

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ І ВАГІТНІСТЬ

Проф. Н. М. ПАСІЄШВІЛІ, доц. В. С. ЛУПОЯД,
канд. мед. наук В. О. ІЛЬЧЕНКО, канд. мед. наук Ю. О. МОШКО

КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр», Харків, Україна

Розглянуто основні питання етіопатогенезу, клініки, діагностики антифосфоліпідного синдрому. Подано схеми лікування жінок під час вагітності, пологів і в післяпологовому періоді.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, антифосфоліпідні антитіла, антитіла до кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт, вагітність, післяпологовий період.

Сьогодні основним загально визнаним аутоімунним станом, що призводить до загибелі ембріона або плода, є антифосфоліпідний синдром (АФС). За даними ряду авторів, частота АФС серед жіночого населення становить 5%, а серед жінок із невиношуванням вагітності (частіше — при звичному невиношуванні) АФС виявляється у 30–42% пацієнток. Як правило, без лікування АФС ембріон або плід гинуть у 85–90% жінок, у яких при обстеженні було виявлено аутоантитіла до фосфоліпідів [1–4].

Слід відзначити, що основним ускладненням АФС є тромбози [1], тому терапія синдрому набуває неабиякої важливості для здоров'я жінки, адже майже 24% вагітних із цією патологією відзначають в анамнезі тромбози вен, а близько 7% — тромбоз мозкових судин. Небезпека тромботичних ускладнень під час вагітності і в післяпологовому періоді значно зростає внаслідок фізіологічного підвищення коагуляційних властивостей крові на тлі вираженої гіперволемії.

Виділяють первинний і вторинний АФС [5]. Деякі автори [1, 2] виділяють ще й катастрофічний АФС, при якому виникає та швидко розвивається поліорганна недостатність у відповідь на інфекційні захворювання або великі оперативні втручання. Для такого типу АФС характерними є: порушення коронарного і мозкового кровообігу, розвиток гострої печінково-ниркової недостатності, гострий респіраторний дистрес-синдром, ступор, дезорієнтація. Якщо не вжити екстрених заходів у лікуванні цього типу АФС, показник смертності буде перевищувати 60%.

Первинний АФС, як правило, трапляється у жінок без обтяженого анамнезу (що не мають захворювань).

Вторинний АФС частіше розвивається при інфекційних хворобах, злоякісних захворюваннях, ревматизмі, аутоімунних станах, необґрунтованому вживанні лікарських засобів.

До інших типів розвитку АФС належать: катастрофічний; тромботична тромбоцитарна пурпура, HELLP-синдром, гемолітико-уремічний синдром; синдром джеміванового внутрішньо-судинного згортання (ДВЗ); синдром гіпотромбінемії; АФС у сполученні з васкулітом.

Виділяють серологічні варіанти АФС із наявністю: антифосфоліпідних антитіл, що реагують з фосфатидилхоліном; антифосфоліпідних антитіл, що реагують з фосфатидилетаноламіном; β 2-глікопротеїн-1-кофакторзалежних антифосфоліпідних антитіл.

Діагностика АФС включає лабораторні методи дослідження з опорою на клінічні прояви синдрому. При лабораторних дослідженнях визначають у крові рівень антикардіоліпінових антитіл — імуноглобулінів класу G (IgG) та класу M (IgM) у середньому або високому титрі (більше у 2 рази) з проміжком у 1,5 міс методом імуноферментного аналізу для вимірювання β 2-глікопротеїнозалежних антитіл до кардіоліпіну. Встановлюють також вовчаковий антикоагулянт у плазмі (рівень підвищений у 2 рази) з інтервалом у 6 тиж (каоліновий час, тест Рассела із розведеною отрутою гадюки, протромбінний час із розведенням, подовження фосфоліпідзалежної фази згортання плазми).

До клінічних критеріїв АФС можна віднести судинні тромбози, особливо у вагітних жінок, патологічний перебіг вагітності (антенатальна загибель ембріона (плода) на 10-му і більше тижні гестації, передчасні пологи на тлі вираженої плацентарної недостатності або тяжкого перебігу прееклампсії, три самовільних викидні до 10 тиж вагітності). Слід відзначити, що у вагітних із невиношуванням необхідно виключити хромосомну патологію, анатомічні зміни та гормональні порушення [3].

До інших клінічних проявів АФС належать усілякі неврологічні захворювання (епілепсія, мігрень тощо), ендокардит, серозити (плеврит, перикардит), порушення функції нирок, аутоімунна тромбоцитопенія, висипи на шкірі (сітчасте ліведо та ін.).

Таким чином, запідозрити АФС можна вже при наявності у жінки звичних викиднів, раннього гестозу (особливо у разі його тяжкого перебігу), гіпотрофії плода, плацентарної недостатності, тромбоцитопенії або хибнопозитивної реакції Вассермана.

У лікуванні вагітних з АФС використовується переважно кілька схем: антикоагулянти й антиагреганти в комплексі з глюкокортикоїдами;

поєднання глюкокортикоїдів з ацетилсаліциловою кислотою; монотерапія гепарином натрію або ацетилсаліциловою кислотою; антикоагулянти й антиагреганти для корекції гемостазу [4].

Ряд авторів відзначають, що використання антикоагулянтів і антиагрегантів разом (гепарин — 10 000 МО на добу + ацетилсаліцилова кислота — 75 мг на добу) є більш ефективним, ніж інші методи терапії [5, 6].

Без відповідної терапії АФС народження життєздатних дітей спостерігається лише у 6% досліджень [2].

Для вагітних з АФС і тромбозами в анамнезі деякі автори вважають обов'язковим призначення гепарину з ранніх термінів гестації під контролем коагулограми, а при вагітності без судинних тромбозів у минулому — низькомолекулярні гепарини у суто профілактичних цілях. При наявності антитіл до кардіоліпіну без тромбозів в анамнезі медикаментозне лікування не потрібне, достатньо спостереження за перебігом вагітності.

Застосування великих доз глюкокортикоїдів (до 60 мг на добу) сьогодні визнане помилковим через високий рівень розвитку побічної дії препаратів. Можна призначити терапію глюкокортикоїдами у низьких дозах (5–15 мг на добу) протягом усієї вагітності та перших 5–10 дн після пологового періоду.

У лікування АФС слід обов'язково включати дипіридамо́л у дозі 75–100 мг упродовж дня, оскільки він покращує матково-плацентарний кровотік і його можна використовувати у ранніх термінах вагітності.

При лікуванні контроль згортальної системи крові проводять один раз на два тижні. У тих спостереженнях, де активність тромбоцитів поєднується з гіперкоагуляцією і ризиком тромбозів, показані малі дози низькомолекулярних гепаринів (клексан, фленокс, фрагмін, фраксипарин, еноксапирин натрію, надропарин кальцію, далтепарин натрію), тому що вони не проникають через плацентарний бар'єр і не чинять негативного впливу на плід. При використанні низькомолекулярних гепаринів рідше розвиваються такі ускладнення, як гепариніндукована тромбоцитопенія, остеопорози, геморагії, і вагітні легше переносять ці препарати.

Застосування низькомолекулярних гепаринів у малих дозах (надропарин кальцію — 0,3–0,6 мл 1–2 рази на добу, лікувальна доза — 0,01 мл/кг; далтепарин натрію — 2500–3000 МО 1–2 рази на добу, або 50 МО/кг; еноксапирин натрію — 20–40 мг 1 раз на добу (з профілактичною метою) або 1 мг/кг (лікувальна доза)) не потребує такого ретельного контролю за загортальною системою крові, як при лікуванні гепарином. Із метою запобігання остеопорозу призначають препарати кальцію (кальцій-ДЗ нікомед, кальце́мін та ін.).

Обстеження жінок з АФС треба проводити до настання вагітності: збір анамнезу, визначення антитіл до кардіоліпіну та вовчакового антикоагулянта, контроль коагулограми і тромбоцитів,

виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом, дослідження рівнів гормонів, генетичне, ультразвукове дослідження [7]. Із ранніх термінів вагітності вивчають активність аутоімунного комплексу: визначають антифосфоліпідні антитіла, антитіла до кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт, проводять гемостазіологічний контроль та при необхідності індивідуально підбирають необхідну дозу глюкокортикоїдних, антикоагулянтних та антиагрегантних препаратів.

У перші 3–4 тиж вагітності при призначенні антикоагулянтної терапії слід щотижня проводити клінічний аналіз крові з обов'язковим підрахунком кількості тромбоцитів для діагностики тромбоцитопенії. Зі зростанням терміну вагітності аналіз крові виконують одноразово на два тижні. УЗД проводять на 6-й та 12-й тижні вагітності для визначення росту й розвитку плода, а з 16-го тижня — раз на місяць для оцінки кількості навколоплідних вод і темпів росту плоду (за нормою — 1 мм на добу).

У II та III триместрах вагітності досліджують функцію нирок і печінки (визначення рівнів ферментів — аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази, сечовини, креатиніну в сироватці крові, протеїнуриї тощо), виявляють інфекції, що передаються статевим шляхом. У ці ж періоди контролюють стан шийки матки, проводять доплерометричне дослідження для виявлення плацентарної дисфункції й оцінки якості призначеної терапії.

Із 33–34-го тижня вагітності виконують кардіотокографічне дослідження (оцінюють стан внутрішньоутробного плода задля вибору оптимального терміну розродження), а в пологах необхідний кардіомоніторний контроль за станом плода через його хронічну гіпоксію різного ступеня тяжкості й можливий розвиток дистресу на тлі плацентарної недостатності. Слід пам'ятати про можливе передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, що може призвести до загибелі плода й розвитку синдрому ДВЗ.

У пологах і на 3–5-ту добу післяпологового періоду проводять ретельний контроль гемостазу, а при гіперкоагуляції вводять гепарин натрію (10–15 тис. од. на добу протягом 10 дн), призначають ацетилсаліцилову кислоту — до 100 мг на добу протягом місяця. Якщо у післяпологовому періоді виникають тромбози, питання щодо хірургічного лікування вирішується сумісно із судинними хірургами.

Ураховуючи, що у післяпологовому періоді ризик тромбоемболічних ускладнень зростає, необхідно проводити глюкокортикоїдну терапію протягом 2–3 тиж з поступовою відміною препаратів.

Необхідно зазначити, що у породіль, які отримують антиагреганти й антикоагулянти, лактація має бути припинена, хоча у деяких випадках годування грудьми може бути відкладене на час лікування.

Особливої уваги потребує навчання пацієнтки з встановленим діагнозом АФС: їй слід роз'яснити необхідність лікування не тільки під час вагітності,

а й у післяпологовому періоді. При появі клінічних ознак тромбозу вен нижніх кінцівок (набряк, почервоніння, біль на протяжності вен) треба звертатися до лікаря або судинного хірурга, оскільки таких жінок ведуть акушери-гінекологи разом із судинними хірургами, і тактика лікування визначається *ex consilio*. При виникненні тромбозів мезентеріальних судин (некроз кишечника, перитоніт), судин мозку, печінки (синдром

Бадда — Кіарі), нирок (нефротичний синдром), сітківки тощо необхідні консультації лікарів суміжних спеціальностей.

Слід особливо відзначити, що жінкам з АФС і судинними тромбозами контроль ревматолога, хірурга, акушера-гінеколога необхідний і після сприятливого завершення вагітності. Питання щодо тривалості прийому антиагрегантної й антикоагулянтної терапії вирішуються індивідуально.

Список літератури

1. *Медведь В. И.* Антитромботическая терапия при антифосфолипидном синдроме у беременных / В. И. Медведь // *Здоров'я України. Тематичний номер.*— 2011.— Жовт.— С. 31.
2. Антитромботический синдром в акушерской практике; под. ред. А. Д. Макацария.— М.: Руссо, 2000.— 344 с.
3. *Дубоссарська Ю. О.* Антитромботический синдром: сучасний погляд на добре відому проблему / Ю. О. Дубоссарська // *Медичні аспекти здоров'я жінки.*— 2018.— № 1 (114).— С. 27–29.
4. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 року № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».— URL: <http://zakon.rada.gov.ua>v0624282-08>
5. Наказ МОЗ України від 08.10.2007 року № 626 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».— URL: <http://zakon.rada.gov.ua>v0626282-07>
6. *Кулаков В. И.* Профилактика, диагностика и лечение невынашивания беременности. Информ. письмо № 2510/3796-03-32 от 11 апреля 2003 г. / В. И. Кулаков, В. М. Сидельникова, А. А. Агаджанова.— М., 2003.— 25 с.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Н. М. ПАСИЕШВИЛИ, В. С. ЛУПОЯД, В. А. ИЛЬЧЕНКО, Ю. А. МОШКО

Рассмотрены основные вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики антифосфолипидного синдрома. Представлены схемы лечения женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, беременность, послеродовой период.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND PREGNANCY

N. M. PASIESHVILI, V. S. LUPOYAD, V. O. ILCHENKO, Yu. O. MOSHKO

The main issues of etiopathogenesis, clinics, diagnostics of antiphospholipid syndrome have been considered. The protocols of treatment of the women during pregnancy, childbirth and postpartum period have been presented.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, pregnancy, postpartum period.

Надійшла 26.07.2019