

# Антифосфоліпідний синдром: сучасний погляд на добре відому проблему\*

*Огляд найбільш цікавих доповідей, представлених у рамках школи-семінару «Школа жіночого здоров'я "Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки"», яка відбулася в м. Києві 9-10 лютого, продовжимо з'ясуванням сучасного стану проблеми антифосфоліпідного синдрому (АФС) – клініко-лабораторного симптомокомплексу, що характеризується венозними та артеріальними тромбозами, патологією вагітності й деякими іншими клінічними проявами та порушеннями, патогенетично пов'язаними із синтезом антифосфоліпідних антитіл (АФА).*

**П**рограма наукового семінару передбачала обговорення не тільки проблем, з якими щодня стикаються акушери-гінекологи у своїй практичній діяльності, а й менш поширених патологічних станів, які часто перебувають поза увагою лікарів-клініцистів. Одній з таких проблем був присвячений виступ на тему «**Антифосфоліпідний синдром очима лікаря акушера-гінеколога**» завідувача кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктора медичних наук, професора **Юліанни Олександрівни Дубоссарської**.

Тромбофілія – це патологічний стан, який виникає при зміні якісних та кількісних властивостей крові, що призводить до розвитку тромбоемболії (переважно венозних судин) і рецидивуючих тромбозів. АФС як основну причину набутої тромбофілії описав британський учений G. Hughes у 1983 р., який назвав цей стан «синдромом липкої крові». АФС характеризується хронічним вазооклюзивним процесом, що супроводжується розвитком поліорганної ішемії, а в низці випадків – поліорганної недостатності, внаслідок рецидивуючого тромбоутворення у дрібних судинах внутрішніх органів на фоні циркуляції в крові вовчакових чи АФА. У 20% випадків АФС є причиною невиношування вагітності.

АФА у 2-5 разів частіше зустрічаються у жінок, проте їх наявність у сироватці крові не завжди свідчить про АФС. Клінічні прояви цього синдрому спостерігаються у 30% хворих із вовчаковими антитілами і у 30-50% пацієнтів із помірним або підвищеним рівнем АФА. Тому однократне виявлення АФА у крові не є підставою для встановлення

остаточного діагнозу. Окрім хворих із АФС, АФА виявляють також у пацієнтів з інфекційними захворюваннями (за рахунок вірусно-бактеріальної мікробії), на фоні медикаментозного лікування (при прийомі метилдофи, комбінованих оральних контрацептивів) і навіть у здорових людей. Для пояснення патогенезу АФС актуальною є гіпотеза «подвійного удару». Її суть полягає у тому, що наявність АФА розглядається лише як фоновий чинник розвитку гіперкоагуляції. Подальша активація патогенетичного механізму залежить від низки пускових факторів (травми, інфекційних агентів, оперативного втручання та ін.).

Відповідно до Наказу МОЗ України від 08.10.2007 р. № 626 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями» АФС поділяють на первинний (виникає при відсутності фонові аутоімунної патології, зустрічається у 7-12% випадків) та вторинний (ідентифікують у 88-93% хворих з АФС, розвивається на фоні аутоімунних захворювань, хронічної інфекції, онкологічної патології та у результаті прийому деяких медикаментів).

У 2006 р. на конгресі Міжнародного товариства з вивчення тромбозів і гемостазу (ISTH) у м. Сідней були представлені клінічні критерії АФС, які умовно можна розділити на дві великі групи: тромботичний АФС – судинний тромбоз вен та артерій будь-якої локалізації, окрім поверхневих венозних тромбозів; акушерський АФС – патологія вагітності (внутрішньоутробна загибель морфологічно нормального плода в терміні 10 тиж і більше, передчасні пологи до 34-го тижня вагітності, перебіг якої супроводжувався тяжкою прееклампсією, еклампсією чи вираженою плацентарною дисфункцією, а також 3 і більше самовільних викиднів у терміні до 10 тиж вагітності за умови виключення гормональних, анатомічних причин та хромосомних аномалій). Згідно з цими критеріями, плацентарну дисфункцію на фоні АФС слід діагностувати за наявності дистресу плода (за результатами ареактивного нестресового тесту при проведенні кардіотокографічного дослідження, нульовий кровотік за даними доплерометрії артерії пуповини), маловоддя (при індексі амніотичної рідини < 5 см) та затримки росту плода (маса тіла при народженні менше 10-го перцентиля

\* Здоров'я України, № 1, 2018.



відповідно до гестаційного віку). Лабораторним критерієм АФС є наявність одного з трьох маркерів, яка визначається принаймні двічі з інтервалом не менше 12 тиж після появи клінічних ознак (вовчачових антитіл, антитіл до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну 1).

Раціональний підхід у діагностиці АФС відповідно до вказаних критеріїв можна умовно описати як «1 + 1»:

- АФС діагностують тільки за наявності одного клінічного та одного лабораторного критеріїв;
- діагноз АФС не підтверджується, якщо інтервал між періодом, протягом якого спостерігалися клінічні ознаки, і позитивним тестом на АФА становить менше 12 тиж або більше 5 років.

Відповідно до клінічного протоколу з акушерської та гінекологічної допомоги «Невиношування вагітності» (наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624) лікування АФС передбачає використання комбінованого підходу. У жінок із невиношуванням вагітності на фоні АФС лікування комбінаціями ацетилсаліцилової кислоти (75 мг/доб) та гепарину (низькомолекулярний гепарин [НМГ] – у середній профілактичній дозі чи препарати нефракціонованого гепарину [НФГ] – 5000 ОД підшкірно кожні 12 год) достовірно знижує ризик самовільного викидня на 54% (рівень доказовості А).

Відповідно до рекомендацій Американської колегії торакальних лікарів (АССР, 2012) жінкам зі звичним невиношуванням вагітності (> 3 випадків до 10-го тижня вагітності) рекомендовано проведення скринінгу на наявність АФА (рівень доказовості 1В). Жінкам, які мають клінічні та лабораторні ознаки АФС, рекомендовано допологове призначення профілактичних чи середніх доз НФГ або профілактичних доз НМГ у поєднанні з низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти по 75-100 мг 1 раз/доб (рівень доказовості 1В). Рекомендовані протоколами Королівського коледжу акушерства та гінекології (RCOG, 2015) дози НМГ для антенатальної та постнатальної тромбопрофілактики наведені у таблиці.

Для підвищення ефективності комбінованої терапії АФС важливе значення має її своєчасне проведення. Відповідно до клінічного протоколу з акушерської та гінекологічної допомоги «Невиношування вагітності» (наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624) терапію низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти слід розпочинати відразу після отримання позитивного результату тесту на вагітність та продовжувати до терміну пологів. НМГ або НФГ доцільно призначати у разі зареєстрованої за даними ультразвукової діагностики серцевої діяльності ембріона. Якщо при попередніх вагітностях були випадки тромбозів, терапія НМГ або НФГ може бути продовжена до терміну пологів, а післяпологову тромбопрофілактику слід проводити протягом 6 тиж (Наказ МОЗ України від 15.06.2007 р. № 329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень у хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології»).

Окремим пунктом слід розглянути недостатність синтезу прогестерону на фоні АФС. Відомо, що це порушення виникає внаслідок пригнічення АФА продукції хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), тобто АФА знижують продукцію прогестерону жовтим тілом та плацентою, що призводить до недостатньої інвазії трофобласта у децидуальну оболонку та активації імунних механізмів ініціації запалення і мікротромбоутворення. Саме тому у вагітних з АФС вкрай важливою є корекція рівня прогестерону, починаючи з етапу прегравідарної підготовки (Макацарія А.Д., Біцадзе В.О., 2008, 2009).

При цьому не менш важливим є вибір найбільш ефективного засобу корекції рівня прогестерону, форма випуску якого дозволяє підібрати не тільки необхідну для кожної конкретної пацієнтки дозу, а й спосіб його застосування. У зв'язку з цим на особливу увагу заслуговує мікронізований прогестерон, який представлений на фармацевтичному ринку України препаратом Лютеїна (таблетки сублінгвальні 50 мг, таблетки вагінальні

Таблиця. Дози НМГ для антенатальної та постнатальної тромбопрофілактики (RCOG, 2015)

Маса тіла, кг	Доза		
	Еноксапарин	Дальтепарин	Тинзапарин**
< 50	20 мг/доб	2500 ОД/доб	3500 ОД/доб
50-90	40 мг/доб	5000 ОД/доб	4500 ОД/доб
91-130	60 мг/доб*	7500 ОД/доб	7000 ОД/доб*
131-170	80 мг/доб*	10000 ОД/доб	9000 ОД/доб*
> 170	0,6 мг на кг/доб*	75 ОД на кг/доб	75 ОД на кг/доб*
Високі профілактичні дози для жінок із масою тіла 50-90	40 мг кожні 12 год	5000 ОД кожні 12 год	4500 ОД кожні 12 год

\* Може бути розділена на 2 прийоми.

\*\* Тинзапарин в Україні не зареєстрований.

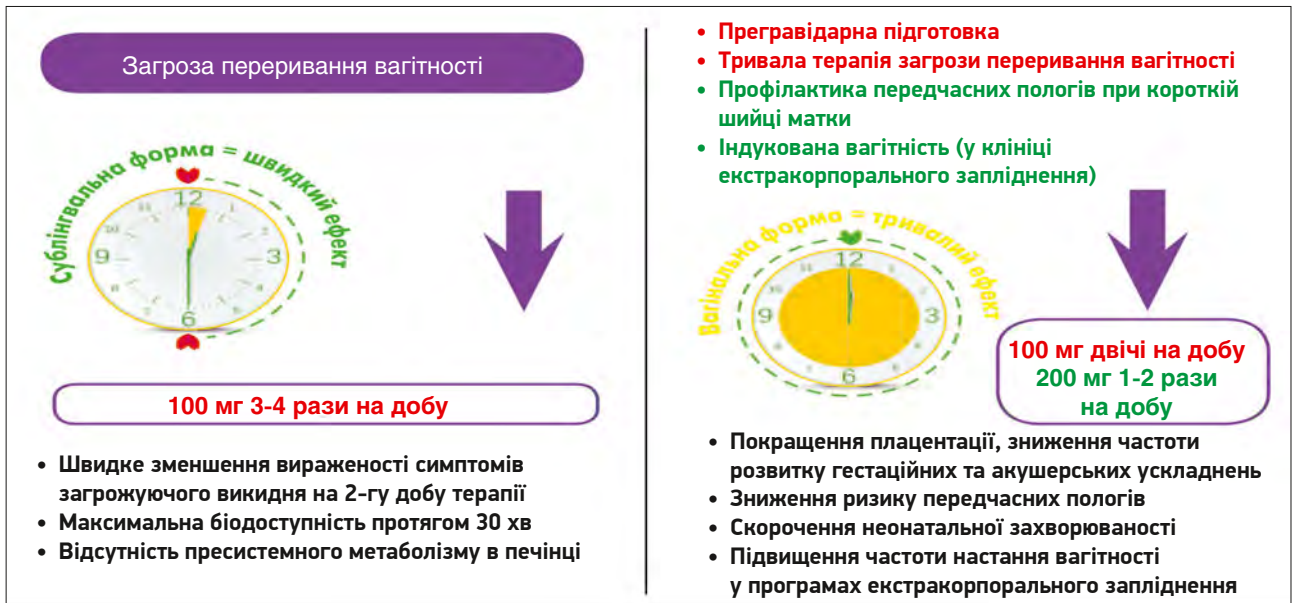


Рисунок. Схеми та переваги застосування мікронізованого прогестерону (Лютеїна) залежно від лікарської форми

50, 100, 200 мг) компанії ТОВ «Адамед» (Польща). Сучасні форми мікронізованого прогестерону (Лютеїна) характеризуються високою біодоступністю для максимально швидкого ефекту та надають можливість вибору оптимальної схеми лікування за рахунок широкого діапазону дозувань і способів введення (рисунок). Препарат Лютеїна 200 мг у формі вагінальних таблеток забезпечує стабільну концентрацію прогестерону протягом 24 год, що робить цю форму унікальною та зручною у використанні.

Отже, актуальність проблеми АФС в акушерсько-гінекологічній сфері полягає у тому, що цей стан, провокуючи такі ускладнення, як невиношування вагітності, гіпертензивні стани, передчасне відшарування плаценти, плацентарну дисфункцію, тромбози і тромбоемболії у матері, а також тромбози у плода і новонародженого, становить загрозу для здоров'я та життя матері, плода і новонародженого

(Myers V., Pavord S., 2011). Тому в акушерській практиці раціональний підхід у веденні пацієнток з АФС має враховувати такі положення:

- клініко-лабораторна діагностика відповідно до наявності критеріїв «1 + 1»;
- профілактика акушерських ускладнень і тромбозів під час вагітності:
  - фолієва кислота, мікронізований прогестерон (Лютеїна), ацетилсаліцилова кислота + НМГ/НФГ (терапія АФС);
  - лікування рефрактерного АФС off-label;
  - лікування основного захворювання на фоні вторинного АФС;
- післяпологова тромбопрофілактика протягом 6 тиж.

Що стосується АФС у гінекологічній практиці, то лікар має враховувати, що у разі виявлення у пацієнтки АФА призначення естрогенів, комбінованих оральних контрацептивів та проведення менопаузальної гормональної терапії протипоказано!