

Эффективность и безопасность длительного применения низкомолекулярных гепаринов у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Середавкина Н.В.¹, Чельдиева Ф.А.¹, Шумилова А.А.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

До настоящего времени тактика ведения больных антифосфолипидным синдромом (АФС) с неэффективностью и/или непереносимостью антагонистов витамина К и прямых оральных антикоагулянтов остается спорной. Одной из стратегий терапии стало назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на длительный период.

Цель – оценить эффективность и безопасность длительного лечения НМГ у пациентов с АФС.

Материал и методы. В исследование включено 15 больных (13 женщины и 2 мужчины) с АФС. У 2 из них АФС был изолированным, у 12 сочетался с системной красной волчанкой (СКВ) и у 1 – с СКВ и псориатическим артритом. Средний возраст больных составил 44±12 лет, медиана длительности заболевания – 12 [6; 18] лет. Все пациенты неоднократно находились на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и продолжали амбулаторное наблюдение в клинко-диагностическом центре института

Результаты и обсуждение. Надропарин получали 10 (67%) больных, эноксапарин – 5 (33%). Медиана длительности терапии составила 4 [1; 10] года. Показаниями для назначения НМГ были неэффективность и непереносимость пероральных антикоагулянтов (n=12, 100%) и поражение сосудов по типу облитерирующего тромбангиита с развитием хронической артериальной недостаточности, язв и некрозов пальцев стоп (n=6, 40%). На фоне терапии у 13 (86%) из 15 пациентов отмечалось клиническое улучшение: заживление язв и некрозов, уменьшение стадии артериальной недостаточности, реканализация тромбов венозного русла. За весь период лечения НМГ рецидив тромбоза возник у 1 больной на фоне недостаточной дозы препарата. Ни в одном случае не было геморрагических осложнений. Другие нежелательные явления, в том числе повышение уровня печеночных аминотрансфераз, остеопороз и тромбоцитопения, также не зафиксированы.

Заключение. Полученные результаты позволяют считать, что долгосрочная терапия НМГ у больных АФС может быть безопасной и эффективной.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; низкомолекулярные гепарины; неэффективность пероральных антикоагулянтов.

Контакты: Наталья Валерьевна Середавкина; n_seredavkina@mail.ru

Для ссылки: Середавкина НВ, Чельдиева ФА, Шумилова АА, Решетняк ТМ. Эффективность и безопасность длительного применения низкомолекулярных гепаринов у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Современная ревматология. 2023;17(5):15–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-15-21

Efficacy and safety of long-term use of low molecular weight heparins in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Seredavkina N.V.¹, Cheldieva F.A.¹, Shumilova A.A.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

To date, the management of patients with antiphospholipid syndrome (APS) with ineffectiveness and/or intolerance to vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants remains controversial. One of the treatment strategies is the administration of low molecular weight heparins (LMWH) over a long period of time.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of long-term treatment with LMWH in patients with APS.

Material and methods. The study included 15 patients (13 women and 2 men) with APS. In 2 of them APS was isolated, in 12 it was combined with systemic lupus erythematosus (SLE), and in 1 – with SLE and psoriatic arthritis. The mean age of patients was 44±12 years, and the mean duration of disease was 12 [6; 18] years. All patients were repeatedly examined in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology during hospitalizations and continued outpatient care in the clinical diagnostic center of the Institute.

Results and discussion. Ten (67%) patients received nadroparin, 5 (33%) patients received enoxaparin. The median duration of therapy was

4 [1; 10] years. Indications for the use of LMWH were inefficacy and intolerance of oral anticoagulants ($n=12$, 100%) and vascular involvement such as thromboangiitis obliterans with the development of chronic arterial insufficiency, ulcers and necrosis of the toes ($n=6$, 40%). During therapy, 13 (86%) of 15 patients showed clinical improvement: healing of ulcers and necrosis, reduction in the stage of arterial insufficiency, recanalization of venous blood clots. During the entire treatment period with LMWH, one patient experienced a relapse of thrombosis due to an insufficient dose of the drug. No hemorrhagic complications occurred in any case. Other adverse events, including elevated liver aminotransferases, osteoporosis, and thrombocytopenia, were also not observed.

Conclusion. The results obtained suggest that long-term therapy with LMWH may be safe and effective in patients with APS.

Keywords: antiphospholipid syndrome; low molecular weight heparins; ineffectiveness of oral anticoagulants.

Contact: Natalya Valerievna Seredavkina; n_seredavkina@mail.ru

For reference: Seredavkina NV, Cheldieva FA, Shumilova AA, Reshetnyak TM. Efficacy and safety of long-term use of low molecular weight heparins in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):15–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-15-21

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующими тромбозами и патологией беременности в присутствии антифосфолипидных антител (аФЛ). С 1997 г. аФЛ внесены в международные диагностические критерии системной красной волчанки (СКВ). В связи со схожестью клинической картины, течения и тактики ведения «первичного» изолированного АФС (ПАФС) и вторичного АФС на фоне СКВ принято решение не разделять их [1, 2], хотя условное разделение остается.

Основным методом лечения АФС является длительная, иногда пожизненная, антикоагулянтная терапия, при которой стандартом вторичной профилактики тромбозов при АФС считаются антагонисты витамина К (АВК). Их назначение сопряжено с рядом проблем: медленное начало действия, узкое терапевтическое окно, лекарственные и пищевые взаимодействия, необходимость регулярного контроля эффективности и безопасности по международному нормализованному отношению (МНО), сложность подбора МНО из-за полиморфизма генов цитохрома P450 и эпоксидредуктазы витамина К [3].

Прямые оральные антикоагулянты – ПОАК (дабигатрана этексилат – ДЭ, – ривароксабан, аписабан и эдоксабан), несмотря на преимущества, не стали полноценной альтернативой АВК [4, 5]. Противопоказанием для назначения ПОАК при АФС являются артериальные тромбозы, тройная позитивность по аФЛ, асептический эндокардит Либмана–Сакса с исходом в порок сердца или протезированные клапаны сердца [6].

До настоящего времени тактика ведения больных АФС с неэффективностью и/или непереносимостью АВК и ПОАК остается спорной, и одной из предложенных стратегий терапии стало назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на длительный период.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности длительного лечения НМГ у пациентов с АФС.

Материал и методы. В исследование включено 15 больных (13 женщин и 2 мужчин) с АФС. У 2 из них был ПАФС, у 12 – СКВ+АФС и у 1 – СКВ, АФС и псориатический артрит (ПсА). Средний возраст больных составил 44 ± 12 лет, медиана длительности ревматического заболевания (РЗ) – 12 [6; 18] лет. Для верификации диагноза АФС применялись международные классификационные критерии 2006 г. [7]. Для установления диагноза СКВ использовались критерии ACR/SLICC (American College of Rheumatology / Systemic

Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [8]. ПсА верифицирован в соответствии с международными классификационными критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. [9].

Критерии включения: достоверность диагноза АФС и применение НМГ в течении 6 мес и более.

Критерии исключения – беременность и некомплаентность пациентов.

Все пациенты наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А.Насоновой). У пациентов были проанализированы клинические, инструментальные и лабораторные данные, критериальные и некритериальные признаки АФС (табл. 1). Исследованы мутации клинически значимых генов системы гемостаза (генов II и V факторов свертывания крови), полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора активатора плазминогена I-го типа, фибриногена, тромбоспондина 4, а также генов ферментов, отвечающих за метаболизм варфарина (генов цитохрома P450 – CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и гена эпоксидредуктазы витамина К – VKORC 1). Риск рецидива тромбоза оценивался по шкале Caprini [10], риск геморрагических осложнений – по шкале HAS-BLED [11].

Анализ терапии антикоагулянтами включал предыдущие антикоагулянтные препараты, показания для перехода на НМГ и длительность лечения НМГ. Для оценки безопасности продолжительного применения НМГ регистрировались признаки кровотечения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), остеопороз, повышение уровня печеночных аминотрансфераз. Кровотечение считалось серьезным, если оно приводило к госпитализации, снижению содержания гемоглобина не менее чем на 20 г/л и/или происходило в критической зоне (внутричерепное, внутриспинальное, перикардальное или забрюшинное). Уменьшение количества тромбоцитов после начала терапии НМГ расценивалось как ГИТ, а через определенное время на фоне терапии НМГ – как отсроченная ГИТ [12].

Лабораторная оценка эффективности и безопасности терапии проводилась по уровню анти-Ха-активности плазмы (анти-Ха), клиническим анализам крови, мочи, коагулограмме, биохимическому анализу крови регулярно 1 раз в месяц и по тесту тромбодинамики при нежелательных явлениях (НЯ). Денситометрия шейки бедра и поясничного отдела позвоночника и исследование уровня витамина D выполнялись до начала терапии и в дальнейшем 1 раз в год.

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=15)
Table 1. Characteristics of patients (n=15)

Признак	Значение
ПАФС	2 (13)
СКВ+АФС	12 (80)
СКВ+АФС+ПсА	1 (7)
Пол: женщины/мужчины	13 (87)/ 2 (13)
Возраст, годы, М±SD	44±12
Длительность РЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [6; 18]
Тромбозы, в том числе:	14 (93)
артериальные	3 (20)
венозные	2 (13)
сочетанные	9 (60)
Артериальные тромбозы:	
ОНМК	9 (60)
ПНМК	3 (20)
ИМ	0
тромбозы артерий нижних конечностей	4 (27)
Поражение сосудов по типу ОТ	6 (40)
Периферические некрозы и гангрена пальцев кистей и стоп	5 (33)
Хронические трофические язвы голеней	6 (40)
Венозные тромбозы:	
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	11 (73)
ТЭЛА	3 (20)
другие локализации	3 (20)
СПП	8/11 (73)
Некритериальные проявления АФС:	
асептический некроз костей	1 (7)
тромбоцитопения	0
мигреноподобная головная боль	3 (20)
ливедо	15 (100)
остаточные явления асептического эндокардита Либмана—Сакса	2 (13)
Высокопозитивные (>80 GPL) уровни одновременно IgG-аКЛ и IgG-аβ ₂ ГП ₁	3 (20)
Тройная позитивность в анамнезе (до назначения АК)	9 (60)
Клинически значимые тромбофилии (мутации Лейдена и в гене протромбина)	4 (27)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; ОТ – облитерирующий тромбангиит; ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий; СПП – синдром потери плода (в числителе – число эпизодов СПП на фоне болезни, в знаменателе – число беременностей на фоне болезни); аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ₂ГП₁ – антитела к 2-гликопротеину 1; АК – антикоагулянты.

диана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты. До включения в исследование тромботические осложнения различной локализации регистрировались у 14 из 15 пациентов (см. табл. 1). У 1 пациентки тромбозов не было, диагноз АФС был верифицирован на основании развития эклампсии в родах (с гибелью новорожденного на 5-е сутки после родов) в сочетании с высокой тройной позитивностью по аФЛ.

У 3 (20%) больных с некомплаентностью, трофическими язвами голеней и хронической болезнью почек со снижением азотовыделительной функции в исходе тромботической микроангиопатии почек терапия НМГ была начата в стационаре и продолжена амбулаторно. 12 (80%) пациентам в качестве вторичной профилактики тромбоза был назначен варфарин, у 4 (33%) из них развился рецидив тромбоза на фоне терапевтического интервала МНО и у 3 (25%) – рецидивирующие менометроррагии. У остальных 5 больных отмечались сложности с достижением терапевтического уровня МНО и некомплаентность (2 пациента отказались принимать варфарин).

Из 12 больных, получавших варфарин, 6 сразу были переведены на НМГ, остальным 6 был назначен ДЭ (300 мг/сут, медиана длительности терапии – 15 [12; 18] мес). У 4 из этих 6 больных отмечен рецидив тромбоза (у 2 – ОНМК, у 1 – периферический некроз пальца стопы, у 1 – трофическая язва голени), у 1 – повышение уровня печеночных аминотрансфераз. У 1 пациента с ПАФС, принимавшего ДЭ, развилась токсическая нефропатия на фоне терапии циклоспорином А, который был назначен после трансплантации печени, и ДЭ был заменен на эноксапарин в связи с прогрессирующим снижением азотовыделительной функции почек.

Таким образом, у 3 из 6 больных, получавших ДЭ, он был заменен на НМГ: у 1 пациента с ПАФС и токсической нефропатией, у 1 больного с СКВ+АФС и поражением сосудов по

Статистический анализ данных. Применялись методы описательной статистики. Статистическая значимость показателей была определена с вероятностью ложноположительных результатов $p < 0,05$. При описании центральных моментов количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, использовались среднее значение (М) и среднеквадратичное отклонение (SD), при описании признаков, не имеющих нормального распределения, – ме-

типу ОТ с множественной гангреней дистальных фаланг пальцев стоп и у 1 пациентки с СКВ+АФС с ОНМК и ОТ. Остальным 3 больным был назначен ривароксабан (20 мг/сут, медиана длительности терапии – 6 [2; 12] мес). У 2 из них на фоне этой терапии возник рецидив тромбоза и у 1 больной – рецидивирующие менометроррагии. В дальнейшем всем пациентам проводилось лечение НМГ. Пациент с трансплантацией печени отказался от длительной терапии

Таблица 2. Фармакотерапия АФС (n=15)
Table 2. Pharmacotherapy of APS (n=15)

Показатель	Значение
НМГ: надропарин, эноксапарин	10 (67) 5 (33)
Доза, мл/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]: надропарин эноксапарин	0,9 [0,6; 1,2] 0,8 [0,8; 0,8]
Длительность терапии НМГ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [1; 10]
Достижение терапевтического интервала анти-Ха	13 (87)
Исход терапии НМГ: полное клиническое улучшение частичное клиническое улучшение отсутствие клинического улучшения рецидив тромбоза на фоне лечения НЯ	13 (87) 1 (7) 0 1 (7) 0
Низкая комплаентность (отказ от инъекций НМГ)	1/15 (7)
НЯ на фоне предшествующей терапии таблетированными антикоагулянтами (варфарин): рецидив тромбоза при терапевтическом интервале МНО кровотечения другие	7/12 (40) 4/12 (33) 3/12 (25)
Сложности подбора МНО / некомплаентность больного	5/12 (42)
Длительный прием НМГ по желанию пациента	2 (13)
НЯ на фоне терапии ПОАК: рецидив тромбоза кровотечение тромбоз в сочетании с кровотечением тромбоз в сочетании с повышением уровня печеночных аминотрансфераз	3 (50) 1 (16,6) 1 (16,6) 1 (16,6)
Неэффективность/непереносимость ПОАК в целом	12/12 (100)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.

инъекционным эноксапарином, был переведен на аписабан и скончался от геморрагического инсульта.

Из 15 больных 10 (67%) получали надропарин подкожно в живот (медиана дозы – 0,9 [0,6; 1,2] мл/сут), еще 5 (33%) – эноксапарин (медиана дозы – 0,8 [0,8; 0,8] мл /сут; табл. 2). Длительность терапии составляла от 6 мес до 20 лет (медиана – 4 [1; 10] года).

Основными показаниями для длительного назначения НМГ были неэффективность и непереносимость пероральных антикоагулянтов (n=12) и поражение сосудов по типу ОТ с развитием хронической артериальной недостаточности, язв и некрозов пальцев стоп (n=6). На фоне терапии НМГ у 13 (87%) из 15 пациентов отмечалось клиническое улучшение: зажили язвы и некрозы, уменьшилась стадия артериальной недостаточности, по данным УЗИ зарегистрирована реканализация тромбов венозного русла.

За весь период лечения НМГ ни у одного пациента не было геморрагических осложнений, повышения уровня печеночных аминотрансфераз и тромбоцитопении. Остеопороз имелся у 3 больных СКВ+АФС. Это были женщины в менопаузе, получавшие глюкокортикоиды по поводу СКВ, у которых остеопороз диагностирован до назначения НМГ.

Терапевтического интервала анти-Ха достигли 13 (87%) из 15 больных. Рецидив тромбоза отмечался только у 1 больной

СКВ+АФС, которая также достигла терапевтического интервала анти-Ха. Особенностью данного случая являются множественные показания к назначению НМГ: развитие рецидивирующих одновременно артериальных и венозных тромбозов различной локализации, поражение сосудов по типу ОТ, множественная гангрена дистальных фаланг пальцев стоп, перенесенный эндокардит Либмана–Сакса с формированием митральной недостаточности 3-й степени, тройная позитивность по аФЛ, рецидивы тромбозов на фоне применения ДЭ и варфарина при целевых значениях МНО. На фоне лечения надропарин 1,2 мл/сут при уровне анти-Ха 0,4 МЕ/мл (норма – 0,1–1,5 МЕ/мл) у этой больной развился тромбоз глубоких вен правой голени, а затем – острый коронарный синдром. Несмотря на достижение терапевтического интервала анти-Ха по данным теста тромбодинамики отмечалась выраженная гиперкоагуляция, которая характеризовалась повышением скорости роста сгустка до 40 мкм/мин (норма – 20–29 мкм/мин) и размера сгустка до 1365 мкм (норма – 800–1200 мкм), время появления спонтанных сгустков составило 18 мин (в норме сгустки отсутствуют). Показатели нормализовались при повышении дозы надропарина с 0,6 мл (5700 анти-Ха) 2 раза в сутки до 1 мл (9500 анти-Ха) 2 раза в сутки. После коррекции терапии по данным теста тромбодинамики у больной регистрировалась гипокоагуляция, уровень анти-Ха – 1,9 МЕ/мл

(выше нормы). НЯ, в том числе геморрагических, не отмечалось, пациентка продолжает лечение.

Двое пациентов не достигли терапевтического интервала анти-Ха. У одной больной СКВ+АФС низкий уровень анти-Ха был обусловлен поддерживающей профилактической дозой эноксапарина 0,4 мл/сут. У другой пациентки с ПАФС снижение анти-Ха было связано с множественными локальными НЯ и аккумуляцией препарата в подкожной жировой клетчатке (ПЖК). Пациентка использовала эноксапарин в ампулах, самостоятельно набирала препарат в шприц объемом 2,0 мл и делала подкожные инъекции, в результате чего развивались болезненные плотные инфильтраты ПЖК передней брюшной стенки, и, несмотря на высокую терапевтическую дозу эноксапарина (0,8 мл 2 раза в сутки), уровень анти-Ха был ниже нормы (аккумуляция препарата в ПЖК?). После замены эноксапарина в ампулах на эноксапарин в шприцах-ручках по 0,4 мл 2 раза в сутки был достигнут терапевтический уровень анти-Ха. Новые инфильтраты не образовывались. Тромбозы не рецидивировали. Эпизод не был расценен как НЯ, связанное с НМГ, так как подкожные инфильтраты купировались после замены лекарственной формы одного и того же препарата.

Асептический некроз головки бедра был диагностирован у 1 больной СКВ+АФС (см. табл. 1) уже в ходе терапии надрупарином и ассоциировался с высокой кумулятивной дозой глюкокортикоидов. Надрупарин не замедлял прогрессирования остеонекроза. Было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, состояние больной удовлетворительное.

Обсуждение. Данное проспективное исследование эффективности и безопасности длительного применения НМГ у больных АФС показало, что продолжительная терапия НМГ может быть альтернативой варфарину и ПОАК у больных СКВ с АФС в случаях рецидива тромбоза и трудности достижения целевого МНО на фоне применения АВК. Основными показаниями для долговременного назначения НМГ были неэффективность и непереносимость пероральных антикоагулянтов (n=12, 80%), некомплаентность больных (n=9, 60%) и поражение сосудов по типу ОТ с развитием хронической артериальной недостаточности, язв и некрозов пальцев стоп (n=6, 40%).

Случай рецидива тромбоза на фоне лечения НМГ подтверждает выдвинутую нами ранее гипотезу о необходимости поддержания более высокого уровня анти-Ха у пациентов с остаточными явлениями эндокардита Либмана–Сакса и поражением сосудов по типу ОТ при тройной аФЛ-позитивности [13].

Основной метод лечения больных АФС с рецидивирующими тромбозами – длительный, практически пожизненный прием пероральных антикоагулянтов, стандартом которых являются АВК. И хотя эффективность этих препаратов для профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) доказана, в ряде случаев тромбозы рецидивируют на фоне, казалось бы, достигнутой терапевтической гипокоагуляции по уровню МНО.

В настоящее время нет единого мнения об оптимальном ведении больных АФС с рецидивирующими тромботическими осложнениями, несмотря на достижение гипокоагуляции при МНО от 2 до 3 при использовании АВК, и было предложено несколько стратегий лечения. Один из вариантов – увеличение терапевтического диапазона МНО >3,0 [14].

Другие стратегии лечения включают добавление к варфарину ацетилсалициловой кислоты [15], назначение других антиагрегантов, например клопидогрела [16].

Наконец, длительное лечение терапевтическими дозами НМГ представляет собой альтернативу для пациентов с плохим ответом на пероральные антикоагулянты или противопоказаниями к такой терапии [17].

Согласно Российским клиническим рекомендациям и Международным рекомендациям по лечению и профилактике ВТЭО, терапия острого или впервые выявленного тромбоза любой этиологии предполагает парентеральное назначение нефракционированного гепарина (НФГ), НМГ или фондапаринукса в течение не менее 5 первых дней [14]. Тромбозы – не единственное показание для применения НМГ. Пациентам с СКВ и АФС в отсутствие острого тромбоза НМГ или фондапаринукс могут быть назначены в таких клинических ситуациях, как гломерулонефрит, трофические язвы, беременность, поражение сосудов по типу ОТ, проведение больших ортопедических операций [13].

С появлением НМГ гепарин стал менее предпочтителен из-за множества НЯ (высокий риск кровотечения, остеопороз, ГИТ, алопеция, повышение уровня печеночных аминотрансфераз, подавление синтеза альдостерона, в основном у беременных) и необходимости частого лабораторного мониторинга.

НМГ превосходят НФГ по фармакокинетическим свойствам и имеют значительно лучшее соотношение риск/польза. К преимуществам НМГ относятся отсутствие связывания с циркулирующими и клеточными белками, более предсказуемый дозозависимый эффект, возможность лабораторного контроля по уровню анти-Ха. Из-за более длительного биологического периода полувыведения эффективным является введение НМГ 1 или 2 раза в сутки. Не существует специфических показаний для назначения конкретного антикоагулянта.

Профиль безопасности НМГ позволяет использовать их амбулаторно [18], однако пациенты должны быть готовы самостоятельно вводить препарат подкожно. В амбулаторных условиях НМГ обычно назначают на короткое время, например после госпитализации, в качестве переходного звена к пероральным антикоагулянтам.

Существует множество исследований применения НМГ у беременных с СКВ и/или АФС в течение 9 мес гестации, однако данные о безопасности и эффективности длительного лечения НМГ у небеременных женщин с СКВ и/или АФС крайне скудны.

Эффективность и безопасность продолжительного назначения ингибиторов Ха-фактора ранее были оценены в конкретных группах пациентов с высоким риском одновременно тромбоза и кровотечения [19–21]. При онкологических заболеваниях отмечается более высокая частота кровотечений и рецидивов ВТЭО, и НМГ по сравнению с варфарином зарекомендовали себя как более эффективные и безопасные антикоагулянты для лечения и профилактики рак-ассоциированного тромбоза [19]. Подобные результаты были получены и у пациентов с нестабильной стенокардией [20]. С. J. Glueck и соавт. [21] отметили, что многолетняя (4–16 лет) терапия эноксапарином останавливает прогрессирование асептического некроза головки бедренной кости, ассоциированного с наследственной тромбофилией, за все время наблюдения тромботические и геморрагические НЯ не возникали. Все

описанные выше клинические ситуации (рак-ассоциированный тромбоз, нестабильная стенокардия, асептический некроз кости) могут наблюдаться при СКВ и АФС.

Исследования последних лет показали преимущества НМГ при АФС не только как антикоагулянтов, но и как патогенетически обоснованных препаратов.

М. Frank и соавт. [22] описали новый механизм действия надропарина при АФС, дополняющий его прямое влияние на коагуляционный каскад. Одной из причин гиперкоагуляции при АФС является снижение адгезии клеточных мембран вследствие усиленной микровезикуляции. IgG-а β 2ГП1 значительно снижали β 2ГП1-индуцированную адгезию, что свидетельствует о прямой роли а β 2ГП1 в усилении микровезикуляции клеточных мембран при АФС. Терапевтическая концентрация надропарина полностью восстанавливала β 2ГП1-индуцированную адгезию в присутствии а β 2ГП1. Восстановление адгезии между отрицательно заряженными мембранами мононуклеаров в присутствии надропарина может уменьшить образование микровезикул и, таким образом, способствовать повышению эффективности терапии НМГ при АФС [22].

Имеются единичные описания случаев длительного применения НМГ у больных СКВ и АФС. R.L. Vick и J. Rice [23] наблюдали 23 больных АФС, получавших дельтапарин. Длительность терапии составляла 309 дней (10,2 мес). Рецидив тромбоза возник только у 1 больного с комбинированной тромбофилией (АФС + 2 гетерозиготные мутации в генах II и V факторов свертывания крови одновременно). В целом были зафиксированы незначительные обратимые НЯ (эозинофилия, повышение уровня печеночных аминотрансфераз и мочевины легкой степени тяжести).

J.A. Vargas-Hitos и соавт. [19] ретроспективно проанализировали 23 клинических случая достоверного АФС (в 11 из них АФС сочетался с СКВ) на фоне многолетнего применения НМГ. Показанием к назначению НМГ были необходимость долгосрочной вторичной профилактики тромбоза, непереносимость и/или неэффективность терапии варфарином. Средняя продолжительность лечения НМГ – 36 мес. Большинство пациентов получали эноксапарин (n=16, 69%) и были переведены на НМГ с варфарина в основном из-за тромбоза, несмотря на достижение терапевтического интервала

МНО (n=9, 39%). Ни у одного из больных не зафиксировано рецидивов тромбозов и кровотечений. Полное клиническое улучшение отмечалось в 39% (n=9) случаях, частичный эффект – в 48% (n=11), у 13% (n=3) больных положительной динамики не наблюдалось. Остеопороз был зарегистрирован у 23% пациентов, получавших глюкокортикоиды. Авторы пришли к заключению, что долгосрочная терапия НМГ может быть безопасной и эффективной альтернативой варфарину у больных АФС.

O. Gordon и соавт. [24] представили случай неонатального АФС у 9-дневного мальчика, которому был назначен надропарин по поводу тромбоза глубоких вен бедра. Терапия продолжилась 14 мес, отмечена полная реканализация, рецидивы и НЯ отсутствовали.

Интересно наблюдение V.W. Varon и J.M. Varon [25]. Двум пациентам с быстро прогрессирующей симметричной критической ишемией обеих нижних конечностей в результате микроангиопатического АФС была назначена комплексная терапия, включавшая плазмаферез, высокие дозы глюкокортикоидов, фондапаринукс в сочетании с аспирином и мофетила микофеналат. Терапия фондапаринуксом продолжалась 4 года. У обоих пациентов наблюдалась значительная положительная динамика, за все время наблюдения не отмечалось ни одного эпизода тромбоза и кровотечения.

За последние несколько лет знания о патогенезе тромбозов при различных заболеваниях значительно расширились. Одновременно продолжают улучшаться качество и эффективность доступных антитромботических препаратов, а также методов лабораторного контроля терапии. Несмотря на наличие таких стандартных методов, как контроль МНО и анти-Ха, использование глобальных тестов исследования системы гемостаза может занять свою нишу у отдельных пациентов с СКВ и/или АФС. Целесообразен контроль эффективности и безопасности терапии НМГ с помощью одновременного проведения мониторинга анти-Ха и теста тромбодинамики, что соответствует современным представлениям о персонализированном лечении [26].

Заключение. Результаты нашего наблюдения за 15 пациентами с рецидивирующими тромбозами позволяют констатировать, что у больных АФС долгосрочная терапия НМГ может быть безопасной и эффективной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Chel'dieva FA, Nurbaeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, mechanism of development, therapy issues. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(4):4-21. (In Russ.)].
2. Erton ZB, Erkan D. Treatment advances in antiphospholipid syndrome: 2022 update. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Aug;65:102212. doi: 10.1016/j.coph.2022.102212. Epub 2022 May 27.
3. Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ, Патрушева НЛ и др. Влияние полиморфизма цитохрома P450 на эффективность и безопасность терапии варфарином у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(4):63-69. [Kondrat'eva LV, Reshetnyak TM, Patrusheva NL, et al. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the efficacy and safety of warfarin therapy in patients with antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;44(4):63-69. (In Russ.)].
4. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219-226. [Satybalдыеva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):219-226. (In Russ.)].
5. Решетняк ТМ, Нурбаева КС. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):708–715. [Reshetnyak TM, Nurbaeva KS. Direct oral anticoagulants for antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(6):708–715. (In Russ.)].
6. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(6):1028–39. doi: 10.1111/jth.14017.
7. 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*. 2018 Jun;16(6):1028-1039. doi: 10.1111/jth.14017. Epub 2018 May 13.
8. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86.

- doi: 10.1002/art.34473.
9. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
10. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:10760-29619838052. doi: 10.1177/1076029619838052.
11. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user friendly score (HAS BLED) to assess 1 year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18.
12. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360-3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
13. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Сатыбалдыева МА и др. Эффективность и переносимость селективных и неселективных ингибиторов Ха-фактора при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке: уровень анти-Ха-активности. *Терапевтический архив.* 2019; 91(5):19-25. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Satybalдыеva MA, et al. Efficacy and tolerability of selective and non-selective Xa-factor inhibitors in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: the level of anti-Xa-activity. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(5):19-25. (In Russ.)].
14. Кириенко АИ, Панченко ЕП, Андрияшкин ВВ. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. Москва: Планида; 2012. [Kirienco AI, Panchenko EP, Andriyashkin VV. *Venoznyi tromboz v praktike terapevta i khirurga* [Venous thrombosis in the practice of a therapist and surgeon]. Moscow: Planida; 2012].
15. Кондратьева ЛВ, Патрушева НЛ, Патрушев ЛИ и др. Рецидивы тромбозов и геморрагических осложнений у больных с антифосфолипидным синдромом на фоне терапии варфарином и аспирином. *Терапевтический архив.* 2010;82(5):33-39. [Kondrat'eva LV, Patrusheva NL, Patrushev LI, et al. Relapses of thrombosis and hemorrhagic complications in patients with antiphospholipid syndrome during therapy with warfarin and aspirin. *Terapevticheskii arkhiv.* 2010;82(5):33-39. (In Russ.)].
16. Решетняк ТМ. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2016; (1):11-20. [Reshetnyak TM. Treatment of antiphospholipid syndrome: modern standards. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016;(1):11-20. (In Russ.)].
17. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ. Низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс в терапии антифосфолипидного синдрома: лабораторный контроль и применение. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2017;(3):12-21. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Nasonov EL. Low molecular weight heparins and fondaparinux in the treatment of antiphospholipid syndrome: laboratory control and application. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2017;(3):12-21. (In Russ.)].
18. Grau E, Tenias JM, Real E, et al. Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: Long-term incidence of recurrent venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2001 May;67(1):10-4. doi: 10.1002/ajh.1069.
19. Vargas-Hitos JA, Ateka-Barrutia O, Sangre S, et al. Efficacy and safety of long-term low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1652-4. doi: 10.1136/ard.2011.150268. Epub 2011 May 30.
20. Swahn E, Wallentin L. Low-molecular-weight heparin (Fragmin) during instability in coronary artery disease (FRISC). FRISC Study Group. *Am J Cardiol.* 1997 Sep 4;80(5A):25E-29E. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00486-4.
21. Glueck CJ, Freiberg RA, Wissman R, et al. Long term anticoagulation (4-16 years) stops progression of idiopathic hip osteonecrosis associated with familial thrombophilia. *Adv Orthop.* 2015;2015:138382. doi: 10.1155/2015/138382. Epub 2015 Jan 29.
22. Frank M, Sodin-Semrl S, Rozman B, et al. Effects of low-molecular-weight heparin on adhesion and vesiculation of phospholipid membranes: a possible mechanism for the treatment of hypercoagulability in antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep; 1173:874-86. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04745.x.
23. Bick RL, Rice J. Long-term outpatient dalteparin (fragmin) therapy for arterial and venous thrombosis: efficacy and safety – a preliminary report. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1999 Oct;5 Suppl 1:S67-71. doi: 10.1177/10760296990050s112.
24. Gordon O, Almagor Y, Fridler D, et al. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):241-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.003.
25. Baron BW, Baron JM. Four-year follow-up of two patients on maintenance therapy with fondaparinux and mycophenolate mofetil for microthrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2019 Jul;28(8):1003-1006. doi: 10.1177/0961203319851863. Epub 2019 May 24.
26. Середавкина НВ, Чельдиева ФА, Лиля АМ, Решетняк ТМ. Протромботическое состояние при ревматоидном артрите. *Здравоохранение Таджикистана.* 2022; (4):82-91. [Seredavkina NV, Chel'dieva FA, Lila AM, Reshetnyak TM. Prothrombotic condition in rheumatoid arthritis. *Zdravookhranenie Tadzhikistana.* 2022;(4):82-91. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2023/21.08.2023/25.08.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы №122040400024-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of basic scientific topic №122040400024-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Середавкина Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>