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении), индивидуальная непереносимость.

Учитывая длительный период применения НМГ женщинам с АФС необходимо проводить профилактику остеопороза — назначаются препараты кальция в суточной дозе 1000–1500 мг и витамин Д₃ (холекальциферол) в суточной дозе 500 МЕ внутрь 14–21 день в 20, 28, 34 недели беременности.

Вторым важным звеном в лечении беременных с АФС является антиагрегантная терапия. Она назначается совместно с антикоагулянтной и проводится под контролем агрегатограммы. Рекомендуемые препараты:

1) ацетилсалициловая кислота по 75–150 мг/сут внутрь после еды с 13 до 36 недель беременности включительно;

2) дипиридамол (курантил) по 25–50 мг 3 раза в сутки внутрь за 1 ч до еды до 12 недель гестации включительно.

Препараты ацетилсалициловой кислоты обладают большей антиагрегантной активностью у беременных с АФС, но их применение в I триместре ограничено в связи с возможностью негативного влияния на плод.

У пациенток с привычным невынашиванием беременности, гестозом, плацентарной недостаточностью, тромбозами достаточно часто АФС является не единственной причиной их развития. Определенную роль играют также другие виды тромбофилий, эндокринные и аллоиммунные нарушения. Сочетание АФС с генетическими дефектами гемостаза (мутация Лейдена, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) C677T, мутация протромбина G20210A и др.) усугубляет коагулопатию и благоприятствует реализации тромботических осложнений во время беременности. Одной из наиболее частых комбинированных форм тромбофилии является сочетание АФС с мутацией МТГФР C677T, способствующей развитию гипергомоцистеинемии. У беременных с гипергомоцистеинемией и/или мутацией МТГФР C677T суточная доза фолиевой кислоты увеличивается до 4–6 мг, витамина В₆ — до 4 мг, витамина В₁₂ — до 6 мкг.

Препараты прогестерона применяют у женщин с АФС, имеющих сенсбилизацию к хорионическому гонадотропину, выраженную угрозу прерывания беременности на фоне дефицита прогестерона, эндокринные нарушения, которые являются причиной привычного невынашивания беременности. Назначают дюфастон по 20 мг в сутки внутрь до 16–20 недель, утрожестан по 200–400 мг в сутки внутрь или интравагинально до 16 недель. При наличии истмико-цервикальной недостаточности и угрозы прерывания беременности прием утрожестана может быть продолжен до 28 недель гестации под контролем биохимического анализа крови.

Доза препарата подбирается индивидуально с учетом клинических проявлений и уровня прогестерона сыворотки крови.

При угрозе прерывания беременности с отслойкой хориона мероприятия должны быть направлены на организацию гематомы, снижение тонуса матки. Для этого применяют лечебно-охранительный режим, спазмолитическую терапию, препараты прогестерона, решают вопрос о временной отмене антиагрегантов и антикоагулянтов. Возможно использование дицинона, антифибринолитиков (транексамовая кислота) коротким курсом. Применение транексама способствует организации гематомы и снижает уровень продуктов деградации фибрина и фибриногена, обладающих повреждающим действием на эмбрион, но, вместе с тем, длительное применение его больших доз увеличивает риск тромбоемболических осложнений.

В настоящее время дискутируется вопрос о назначении препаратов человеческого иммуноглобулина беременным с АФС. Положительным эффектом их применения является подавление синтеза антител, отрицательным — возможные анафилактические реакции, побочные эффекты (головная боль, тошнота, гипотензия), возможность передачи вирусов (при некачественном изготовлении препаратов). Кроме этого, их применение ограничено высокой стоимостью, а по данным J. Spinnato и соавт. благоприятные исходы беременности наблюдались при использовании иммуноглобулина в дозе 1 г/кг массы тела 2 раза в месяц до 36 недель беременности в сочетании с применением гепарина и малых доз аспирина.

Глюкокортикоидная терапия во время беременности применяется у женщин с вторичным АФС, если она показана для лечения основного заболевания. Назначение глюкокортикоидов при первичном АФС в настоящее время считается неоправданным.

Профилактика и лечение плацентарной недостаточности является неотъемлемой частью комплексной терапии, проводимой у беременных с АФС. Для профилактики данной патологии применяют актовегин по 200 мг 3 раза в сутки внутрь 21 день в сроках беременности 14–16, 24–27, 32–35 недель. С лечебной целью актовегин используют в дозе 5 мл в 200 мл физиологического раствора хлорида натрия внутривенно капельно через день, чередуя с инстеноном в дозе 2 мл в 200 мл физиологического раствора хлорида натрия внутривенно капельно или пентоксифилином в дозе 5 мл в 200 мл физиологического раствора хлорида натрия внутривенно капельно. Курс лечения для каждого из препаратов составляет 5 дней. Затем переходят на таблетированный прием препаратов.

Терапия плацентарной недостаточности должна осуществляться под контролем двигательной активности плода, кардиотокограммы, доплерометрии маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока и гемостазиограммы. Необходимо определять уровень плацентарного лак-

тогена в сыворотке крови беременной, так как его снижение является прогностическим неблагоприятным моментом. Оценка результатов этих исследований позволяет оценить эффективность проводимой терапии и выбрать оптимальные сроки родоразрешения.

Родоразрешение пациенток с первичным АФС проводится с учетом акушерской патологии. У женщин с вторичным АФС выбор метода родоразрешения определяется основным заболеванием. При наличии тромботических и тромбоэмболических осложнений во время беременности показано проведение кесарева сечения. В родах и послеродовом периоде у всех пациенток с АФС осуществляют мероприятия по профилактике кровотечения, при наличии ДВС-синдрома показано введение свежзамороженной плазмы.

В послеродовом периоде женщины с АФС имеют высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, поэтому им необходимо продолжать антикоагулянтную и антиагрегантную терапию до нормализации параметров гемостаза. Выбор антикоагулянта, его доза и длительность применения зависят от степени имеющегося риска развития тромбоэмболических осложнений и показателей гемостаза.

Коагулограмму и уровни Д-димера необходимо оценивать на 1-е, 3-и, 5-е, 10-е сутки послеродового периода, далее по показаниям.

В течение всего послеродового периода пациентки с АФС наблюдаются акушером-гинекологом. Далее они подлежат наблюдению у ревматолога, а при наличии вторичного АФС, тромботических осложнений, другой экстрагенитальной патологии — у профильного специалиста. Кратность лабораторного обследования определяется особенностям клинической картины заболевания и составляет от 2 до 6 раз в год.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Задача 1

Беременная, 28 лет. Беременность вторая. Первая беременность завершилась антенатальной гибелью плода в гестационном сроке 32 недели, причиной которого была декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность и асфиксия плода. Послеродовый период осложнился флеботромбозом глубоких вен нижних конечностей. При лабораторном обследовании, проведенном 2-кратно с интервалом 12 недель, выявлены АКЛ IgG в высоких титрах, ВА. На момент осмотра срок беременности — 6 недель, жалоб пациентка не предъявляет. Правомочен ли диагноз АФС? Показано ли проведение медикаментозной терапии и в каком объеме в данном сроке беременности?

ЗАДАЧА 2

Пациентка, 30 лет, планирует наступление беременности. В анамнезе 2 неразвивающиеся беременности в сроках 6 и 12 недель. На фоне приема комбинированных оральных контрацептивов 2 года назад развился флеботромбоз вен правой голени, осложнившийся тромбозом мелких ветвей легочной артерии. При лабораторном обследовании, проведенном дважды с интервалом 12 недель, выявлен ВА, АКЛ IgG в средних титрах. На момент осмотра женщина принимает варфарин 2,5 мг/сут внутрь. Правомочен ли диагноз АФС? Показана ли медикаментозная терапия пациентке на этапе планирования беременности?

ЗАДАЧА 3

Женщина, 28 лет, планирует наступление беременности. В анамнезе 1 срочные роды, 1 самопроизвольный выкидыш в сроке беременности 5–6 недель. При лабораторном обследовании выявлены АКЛ в низком титре, антитела к $\alpha\beta_2$ -ГП-1и ВА не обнаружены. Тромбозов в анамнезе и соматической патологии у пациентки нет.

Правомочен ли диагноз АФС? Какова тактика планирования беременности?

Ответы

Задача 1. Диагноз АФС правомочен, так как лабораторные и клинические признаки соответствуют диагностическим критериям АФС.

Терапия: НМГ и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки внутрь или курантил 150 мг сут внутрь).

Задача 2. Диагноз АФС правомочен, так как лабораторные и клинические признаки соответствуют диагностическим критериям АФС.

Необходимо на этапе планирования беременности перевести пациентку на прием НМГ и антиагрегантов, так как варфарин противопоказан в I и III триместрах беременности.

Задача 3. Диагноз АФС не правомочен, необходимо исключить другие этиологические причины самопроизвольного выкидыша, повторно определить уровни АФА в сыворотке крови у пациентки через 12 недель.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Акушерство* : учеб. для студ. мед. вузов / Г. М. Савельева [и др.] ; под. ред. Г. М. Савельевой. Москва : Медицина, 2000. С. 366–368.

Дополнительная

2. *Макацария, А. Д.* Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. Москва : Триада–Х, 2008. 152 с.

3. *Сидельникова, В. М.* Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием : метод. пособия и клинич. протоколы / В. М. Сидельникова. Москва : МЕДпресс-информ, 2010. 219 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Определение понятия	5
История изучения антифосфолипидного синдрома.....	5
Эпидемиология и этиология	8
Характеристика антифосфолипидных антител и их роль в патогенезе антифосфолипидного синдрома	8
Клинические проявления	10
Диагностика.....	13
Классификация.....	16
Группы риска развития антифосфолипидного синдрома.....	16
Прегавидарная подготовка женщин с антифосфолипидным синдромом.....	17
Особенности системы гемостаза у беременных и родильниц с антифосфолипидным синдромом	18
Ведение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с антифосфолипидным синдромом	19
Самоконтроль усвоения темы	23
Литература.....	25

Учебное издание

Можейко Людмила Федоровна
Терешко Елена Викторовна

**АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ:
ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА,
ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ,
РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л. Ф. Можейко
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная верстка В. С. Римошевского

Подписано в печать 01.11.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,15. Тираж 50 экз. Заказ 409.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.