

МЕДИЦИНА

Клінічна медицина

Єльчанінова Т.І., Нестеренко О.В., Мирончук Ю.О.

СУЧАСНА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ

Антифосфоліпідний синдром (АФС) це мультисистемне захворювання, яке характеризується продукцією антитіл (АФЛ) до фосфоліпідів, внаслідок чого виникає протромботичний стан, який проявляється тромбозами та акушерською патологією. Достовірних даних про поширеність АФС в Україні немає.

У 1952 р. Conley, Hartman описали двох хворих із системним червоним вовчаком (СЧВ), які мали подовження часу згортання цільної крові і протромбінового часу та навіть позитивна реакція Вассермана. Було висловлено припущення, що у крові пацієнтів є якийсь інгібітор зсідання крові. У 1964 р. Були зареєстровані тромботичні ускладнення у пацієнтів із СЧВ, а у 1972р. був виявлений інгібітор зсідання крові у таких пацієнтів.

АФС - це гетерогенна група антитіл, які спрямовані до комплексу створеного фосфоліпідом (кардіоліпін, фосфатидилсерін, фосфатиділінозитол, фосфатиділетаноламін, фосфатиділхолін) та кофакторним білком (бета 2 - глікопротеїном I, або протромбін). У клінічній практиці найчастіше визначають антитіла до кардіоліпіну та вовчаковий антикоагулянт (ВА).

Антифосфоліпідний синдром може бути первинним чи вторинним. Первинний антифосфоліпідний синдром виникає при відсутності будь-яких інших пов'язаних із ним захворювань. Вторинний антифосфоліпідний синдром зустрічається разом з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як СЧВ. У поодиноких випадках АФС призводить до швидкої поліорганної недостатності внаслідок генералізованого тромбозу, це явище називається катастрофічним

антифосфоліпідним синдромом або синдромом Ашерсона і асоціюється з високим ризиком смерті.

Діагноз АФС заснований на поєднанні клінічних ознак, наприклад, артеріального або венозного тромбозу та/або мікроциркуляторного русла, невиношування вагітності та виявлення циркулюючих антифосфоліпідних антитіл. Однак існують інші клінічні особливості, такі як тромбоцитопенія і ураження серцевого клапана.

Класичний вид клінічних проявів АФС - це загрозовий для життя судинний тромбоз, і в інших випадках - акушерська патологія, що включає повторюване спонтанне невиношування вагітності і важку прееклампсію. Втім, захворювання може вражати будь-який орган, включаючи легені, серце, шкіру, головний мозок, нирки, надниркові залози, очі та печінку, що у багатьох випадках ускладнює його виявлення клініцистами.

У 1999 р. після семінару експертів у Саппоро (Японія) було створено попередні класифікаційні критерії АФС. У 2004 р. у Сіднеї (Австралія) на 11 міжнародному конгресі АФА експерти запропонували деякі зміни попередніх критеріїв, такі як включення антитіл до 02-глікопротеїну I. Класифікаційні критерії були розроблені для ідентифікації пацієнтів з АФС у дослідницьких цілях, але вони можуть бути корисні клініцистам для діагностики даної патології.

На підставі лабораторних критеріїв рекомендується класифікувати пацієнтів з АФС до однієї з наступних категорій:

I: Наявність більш ніж одного лабораторного критерію (у будь-якій комбінації).

IIa: Присутність лише антикардіоліпінових антитіл.

IIb: Присутність тільки вовчакового антикоагулянту.

IIc: Присутність лише антитіл до 02-глікопротеїну I (02-ГП I).

Критерії класифікації пацієнтів з певним антифосфоліпідним синдромом забезпечують основу для включення пацієнтів з синдромом до протоколів досліджень.

Щоб виконати «критерії Саппоро», пацієнти повинні мати судинний тромбоз, або втрату плода і продемонструвати наявність антифосфоліпідних антитіл (АФА), або шляхом виявлення антикардіоліпінових антитіл, або позитивного антикоагулянту вовчаку. Аутоантитіла повинні бути виявлені принаймні 2 рази з інтервалом 6 тижнів, щоб відрізнити стійкі відповіді аутоімунних антитіл від перехідних реакцій, спричинених інфекцією або впливом ліків.

Крім свого діагностичного значення АФА можуть відігравати певну роль в передбаченні клінічних ускладнень при АФС. Присутність вовчакового антикоагулянту значною мірою асоційована з венозним тромбозом та інсультом, особливо у молодих пацієнтів, а також із втратами плода на 10-му тижні вагітності. Антитіла до кардіоліпіну мають нижче прогностичне значення, ніж вовчаковий антикоагулянт і частіше асоціюються з патологією вагітності, ніж з тромбозом. Було доведено, що ризик ускладнень, пов'язаних з АФС, збільшується зі збільшенням числа АФА. Найвищий ризик тромбоемболії та патології вагітності спостерігається у разі потрійного позитивного результату визначення АФА, тобто присутності:

- антикардіоліпінових антитіл,
- вовчакового антикоагулянту,
- антитіл до 02-ГП I.

У механізмі гіперкоагуляції, індукованої АФЛ-антитілами провідними є:

- порушення в системі активації протеїну C;
- порушення в системі 02-ГП I (відбувається його блокада);
- зниження активності анексину -V (білок ендотеліальних клітин);
- зниження продукції простацикліну ендотелією.

Рання діагностика АФС має вирішальне значення, оскільки своєчасно розпочате лікування може знизити смертність та зменшити клінічні прояви захворювання. Однак через клінічну варіабельність АФС у поєднанні з відсутністю стандартизації діагностичних тестів нерідко має місце недостатня діагностика цього захворювання.

Алгоритм визначення вовчакових антитіл (ВА) принципово заснований на послідовному проведенні коагулологічних скринінгових, тестів зі змішуванням плазми і підтверджуючих тестів. Вони включають:

- подовження одного або більше фосфоліпід-залежних скринінгових коагуляційних тестів;
- відсутність корекції подовження тесту при змішуванні досліджуваного зразка з нормальною плазмою;
- корекція подовження тесту при надлишку фосфоліпідів;
- відсутність специфічних інгібіторів будь-яких факторів системи згортання крові.

Суворе дотримання цих критеріїв забезпечує надійну лабораторну діагностику АФС. Для скринінгових тестів Комітет з Науки та Гемостазу Міжнародного Товариства з Тромбів та Гемостазу рекомендує наступні:

1. Протромбіновий час з розведеним тромбопластином.
2. Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ).
3. Час розбавленої отрути гадюки Рассела.
4. Каоліновий час (КЧ).
5. Обчислення Нормалізованого Відношення (НВ); при НВ <1,2-вовчаковий антикоагулянт відсутній; при НВ >1,2-вовчаковий антикоагулянт позитивний.

Таким чином, своєчасна діагностика АФС базується на комплексному обліку клінічних даних та виконанні лабораторних досліджень. Рання діагностика та своєчасне призначення адекватної терапії дозволяють уникнути розвитку серйозної патології (передчасне переривання вагітності, повторних інсультів, деменції та ін.).

Література

1. Макаренко ЄВ. Антифосфоліпідний синдром / Є. В. Макаренко // Проблеми здоров'я та екології. - 2017. - №4 (54). - С. 4-11.

2. Schreiber K. et al. Antiphospholipid syndrome //Nature Reviews Disease Primers. - 2018. - Т. 4. - С. 17103.
3. Arachchillage DRJ. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome / D. R. J. Arachchillage, M. Laffan // Br. J. Haematol. - 2017. - Vol. 178, - № 2. - P.181-195.
4. Laura Durcan та Michelle Petri. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome Chapter 2. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. 2017; 12:17-30.
5. Таркун П. Гематологічні дані при антифосфоліпідному синдромі. Принтер А, редактор. Антифосфоліпідний синдром. 1-е видання. Анкара: клініки Туреччини; 2021. с.25-30.