

Эффективность и переносимость селективных и неселективных ингибиторов Ха-фактора при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке: уровень анти-Ха-активности

Н.В. Середавкина¹, Т.М. Решетняк^{1,2}, М.А. Сатыбалдыева¹, Л.Н. Кашникова¹, Т.А. Темникова¹, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», лаборатория сосудистой ревматологии, клинко-диагностическое лабораторное отделение, Москва, Россия;

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

Резюме

Цель исследования – оценить анти-Ха-активность (аХа) селективных и неселективных ингибиторов Ха-фактора у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС) в зависимости от клинических проявлений и лабораторных показателей.

Материалы и методы. У больных СКВ и АФС, длительно получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) и селективные ингибиторы Ха фондапаринукс и ривароксабан, ретроспективно проанализированы данные клинических и лабораторных исследований. В исследование включено 70 пациентов в возрасте 39 [31; 43] лет, из них 15/70 (21%) пациентов с СКВ, 10/70 (14%) – с АФС и 45/70 (65%) – с СКВ+АФС. Больные получали антикоагулянты: 29 пациентов – надропарин (98,3 [67,8; 129,5] МЕ/кг/сут), 29 пациентов – фондапаринукс (5 [5; 7,5] мг/сут), 3 больных – эноксапарин (1,2 [0,8; 1,5] мг/сут) и 9 пациентов – ривароксабан (20 мг/сут). Все пациенты подписали информированное согласие.

Результаты. Терапевтический интервал аХа 0,1–1,5 МЕ/мл зарегистрирован у 43/70 (61%) больных. Низкая аХа выявлена у 14/70 (20%) больных, высокая аХа – у 13/70 (19%). Пациентам с низкой аХа проводилась коррекция дозы антикоагулянта. Массивных кровотечений и рецидивов тромбозов в исследовании не зарегистрировано. Превышение терапевтического интервала аХа более часто встречалось на фоне фондапаринукса (31%), чем на фоне надропарина (7%) и ривароксабана (23%), $p=0,02$. На фоне эноксапарина аХа была в пределах нормы. В отсутствие кровотечения у больных СКВ и АФС, получавших антикоагулянты в стандартной терапевтической дозе, на повышение аХа оказывали влияние следующие факторы: порок сердца с формированием митральной недостаточности III степени в исходе асептического эндокардита Либмана–Сакса (отношение шансов – ОШ 9,02, 95% доверительный интервал – ДИ [1,53; 53,12], $p=0,015$), поражение артерий по типу облитерирующего эндартериита (ОЭ) с артериальной недостаточностью (ОШ 6,86, 95% ДИ [1,25; 37,71], $p=0,027$), а также позитивность по всем трем серологическим маркерам АФС (ОШ 4,93, 95% ДИ [1,11; 21,99], $p=0,036$). Согласно полученной логистической регрессионной модели риск повышения аХа можно спрогнозировать по следующей формуле: $Z = -3,98 + 2,2 \times \text{Порок} (\Delta a-1/\text{нет}-0) + 1,9 \times \text{ОЭ} (\Delta a-1/\text{нет}-0) + 1,6 \times \text{Triple-позитивность} (\Delta a-1/\text{нет}-0)$. Значение классификационной функции $Z=0,39$ определяет группу пациентов с повышенным аХа. Соответственно значение $Z>0,39$ указывает на повышение аХа в отсутствие кровотечения, при этом чувствительность составляет 77%, специфичность – 86%, положительная прогностическая точность – 84,3%.

Заключение. На повышение аХа у больных АФС и СКВ влияли следующие клинические и иммунологические проявления: поражение сосудов по типу ОЭ, перенесенный асептический эндокардит Либмана–Сакса с формированием высокой степени митральной недостаточности, наличие всех трех маркеров АФС, что не требует коррекции дозы НМГ и фондапаринукса. Напротив, уменьшение дозы антикоагулянта может вызвать ухудшение клинической симптоматики. Терапевтическое окно аХа у таких пациентов должно быть расширено.

Ключевые слова: анти-Ха-активность, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром.

Для цитирования: Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Сатыбалдыева М.А. 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. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000235

Effectiveness and safety of selective and non-selective factor Xa inhibitors in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: anti-Xa-activity range

N.V. Seredavkina¹, T.M. Reshetnyak^{1,2}, M.A. Satybaldyeva¹, L.N. Kashnikova¹, T.A. Temnikova¹, E.L. Nasonov¹

¹V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, laboratory of vascular rheumatology, clinical-diagnostic laboratory department, Moscow, Russia;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The aim of the study was to evaluate the anti-Xa-activity (aXa) of selective and non-selective factor Xa inhibitors in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS) patients according to clinical implications and laboratory parameters.

Materials and methods. Clinical and laboratory data were analyzed retrospectively in SLE and APS patients who protractedly received low weight molecular heparins (LWMH) and selective factor Xa inhibitors fondaparinux and rivaroxaban. The study included 70 patients in the middle age 39 [31; 43] years: 15/70 (21%) – with SLE, 10/70 (14%) – with APS and 45/70 (65%) – with SLE and APS (SLE+APS). All the patients received anticoagulants: 29 patients – nadroparin (98.3 [67.8; 129.5] IU/kg/day), 29 patients – fondaparinux (5 [5; 7.5] mg/day), 3 patients – enoxaparin (1.2 [0.8; 1.5] mg/day) and 9 patients – rivaroxaban (20 mg/day). All the patients signed informed consents.

Results. aXa therapeutic range of 0.1–1.5 IU/ml was found in 43/70 (61%) patients, low aXa – in 14/70 (20%) and high aXa – in 13/70 (19%) patients. Patients with low aXa underwent anticoagulant dose correction. There were not any major bleedings and thrombosis relapses in the study. Increased aXa was more common in patients, who took fondaparinux (31%), than in those, who took nadroparin (7%) and rivaroxaban (23%), $p=0.02$. Patients with enoxaparin had normal aXa range. In the absence of bleeding in SLE and APS patients, received

anticoagulants in standardized therapeutic dose, the next factors influenced the aXa range excess: valvular heart disease (VHD) with the 3rd stage of mitral valve insufficiency as a result of aseptic Libman–Sacks endocarditis (odds ratio – OR 9.02, 95% confidential interval – CI [1.53; 53.12], $p=0.015$), peripheral artery disease in analogy with arteritis obliterans (AO) (OR 6.86, 95% CI [1.25; 37.71], $p=0.027$), and also triple-positivity of all types of antiphospholipid antibodies (OR 4.93, 95% CI [1.11; 21.99], $p=0.036$). According to found logistic regression model, aXa range excess risk can be prognosticated by the next formula: $Z = -3.98 + 2.2 \times \text{VHD (yes-1/no-0)} + 1.9 \times \text{AO (yes-1/no-0)} + 1.6 \times \text{Triple-positivity (yes-1/no-0)}$. Classified function value $Z=0.39$ defines the patients group with aXa range excess. Thus the value $Z>0.39$ indicates aXa range excess in the absence of bleeding, herewith sensibility is of 77% and specificity is 86%, positive prognostic value is 84.3%.

Conclusion. In SLE and APS patients the next clinical and immunologic manifestations influenced the aXa therapeutic range excess: peripheral artery disease in analogy with AO, earlier aseptic Libman–Sacks endocarditis with the 3rd stage of mitral valve insufficiency and triple-positivity of all types of antiphospholipid antibodies, that does not need LWMH and fondaparinux dose correction. In contrast, anticoagulant dose reduction can cause clinical symptoms progression. Therapeutic aXa range in such patients should be extended.

Keywords: anti-Xa-activity, low weight molecular heparins, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome.

For citation: Seredavkina N.V., Reshetnyak T.M., Satybaldyeva M.A., et al. Effectiveness and safety of selective and non-selective factor Xa inhibitors in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: anti-Xa-activity range. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (5): 19–25. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000235

аКЛ – антитела к кардиолипину
аβ2ГП1 – антитела к бета-2-гликопротеину 1
аФЛ – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
аХА – анти-Ха-активность
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВА – волчаночный антикоагулянт
ВТЭО – венозный тромбоземболизм
ГИТ – гепарининдуцированная тромбоцитопения
ДИ – доверительный интервал

КТ – компьютерная томография
МАЭП – микроангиоэнцефалопатия
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НПОАК – новые пероральные антикоагулянты
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ОЭ – облитерирующий эндартериит
СКВ – системная красная волчанка
Ig – иммуноглобулин

Лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) – это пожизненная первичная и вторичная профилактика тромбозов [1]. Согласно Российским клиническим рекомендациям и Международным рекомендациям по лечению и профилактике венозного тромбоземболизма (ВТЭО), терапия острой фазы тромбоза любой этиологии включает парентеральное назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса в течение первых 5–10 дней с дальнейшим переходом на пероральные антикоагулянты [2, 3]. С появлением НМГ нефракционированный гепарин стал менее предпочтителен из-за множества нежелательных эффектов и частого лабораторного мониторинга. Подобная тактика направлена на быстрое прерывание продукции тромбина и образования фибриновых сгустков, что в свою очередь уменьшает симптомы ВТЭО и предотвращает расширение тромба и эмболизацию.

Кроме тромбоза у больных системной красной волчанкой (СКВ) и АФС существуют другие показания к профилактике ВТЭО и назначению НМГ или фондапаринукса. К ним относятся резистентность к таблетированным антикоагулянтам, тяжелая соматическая патология и полиорганное поражение с гиперкоагуляцией и длительной иммобилизацией, гломерулонефрит, беременность, ортопедические операции, трофические язвы, некрозы [4]. Антикоагулянтный эффект развивается преимущественно

(для НМГ) или эксклюзивно (для фондапаринукса) посредством ингибирования Ха-фактора, в связи с чем для контроля эффективности и безопасности терапии наиболее часто используют определение анти-Ха-активности (аХа) плазмы [5].

В связи с появлением новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК) появились попытки применения их при АФС [6, 7]. К НПОАК относятся прямые ингибиторы тромбина (IIa фактора свертывания крови) – ксимелагатран и дабигатрана этексилат (Pradaxa®) и прямые ингибиторы Ха-фактора свертывания крови – ривароксабан (Xarelto®), аликсабан (Eliquis) и эдоксабан (Lixiana®). Среди этих препаратов ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан и аликсабан) принимаются в фиксированной дозе и по рекомендациям фирм-изготовителей не требуют лабораторного контроля. В то же время имеются данные о кровотечениях на фоне их приема [8].

Не существует предпочтений для назначения конкретного антикоагулянта при СКВ и АФС. Расчет терапевтической дозы НМГ и фондапаринукса осуществляется по массе тела, однако, несмотря на это, у пациентов с ревматической патологией в ряде ситуаций может развиваться как тромбоз, так и кровотечение. Например, в присутствии волчаночного антикоагулянта, при поражении почек (при гломерулонефрите, АФС-нефропатии), беременности, полиорганном поражении необходим прием одновременно нескольких препаратов, в связи с чем больным АФС и СКВ показан регулярный контроль аХа.

Цель исследования: оценить уровень аХа селективных и неселективных ингибиторов Ха-фактора у больных СКВ и АФС в зависимости от клинических проявлений и лабораторных показателей.

Сведения об авторах:

Решетняк Татьяна Магомедалиевна – д.м.н., проф., в.н.с. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Сатыбалдыева Мария Азаматовна – м.н.с. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Кашникова Любовь Николаевна – к.б.н., руководитель клинико-диагностического лабораторного отд-ния ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Темникова Татьяна Александровна – врач клинико-диагностического лабораторного отд-ния ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д.м.н., проф., научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Контактная информация:

Середавкина Наталья Валерьевна – к.м.н., н.с. лаб. осудистой ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», тел.: 8(495)109-29-10, 8(916)509-49-06; e-mail: n_seredavkina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5781-2964

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты			p
	ПАФС	СКВ+АФС	СКВ	
Число пациентов, n (%)	10 (14)	45 (64)	15 (21)	<0,001
Женщины : Мужчины, n (%)	9 (90) : 1 (10)	30 (67) : 15 (33)	15 (100) : 0	<0,001
Возраст, лет, Ме [25%; 75%]	43,5 [40; 53]	39 [31; 43]	28 [26; 34]	0,036
Длительность болезни, лет Ме [25%; 75%]	10 [4; 15]	15 [10; 18]	17 [3; 18]	0,019
Длительность наблюдения, лет Ме [25%; 75%]	0,1 [0,1; 1,5]	2 [0,5; 7]	4 [0,1; 8]	Нд
Число пациентов с тромбозами, n (%)	8 (80)	44 (98)	2 (13)	<0,001
Артериальные	1 (10)	8 (18)	0	<0,001
Венозные	5 (50)	9 (20)	2 (13)	<0,001
Комбинированные	2 (20)	27 (60)	0	<0,001
Число пациентов с СПП, n (%)*	2/9 (22)	20/23 (87)	1/12 (8)	<0,001
Беременные на момент госпитализации, n (%)	1 (10)	1 (2)	2 (13)	Нд
Активность СКВ по SLEDAI, баллы, Ме [25%; 75%]		8 [4; 12]	12 [6; 15]	Нд
III степень, n (%)		17 (38)	8 (53)	Нд
II степень, n (%)		10 (22)	4 (26)	Нд
I степень, n (%)		18 (40)	3 (20)	Нд
Число пациентов с позитивными аФЛ (среднепозитивные и выше), n (%)	9 (90)	44 (98)	0	<0,001
Число пациентов с удлинением АЧТВ, n (%)	5 (50)	26 (58)	1 (7%)	<0,001
Число пациентов с позитивным ВА, n (%)	6 (60)	19 (42)	0	<0,001
Число Triple-позитивных по аФЛ пациентов, n (%)	8 (80)	23 (51)	0	<0,001
Число пациентов с тромбоцитопенией, n (%)	0	8 (18)	3 (20)	<0,001
Число пациентов с ОНМК, n (%)	4 (40)	30 (67)	3 (20)	Нд
Число пациентов с тромботической МАЭП, n (%)	5 (50)	31 (69)	0	<0,001
Число пациентов с трофическими язвами/некрозами, n (%)	5 (50)	9 (20)	5 (33)	Нд
Число пациентов с легочной артериальной гипертензией, n (%)	2 (20)	4 (9)	3 (20)	Нд
Число пациентов с поражением почек, n (%)	2 (20)	21 (47)	10 (67)	0,01
Число пациентов с гломерулонефритом, n (%)	0	5 (11)	10 (67)	<0,001
Число пациентов с АФС-нефропатией, n (%)	2 (20)	16 (36)	0	<0,001
Клиренс креатинина по СКД-EPI, мл/мин, Ме [25%; 75%]	86,5 [79; 115]	107 [90; 112]	108 [85; 119]	Нд

Примечание. Ме [25%; 75%] – медиана [интерквартильный размах], p – вероятность ложноположительных результатов, Нд – недостоверно, ПАФС – «первичный» изолированный антифосфолипидный синдром, Triple-позитивность по аФЛ – одновременное присутствие у больного всех трех серологических маркеров АФС. СПП – синдром потери плода.

*В числителе число эпизодов СПП на фоне болезни, в знаменателе – число беременностей на фоне болезни.

Материалы и методы

У больных СКВ и АФС, длительно получавших НМГ и селективные ингибиторы Ха-фактора фондапаринукс и ривароксабан, проспективно проанализированы данные клинических и лабораторных исследований.

В исследование включено 70 пациентов (54 женщины и 16 мужчин) в возрасте 39 [31; 43] лет, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с января 2014 по январь 2017 г.: 15/70 (21%) – с СКВ, 10/70 (14%) – с АФС и 45/70 (65%) – с СКВ+АФС. Основным критерий для включения пациентов в исследование – назначение и коррекция антикоагулянтной терапии. Все пациенты подписали информированное согласие.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Комплексное обследование включало электрокардиографию, эхокардиографию, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию головного мозга, ультразвуковую доплероскопию и КТ-ангиографию периферических сосудов (выполнялись по показаниям для верификации и уточнения локализации

тромбозов), клинические и биохимические анализы крови и мочи. Активность СКВ оценивалась по шкале SLEDAI 2K, клиренс креатинина – по формуле СКД-EPI [9, 10].

Антитела к кардиолипину (аКЛ) исследовали твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA), используя коммерческие наборы «Orgentec» (Германия). Верхняя граница нормы составляла 23 GPL для иммуноглобулина (Ig) G-аКЛ и 26 MPL для IgM-аКЛ. При интерпретации результатов использовали не абсолютные значения в GPL и MPL, а уровни позитивности для IgG-аКЛ: >80 GPL – высокопозитивный, 40–80 GPL – умеренно позитивный, 23–40 GPL – низкопозитивный, <23 GPL – негативный; для IgM-аКЛ: >45 MPL – высокопозитивный, 35–45 MPL – умеренно позитивный, 26–35 MPL – низкопозитивный, <26 MPL – негативный. Согласно международным критериям диагностическими считались высоко и умеренно позитивные результаты. По инструкции фирмы-изготовителя IgG и IgM антитела к бета-2-гликопротеину 1 (аβ2ГП1) определяли методом ELISA (ORG 521 аβ2ГП1 IgG/IgM). Исследование волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 с использованием скринингового (BA1) и подтверждающего (BA2) тестов с наборами фирмы «Dade Behring» (США).

Таблица 2. Уровень аХа у обследованных пациентов (n=70)

Интервал аХа	n (%)	Ме [25%; 75%], МЕ/мл
Низкий	14 (20)	0,34 [0,14; 0,4]
Терапевтический	43 (61)	1,12 [0,86; 1,39]
Высокий	13 (19)	1,7 [1,6; 1,99]

Измерение аХа проводили методом конкурентного анализа с использованием синтетического хромогенного субстрата на автоматическом коагулометре Coasys Plus C, Behnk Elektronik, Roche с реактивами STAR-Liquid Anti-Xa (Франция).

Позитивные антифосфолипидные антитела (аФЛ) выявлены у 53/70 (75%) больных. У 32/70 (46%) пациентов диагностировано удлинение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), из них у 25/32 (78%) за счет присутствия ВА. Позитивность по всем трем серологическим маркерам АФС (аФЛ) диагностирована у 23/70 (32%) пациентов. Тромбозы в анамнезе имелись у 54/70 (77%) пациентов, из них артериальные – у 29/54 (54%) больных, венозные – у 16/54 (29%) и смешанные – у 9/54 (17%) пациентов. Острый тромбоз на момент включения в исследование диагностирован у 15/70 (21%) больных. У 23/54 (43%) пациентов в анамнезе были указания на синдром потери плода.

Все больные получали антикоагулянты: 29 пациентов – надропарин (98,3 [67,8; 129,5] МЕ/кг/сут), 29 пациентов – фондапаринукс (5 [5; 7,5] мг/сут), 3 больных – эноксапарин (1,2 [0,8; 1,5] мг/сут) и 9 пациентов – ривароксабан (20 мг/сут). Показанием для назначения антикоагулянтов были рецидивирующие или острые тромбозы, незаживающие трофические язвы голени на фоне хронической венозной недостаточности, гангрена/некрозы дистальных фаланг пальцев рук или ног, поражение почек с клиренсом креатинина не меньше 30 мл/мин, посттромбоэмболическая легочная гипертензия, беременность, профилактика тромбозов у больных с тромбоцитопенией (см. табл. 1).

Распределение антикоагулянтов проводили следующим образом. Больные, получавшие ривароксабан до госпитализации, продолжали его прием в стационаре. Эноксапарин получали беременные женщины, которым антикоагулянт назначен акушером-гинекологом, и при поступлении в стационар терапия не менялась. Всем остальным пациентам в порядке поступления в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» через одного назначались фондапаринукс и надропарин. Исключение составили пациенты с тромбоцитопенией, которым назначался фондапаринукс, и 1 беременная, которой до госпитализации был назначен надропарин.

Длительность терапии фондапаринуксом составила 21 [14; 28] день, надропарином – 23 [14; 30] дня, эноксапаринном – 41 [14; 212] день и ривароксабаном – 194 [28; 372] дня.

Статистический анализ результатов исследований проводили с использованием программ Statistica 10.0 и SPSS 19. Применяли методы описательной статистики и непараметрические методы. Статистическая значимость показателей определена с вероятностью ложноположительных результатов $p < 0,05$. При описании центральных моментов количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, использовали среднее значение (М) и среднеквадратичное отклонение (SD), при описании признаков, не имеющих нормального распределения, применялись медиана (Ме) и интерквартильный размах [между 25-м и 75-м процентилями]. При сравнении по количественному признаку двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица, трех групп – метод

Краскела–Уоллиса (медианный тест); при анализе двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Качественные показатели в 2 несвязанных группах сравнивали в таблице сопряженности 2×2 с помощью теста χ^2 . При количестве наблюдений менее 5 применялся точный критерий Фишера. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) развития неблагоприятных исходов оценивали по методу Каца, отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для него – по методу Вулфа. Для анализа влияния независимых факторов на исследуемую переменную с возможностью прогнозирования ее значений использованы методы линейного регрессионного анализа, дискриминантного (методом обратного пошагового исключения) и многофакторного логистического регрессионного анализа. Качество классификационной функции оценивали ROC-анализом чувствительности и специфичности.

Результаты

Терапевтический интервал аХа в пределах 0,1–1,5 МЕ/мл зарегистрирован у 43/70 (61%) больных. Низкая аХа выявлена у 14/70 (20%) больных. Высокая аХа отмечалась у 13/70 (19%) пациентов (табл. 2).

Пациентам с низкой аХа проводилась коррекция дозы антикоагулянта. Массивных кровотечений и рецидивов тромбозов в исследовании не зарегистрировано. Только у одного пациента с СКВ и активным гломерулонефритом с нефротическим синдромом отменен фондапаринукс из-за множественных подкожных петехиальных геморрагий и возобновлен в половинной дозе через 24 ч. Контроль аХа через 2 нед приема препарата показал снижение значения с 1,73 до 1,3 МЕ/мл.

Для всех антикоагулянтов, за исключением ривароксабана, доза рассчитывалась по массе тела. Ожидалось, что терапевтического интервала достигнут все пациенты. Однако в связи с полученным разбросом аХа, все пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня аХа. Превышение терапевтического интервала аХа чаще встречалось на фоне терапии фондапаринуксом [у 9/29 (31%) больных], чем на фоне надропарина [у 2/29 (7%)] и ривароксабана [у 2/9 (23%)], $p=0,02$. У 3 пациентов, получавших эноксапарин, аХа была в пределах нормы.

Больных с высокой и низкой степенью активности СКВ было больше, чем со средней: у 25/60 (41%) пациентов балл по SLEDAI 2K составил 14 [13; 16], у 21/60 (35%) – 2 [1; 4] и только у 14/60 (23%) – 7 [6; 8], $p=0,04$. Однако в целом степень активности СКВ не влияла на аХа.

Уровень IgG-аКЛ был выше у пациентов с повышенной и нормальной аХа, чем с низкой: 70,5 [10,7; 120] и 41,8 [1,5; 120] GPL против 13,8 [0,6; 32,9] GPL соответственно, $p=0,037$ (рис. 1).

В отсутствие геморрагических осложнений высокие значения аХа чаще встречались у пациентов со следующими клинико-лабораторными показателями:

1) некроз кожи/гангрена пальцев стоп: некрозы кожи чаще встречались у больных с повышенной аХа, чем у пациентов с нормальной аХа: 8/13 (62%) против 9/57 (16%) соответственно (ОШ 8,53, 95% ДИ [1,93; 40,15], $p=0,0016$);

2) поражение артерий по типу облитерирующего эндартериита (ОЭ), включавшее пролиферацию эндотелия, утолщение стенки сосуда и облитерацию его просвета: ОЭ диагностирован у 4/13 (31%) пациентов с повышенной аХа и у 4/57 (7%) больных с нормальной аХа (ОШ 5,89, 95% ДИ [0,99; 36,17], $p=0,0034$);

3) тромботическая микроангиоэнцефалопатия (МАЭП) в исходе постинфарктного ишемического поражения голов-

ного мозга (по данным МРТ головного мозга): МАЭП верифицирована у 10/13 (77%) больных с высокой аХа и у 22/57 (39%) пациентов с нормальной аХа (ОШ 5,3, 95% ДИ [1,15; 27,64], $p=0,028$);

4) порок сердца с формированием митральной недостаточности III степени в исходе асептического эндокардита Либмана–Сакса: порок сердца зарегистрирован у 9/13 (69%) пациентов с высоким уровнем аХа и у 11/57 (19%) больных с нормальным уровнем аХа (ОШ 9,41, 95% ДИ [2,09; 45,72], $p<0,001$).

Анализ показал, что в отсутствие кровотечения у больных СКВ и АФС, которые получали антикоагулянты в стандартной терапевтической дозе, на повышение аХа оказывают влияние следующие факторы: порок сердца с формированием митральной недостаточности III степени в исходе асептического эндокардита Либмана–Сакса (ОШ 9,02, 95% ДИ [1,53; 53,12], $p=0,015$), поражение артерий по типу ОЭ с артериальной недостаточностью (ОШ 6,86, 95% ДИ [1,25; 37,71], $p=0,027$), а также позитивность по всем трем аФЛ (ОШ 4,93, 95% ДИ [1,11; 21,99], $p=0,036$). Согласно полученной логистической регрессионной модели риск повышения аХа можно спрогнозировать по следующей формуле:

$$Z = -3,98 + 2,2 \times \text{Порок (да-1/нет-0)} + 1,9 \times \text{ОЭ (да-1/нет-0)} + 1,6 \times \text{Triple-позитивность (да-1/нет-0)}.$$

Значение классификационной функции $Z=0,39$ определяет группу пациентов с повышенным аХа. Соответственно значение $Z>0,39$ указывает на повышение аХа в отсутствие кровотечения, при этом чувствительность составляет 77%, специфичность – 86%, положительная прогностическая точность – 84,3% (рис. 2).

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в отношении всех вышеописанных симптомов.

Обсуждение

Клинические проявления АФС связаны с тромбозом сосудов любой локализации и калибра. Диагноз АФС достоверен только при наличии серологических маркеров [11, 12]. Согласно международным диагностическим критериям, к иммунологическим маркерам при АФС относятся аКЛ, аβ2ГП1 и ВА, обсуждается включение таких маркеров, как антитела к комплексу протромбин/фосфатидилсерин, антитела к Домену-1-β2ГП1 [13, 14]. Терапия рецидивирующего, вторичного (например, на фоне СКВ) или катастрофического АФС представляет собой значительные трудности в виду сложного патогенетического механизма развития тромбозов и других клинических проявлений.

В 2002 г. синтетический производный гепарина фондапаринукс был одобрен для лечения и профилактики тромбозов [2]. Фондапаринукс – первый синтетический инъекционный селективный ингибитор Ха-фактора с высокой биодоступностью и длительным периодом полужизни, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Одним из преимуществ применения фондапаринукса является редкое развитие гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ), что наряду с такими эффектами, как опосредованное снижение продукции аФЛ, инактивация С3-, С4- компонентов комплемента, ингибирование расщепления комплекса фХа–С3 (фактор Ха–С3-компонент комплемента), активация ангиогенеза, снижение экспрессии тканевого фактора, уменьшение апоптоза в трофобласте при беременности, позволяет рассматривать фондапаринукс не только как антикоагулянт, но и как патогенетически обоснованный метод лечения СКВ и АФС [15, 16].

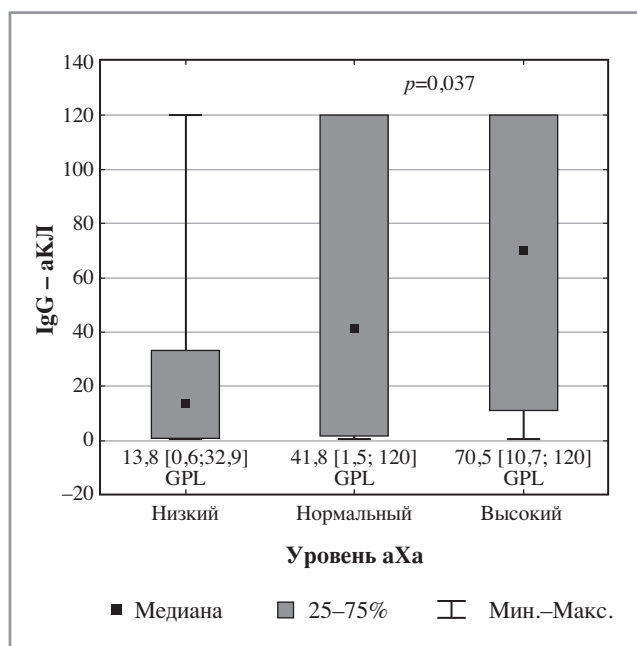


Рис. 1. Антитела к кардиолипину-IgG в зависимости от уровня аХа.

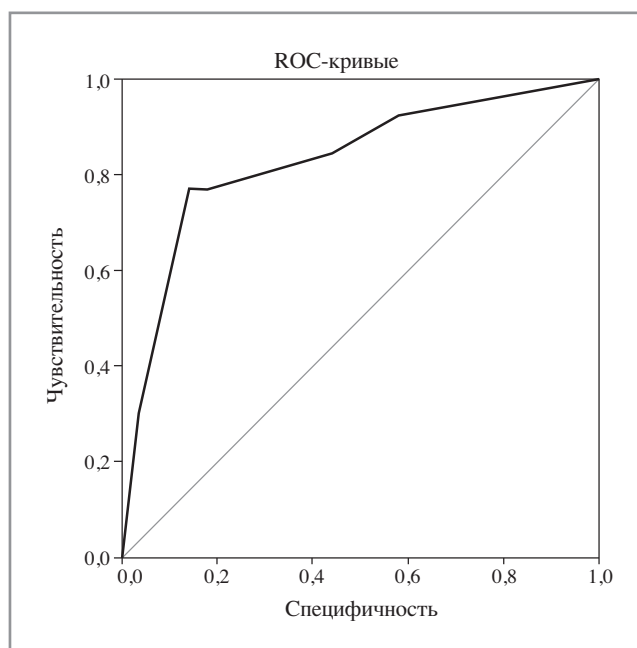


Рис. 2. ROC-анализ: анализ чувствительности и специфичности.

Современные методы оценки эффективности и безопасности НМГ, фондапаринукса и НПОАК включают такие методы, как исследование тромбоэластограммы, времени генерации тромбина, модуля упругости кровяного сгустка др. Золотым стандартом для ингибиторов Ха-фактора считается определение аХа – метод, позволяющий использовать цельную кровь и проводить анализ «у постели больного». Нормальный уровень аХа для НМГ зависит от кратности и дозы вводимого препарата и колеблется от 0,5–1,1 МЕ/мл для надропарина 2 раза/сут до 1,0–2,0 МЕ/мл для эноксапарина 1 раз/сут. В отношении фондапаринукса четких нормативов не существует.

По результатам исследований пациент с ВТЭО на фоне рассчитанной по массе тела дозы фондапаринукса достигает аХа 1,2–1,6 МЕ/мл [17].

В нашем исследовании нормальное значение аХа фондапаринукса соответствовало терапевтическому интервалу аХа для любого ингибитора Ха-фактора 0,1–1,5 МЕ/мл. Превышение терапевтического порога аХа повышает риск кровотечения у пациента, в то же время в нашем исследовании серьезных геморрагических осложнений не наблюдалось. Повышение аХа чаще встречалось у пациентов, получавших фондапаринукс, а также у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями активности СКВ и АФС и такими иммунологическими нарушениями, как позитивный ВА, высокопозитивные уровни IgG-аКЛ и позитивность по всем трем аФЛ. Попытки снижения дозы антикоагулянта с целью нормализации уровня аХа у данных пациентов, особенно у больных с признаками ОЭ, приводили к ухудшению состояния, усилению болей и нарастанию клиники артериальной недостаточности, в связи с чем пациенты продолжали получать препарат в прежней «высокой» дозе. Необходимо тщательно оценивать потребность в тесте, и полученные результаты должны интерпретироваться с осторожностью.

Исследования сравнительной эффективности и переносимости фондапаринукса и НМГ единичные и большей частью направлены на выявление преимуществ назначения препаратов с целью профилактики ВТЭО после ортопедических операций [18–20]. Частота геморрагических осложнений была сопоставима при сравнении фондапаринукса с НМГ. Фондапаринукс 2,5 мг/сут показал себя менее эффективным, чем НМГ (цертопарин 3000 МЕ 1 раз/сут, надпропарин 3000 МЕ 1 раз/сут, надпропарин 4000–6000 МЕ 1 раз/сут, эноксапарин 4000 МЕ 1 раз/сут и тинзапарин 3500 МЕ 1 раз/сут), в профилактике дистальных венозных тромбозов, но на его фоне частота ревизионных оперативных вмешательств на протезированном суставе была значительно более низкой. Многофакторный анализ показал, что на риск ВТЭО в послеоперативном периоде влияли такие факторы, как ВТЭО в анамнезе, женский пол, но не профилактика фондапаринуксом [20]. Исследований сравнительной эффективности и безопасности НМГ и фондапаринукса у больных с ревматическими заболеваниями ранее не проводилось. В нашем исследовании на фоне проводимой терапии не зарегистрировано новых случаев ВТЭО. Выявленная петехиальная геморрагическая сыпь у 1 больного потребовала коррекции дозы фондапаринукса, показаний для введения донорской эритроцитарной массы или плазмы не было. Эффективность и безопасность всех используемых препаратов (надпропарин, фондапаринукс, эноксапарин и ривароксабан) была сопоставимой.

Ривароксабан является пероральным селективным ингибитором Ха-фактора свертывания крови и одобрен для про-

филактики и лечения ВТЭО. В стандартной ситуации в острый период назначается доза 15 мг 2 раза/сут, на пролонгированный период – 20 мг 1 раз/сут, контроль лабораторных показателей не требуется. В то же время в литературе обсуждается проблема поддержания равномерного эффекта, что применимо и для ривароксабана. Т.Д. Моогге полагает, что высокий ранний пиковый максимум суточной нагрузки ривароксабана при назначении 1 раз/сут может повышать риск кровотечения и, наоборот, самая низкая точка падения концентрации может привести к неадекватной гипокоагуляции [21]. В нашем исследовании у 2 из 9 пациентов, получавших ривароксабан, отмечалось повышенное значение аХа без признаков кровотечения, забор крови осуществлялся не менее чем через 10 ч после приема препарата, и полученный высокий результат аХа связать с ранним забором крови нельзя.

Во время лечения тяжелого системного АФС или катастрофического АФС необходимо создать высокий уровень искусственной гипокоагуляции. В нашей работе у пациентов расчет дозы НМГ и фондапаринукса проводился по массе тела и превышения терапевтической дозы не было. Однако отдельные специалисты приводят описания случаев превышения терапевтической дозы фондапаринукса, в том числе для достижения максимального антикоагулянтного эффекта у больных с катастрофическим АФС, а также применения препарата у беременных с СКВ и АФС [22–25].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность, фондапаринукс пока не получил широкого распространения, являясь препаратом второй линии при непереносимости НМГ. Однако в свете комплексного разностороннего механизма действия и преимуществ применения в ревматологии препарат имеет свои перспективы.

Заключение

Исследование аХа антикоагулянтов – качественный лабораторный маркер эффективности и переносимости НМГ и фондапаринукса. Кроме высокой концентрации антикоагулянта в крови, на повышение аХа у больных АФС и СКВ могут влиять следующие клинические и иммунологические проявления: позитивный ВА, тромботическая МАЭП, некрозы кожи, поражение сосудов по типу ОЭ и перенесенный асептический эндокардит Либмана–Сакса с формированием высокой степени митральной недостаточности, позитивность по всем трем аФЛ, что не требует коррекции дозы препарата. Напротив, ее снижение может вызвать ухудшение клинической симптоматики. Фондапаринукс – эффективный и безопасный антикоагулянт для лечения и профилактики тромбозов при СКВ и АФС. Терапевтическое окно аХа у таких пациентов должно быть расширено.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004 [Nasonov E.L. Antiphospholipidny sindrom. Moscow: Lettera, 2004 (In Russ.)].
2. Кириенко А.И., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида, 2012 [Kirienko AP, Panchenko EP, Andriyashkin VV. Venozny tromboz v praktike terapevta i hirurga. Moscow: Planida, 2012 (In Russ.)].
3. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, McBane RD, Moll S, Ansell J. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):32-67. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1317-0>
4. Решетняк Т.М. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016;1(65):11-20 [Reshetnyak TM. Treatment of antiphospholipid syndrome: modern standards. *Tromboz, gemostaz i reologia*. 2016;1(65):11-20 (In Russ.)].
5. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):261-9. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581129>
6. Chighizola CB, Moia M, Meroni PL. New oral anticoagulants in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014;23(12):1279-82. <https://doi.org/10.1177/0961203314540968>

7. Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):219-26 [Satybalдыеva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):219-26 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-219-226>
8. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchilage DR, Mackie IJ, Clawson S, Sylvestre Y, Machin SJ, Bertolaccini ML, Ruiz-Castellano M, Muirhead N, Doré CJ, Khamashta M, Isenberg DA. RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomized, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):426-36. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30079-5)
9. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
12. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-56-71>
13. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, de Groot P, Lakos G, Lambert M, Meroni P, Ortel TL, Petri M, Rahman A, Roubey R, Sciascia S, Snyder M, Tebo AE, Tincani A, Willis R. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13:917-30. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.001>
14. Pengo V, Banzato A, Denas G, Jose SP, Bison E, Hoxha A, Ruffatti A. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. *Autoimmun Rev*. 2013;12:832-4. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.11.008>
15. Середавкина Н.В., Решетняк Т.М. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):115-21 [Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The IX European forum on antiphospholipid antibodies. A brief review. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):115-21 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-115-121>
16. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmun Rev*. 2013;12:752-7. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.12.006>
17. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>
18. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1833-40.
19. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest*. 2004;126(2):501-8.
20. Donath L, Lützner J, Werth S, Kuhlisch E, Hartmann A, Günther KP, Weiss N, Beyer-Westendorf J. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux or low molecular weight heparin in a large cohort of consecutive patients undergoing major orthopaedic surgery - findings from the ORTHO-TEP registry. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(6):947-58. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04302.x>
21. Moore TJ. Optimal dosing of rivaroxaban is undefined. *BMJ*. 2016;355:i5549. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5549>
22. Joalland F, de Boysson H, Darnige L, Johnson A, Jeanjean C, Cheze S, Augustin A, Auzary C, Geffray L. Seronegative antiphospholipid syndrome, catastrophic syndrome, new anticoagulants: learning from a difficult case report. *Rev Med Interne*. (In French). 2014;35(11):752-6. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.04.012>
23. Holtan SG, Knox SK, Tefferi A. Use of fondaparinux in a patient with antiphospholipid antibody syndrome and heparin-associated thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2006;4(7):1632-4. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01961.x>
24. Costa R, Fazal S, Kaplan RB, Spero J, Costa R. Successful plasma exchange combined with rituximab therapy in aggressive APS-related cutaneous necrosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(Suppl 1):S79-82. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1506-3>
25. Harenberg J. Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance to heparins using fondaparinux during pregnancy. *Thromb Res*. 2007;119(3):385-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.03.008>

Поступила 07.02.2019