



# АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-РЕПРОДУКТОЛОГА

Х.О. Ліщук-Якимович

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Резюме

В оглядовій статті наведено актуальні результати досліджень ролі імунопатогенетичних процесів і патогенезу первинного невиношування вагітності. Акцент зроблено на на одній із домінуючих причин репродуктивних втрат — формуванні антифосфоліпідного синдрому (АФС). Описані патогенез, клінічні прояви, інтерпретація профілю антифосфоліпідних антитіл та лікування АФС.

## Ключові слова

Патогенез первинного невиношування вагітності, репродуктивні втрати, антифосфоліпідний синдром.

Значна увага приділяється розвитку імунорепродуктології у світі в цілому та в Україні зокрема, що відкриває нові можливості в підходах до діагностики та лікування імунозалежних станів в акушерстві. Під час вивчення ролі імунопатогенетичних процесів і патогенезу первинного невиношування вагітності особливого значення набуває дослідження впливу аутоімунних реакцій (утворення аутоантитіл до активних фосфоліпідів) на процеси імплантації, росту та розвитку ембріона і плода, на перебіг вагітності. На сьогодні проблема невиношування вагітності залишається однією з найактуальніших в акушерстві. У структурі репродуктивних втрат частота цієї патології досягає 10-20% від числа всіх вагітностей, а звичне невиношування — 20-25% від числа всіх самовільних абортів. До однієї з домінуючих причин репродуктивних втрат належить синтез антифосфоліпідних антитіл та формування антифосфоліпідного синдрому.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) — це патологія, до якої у своїй практичній діяльності дотичні лікарі багатьох спеціальностей, проте діагностику та лікування АФС не можна коректно здійснити без участі клінічного імунолога.

АФС — хронічне судинне оклюзивне захворювання, що клінічно проявляється рецидивуючими венозними та артеріальними тромбозами, тромбо-

цитопенією та звичним невиношуванням вагітності (або іншою акушерською патологією). Поряд з тим АФС — це системний аутоімунний клініко-лабораторний симптомокомплекс, пов'язаний із синтезом антитіл до фосфоліпідів (аФЛ) та генералізованим протромботичним станом [1, 2].

До найбільш частих причин формування АФС належать інфекції. Так, інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусами гепатитів А, В, С, вірусом Епштейна-Барр, герпесвірусом людини 6-го типу, цитомегаловірусом та парвовірусом В-19 асоційовано з утворенням антикардіоліпінових антитіл. Другою за частотою причиною розвитку АФС є ускладнений ревматологічний анамнез у жінок, а саме наявність системного червоного вовчачка, системної склеродермії, системних васкулітів тощо, тобто системних захворювань сполучної тканини. Іншими тригерами АФС можуть бути генетична схильність, поліпрагмазія, онкопатологія та ін [3].

У патогенезі АФС домінують наступні механізми [4]:

1) підвищена схильність до розвитку тромбозів (антифосфоліпідні антитіла індукують прокоагулятивний стан, оскільки IgG-фракція у позитивних на вовчачковий антикоагулянт (ВА) пацієнтів суттєво підвищує синтез тромбоксану порівняно з нормальним IgG, а також антифосфоліпідні ан-

титіла здатні заміщувати анексин V (антикоагулятивний білок) на клітинах трофобласту та ендотелію, ативуючи каскад коагуляції: змінюють експресію аніонних ліпідів на мембранах та індукують апоптоз ендотеліальних клітин пупкових вен);

2) формування дефектів плацентації — антифосфоліпідні антитіла можуть пошкоджувати трофобласт, впливаючи на його диференціювання та дозрівання. Зв'язуючись із клітинами трофобласту, вони викликають пряме пошкодження його клітин, спричиняють апоптоз, пригнічують проліферацію та формування синцитію, зменшують синтез хоріонічного гонадотропіну, спричиняють дефектну плацентацію.  $\beta_2$ -глікопротеїн-1-залежні антитіла суттєво інгібують утворення трофобласту, що також призводить до дефективної плацентації;

3) ініціація гострого місцевого запалення (оскільки нормальна вагітність забезпечується рівновагою між про- й антизапальними медіаторами, гостре запалення є вкрай небезпечним). Антифосфоліпідні антитіла викликають гострий запальний процес, проникаючи в децидуальну оболонку матки, і спричиняють міграцію нейтрофілів, швидке зростання синтезу TNF- $\alpha$  та гіперпродукцію С5а компонента комплементу.

На сьогодні можна виділити наступні клінічні варіанти АФС:

1. Первинний АФС (генетично детермінований).
2. Вторинний АФС (на тлі інфекційних та аутоімунних захворювань, злаякісних новоутворів, необґрунтованого застосування лікарських засобів).
3. Інші варіанти:
  - катастрофічний АФС (здебільшого спровокований інфекцією);
  - мікроангіопатичні синдроми (тромботична тромбоцитопенія);
  - АФС, асоційований з васкулітом;
  - АФС у людей похилого віку.

Для проведення верифікації АФС необхідно опиратись на певні діагностичні критерії, які включають клінічні та лабораторні ознаки [5]. До основних клінічних критеріїв належать:

1. Тромбоз судин — один чи більше епізодів артеріального, венозного тромбозу або тромбозу дрібних судин у будь-якому органі або тканині, що підтверджено методом ангіографії, доплер-УЗД судин або морфологічно.
2. Акушерська патологія:
  - а) один або більше епізодів смерті морфологічно нормального зародка до 10 тижнів вагітності; або
  - б) один або більше епізодів передчасної смерті морфологічно нормального плода до 34 тижня вагітності внаслідок значної прееклампсії, або еклампсії, або тяжкої плацентарної недостатності; або

в) три та більше нез'ясованих епізодів спонтанних абортів до 10 тижнів вагітності, які відбуваються послідовно за умов виключення анатомічних та гормональних порушень у матері і хромосомних порушень у матері та батька.

3. Лабораторні критерії включають наявність тромбоцитопенії і/або гемолітичної анемії в поєднанні з коагуляційними змінами, а також виявлення специфічних імунологічних показників, таких як:

а) вовчаковий антикоагулянт (ВА), що виявляється в плазмі крові хоча б двічі з інтервалом не менше ніж 6 тижнів стандартизованим методом, що включає наступні етапи:

- продовження часу згортання крові у фосфоліпідзалежних скринінгових коагуляційних тестах (активованій парціальній тромбопластиновій час (АЧТЧ), каоліновий тест або інші);
  - відсутність нормалізації подовженого часу згортання крові за даними скринінгових тестів після змішування з донорською безтромбоцитною плазмою крові;
  - нормалізація подовженого часу згортання крові за умови додавання надлишку фосфоліпідів;
  - виключення інших коагулопатій (наприклад, наявність антитіл до анексину V, мутації Лейдена);
- б) антитіла до кардіоліпіну (аКЛ) класів IgG або IgM у сироватці крові в середніх або високих титрах, які були визначені хоча б двічі з інтервалом не менше ніж 6 тижнів стандартизованим імуноферментним методом;

в)  $\beta_2$ -глікопротеїн-1-залежні антитіла ( $\beta_2$ -ГПІ) ізотипів IgG та/або IgM у сироватці крові в середніх або високих титрах, які були визначені хоча б двічі з інтервалом не менше ніж 6 тижнів стандартизованим імуноферментним методом.

Наявність вовчакового антикоагулянту не є обов'язковою для підтвердження діагнозу. Необхідна наявність підвищеного рівня антикардіоліпінових антитіл та  $\beta_2$ -глікопротеїн-1-залежних антитіл.

Діагноз визначеного АФС встановлюється за наявності одного клінічного та двох лабораторних критеріїв. Важливим є поділ пацієнтів з АФС на категорії залежно від наявності/відсутності специфічних імунологічних змін, що в подальшому може визначити тактику ведення пацієнтів:

- I категорія — наявний один лабораторний критерій або їх комбінація;
- IIa категорія — наявний тільки ВА;
- IIb категорія — наявний тільки антикардіоліпінні антитіла;
- IIc категорія — наявний тільки антитіла проти  $\beta_2$ -ГПІ.

Інтерпретація профілю антифосфоліпідних антитіл:

- Позитивний ВА, негативні аКЛ, негативні а $\beta$ -ГПІ — низький ризик тромбозів.



- Негативний ВА, позитивні аКЛ, негативні  $\alpha\beta_2$ -ГПІ — можливість розвитку системного червоного вовчака чи іншої аутоімунної патології. Вказані чинники ризику розцінюються як чинники утворення венонних чи артеріальних тромбозів, один аКЛ не відноситься до чинники ризику утворення тромбозів.
- Негативний ВА, негативні аКЛ, позитивні  $\alpha\beta_2$ -ГПІ — можливі тромбози тільки в окремих пацієнтів.
- Негативний ВА, позитивні аКЛ, позитивні  $\alpha\beta_2$ -ГПІ (особливо наявність антитіл класів IgG може свідчити про наявність інфекційних антигенів чи аутоімунної патології. Загалом аКЛ класу IgG асоційовані з тромбозами, особливо у випадку завмерлої вагітності).
- Позитивний ВА, позитивні аКЛ, позитивні  $\alpha\beta_2$ -ГПІ — вказує на підвищений ризик тромбозів і пов'язаних з ними ускладнень.

Поряд із класичним АФС необхідно пам'ятати про ймовірність формування тяжкого прототипу даного захворювання, а власне катастрофічного АФС [3, 5].

Катастрофічний варіант АФС (КАФС, синдром Asherson) є важкою формою захворювання, що проявляється одночасним ураженням кількох органів. Його виникнення найчастіше пов'язано з інфекцією, рідше — з хірургічними втручаннями, стресом і вживанням деяких лікарських засобів. Перебігає КАФС у вигляді численної оклюзії судин малого калібру, можливі тромбози великих судин. Його клінічна картина нагадує декомпенсований ДВЗ-синдром. У крові виявляють антифосфоліпідні антитіла у високих титрах і/або циркуляцію вовчакового антикоагулянта, ураження трьох і більше органів, важку тромбоцитопенію, інколи — гемолітичну анемію. Смертність від КАФС складає 50-60% на тлі адекватної терапії. Враховуючи той факт, що особливої уваги вимагає профілактика КАФС, Asherson визначив спеціальні умови, коли пацієнти з АФС вимагають особливої уваги:

- моніторинг інфекцій у пацієток з АФС;
- застосування у жінок з АФС парентеральних антикоагулянтів за умов оперативного втручання;
- пролонговане (впродовж 6 тижнів) приймання після пологів пацієнтками антикоагулянтів;

- застосування протягом вагітності замість варфарину, який володіє тератогенними властивостями, низькомолекулярних гепаринів;
- жінкам із повторними спонтанними абортми одночасно з низькомолекулярними гепаринами рекомендувати приймання аспірину в малих дозах відразу після переривання вагітності.

*Лікування.* Міжнародні стандарти лікування АФС ще не цілком розроблені, проте доведений позитивний ефект антикоагулянтів та антиагрегантів. Вказані препарати відносяться до препаратів вибору при цій патології. Серед антиагрегантів найчастіше призначають препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Основними показаннями є високий рівень антифосфоліпідних антитіл без клінічних ознак АФС (у тому числі вагітність без акушерської патології в анамнезі) та необхідність тривалої, інколи пожиттєвої терапії. Для лікування АФС у вагітних рекомендовано застосовувати низькі дози АСК (75 мг/д) від моменту зачаття до пологів і гепаринотерапію (НМГ) відповідними курсами з 10-го по 34-й тиждень під контролем коагулограми. Після пологів продовжують застосування НМГ впродовж 6 тижнів. З метою гальмування синтезу антитіл призначають глюкокортикостероїди та довенні імуноглобуліни, при чому доза та кратність застосування останніх визначається індивідуально, враховуючи показники специфічних антифосфоліпідних антитіл та вовчакового антикоагулянта, ступеня тромбоцитопенії, експансії CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>-лімфоцитів, В-лімфоцитів [6]. Загалом середня терапевтична доза довенних імуноглобулінів складає 0,4-0,5 г/кг препарату «БІОВЕН» у першому та другому триместрі вагітності за потреби. Плазмаферез у поєднанні з антикоагулянтами та довенними імуноглобулінами показані в пацієток із невиношуванням вагітності на тлі аутоімунних хвороб [6, 7].

Отже, для попередження репродуктивних втрат у жінок з АФС необхідно коректно проводити інтерпретацію лабораторних імунологічних показників поряд з аналізом клінічних проявів (тромбози, акушерська патологія), що дасть можливість зважено підійти до терапії таких пацієнтів.

*Надійшла до редакції 02.03.2016 р.*

## Список використаної літератури

1. Bick R.L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 22. — P. 107-20.
2. James A.H., Branciazio L.R., Price T. Aspirin and reproductive outcomes // *Obstet. Gynecol. Surg.* — 2008. — Vol. 63. — P. 49-57.
3. Carp H.J., Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility // *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* — 2007. — Vol. 32. — P. 159-161.
4. Meroni P.L., Gerosa M., Raschi E., et al. Updating on the Pathogenic Mechanisms of the Antiphospholipid Antibodies-Associated Pregnancy Loss // *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* — 2008. — Vol. 34. — P. 332-337.
5. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome / David Keeling, Ian Mackie, Gary W. Moore, Ian A. Greer, Michael Greaves and British Committee for Standards in Haematology. — 2012 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology.
6. Perrocone R., De Carolis C., Kroegler B. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47. — P. 646-651.
7. Pengo V., Hoxha A., Ruffatti A. Diagnosis and therapy of antophospholipid syndrome. Author's reply // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2015. — Vol. 125 (10). — P. 785-6.