

АО «Медицинский Университет Астана»

Антифосфолипидный синдром

Выполнил: Сеитбеков Н.Р.

7/110 ВБ

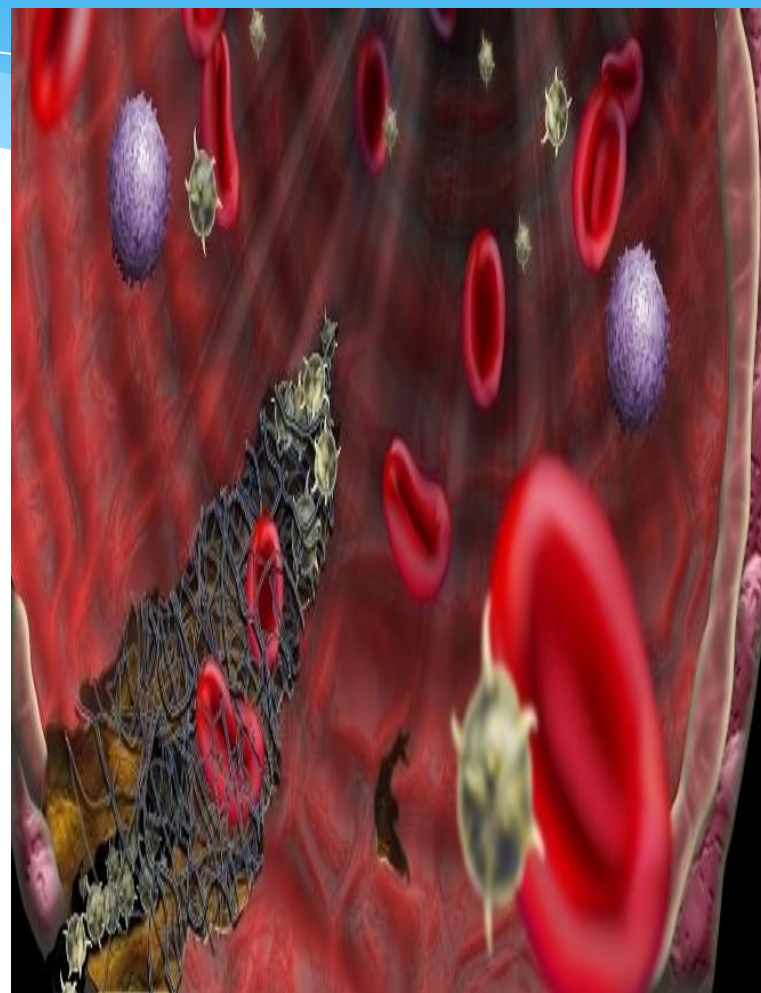
Астана 2017г

Антифосфолипидный синдром или синдром антифосфолипидных антител (АФС или САФА, синдром Хьюза)

Это аутоиммунное состояние гиперкоагуляции, вызванное антифосфолипидными антителами. АФС провоцирует образование тромбов (тромбоз) как в артериях, так и венах, а также связанные с беременностью осложнения, такие как выкидыш, мертворождение, преждевременные роды и тяжелая преэклампсия.

(Невоспалительное аутоиммунное заболевание, обусловленное наличием антител к фосфолипидным детерминантам и проявляющееся повторными венозными или артериальными тромбозами, привычным невынашиванием беременности).

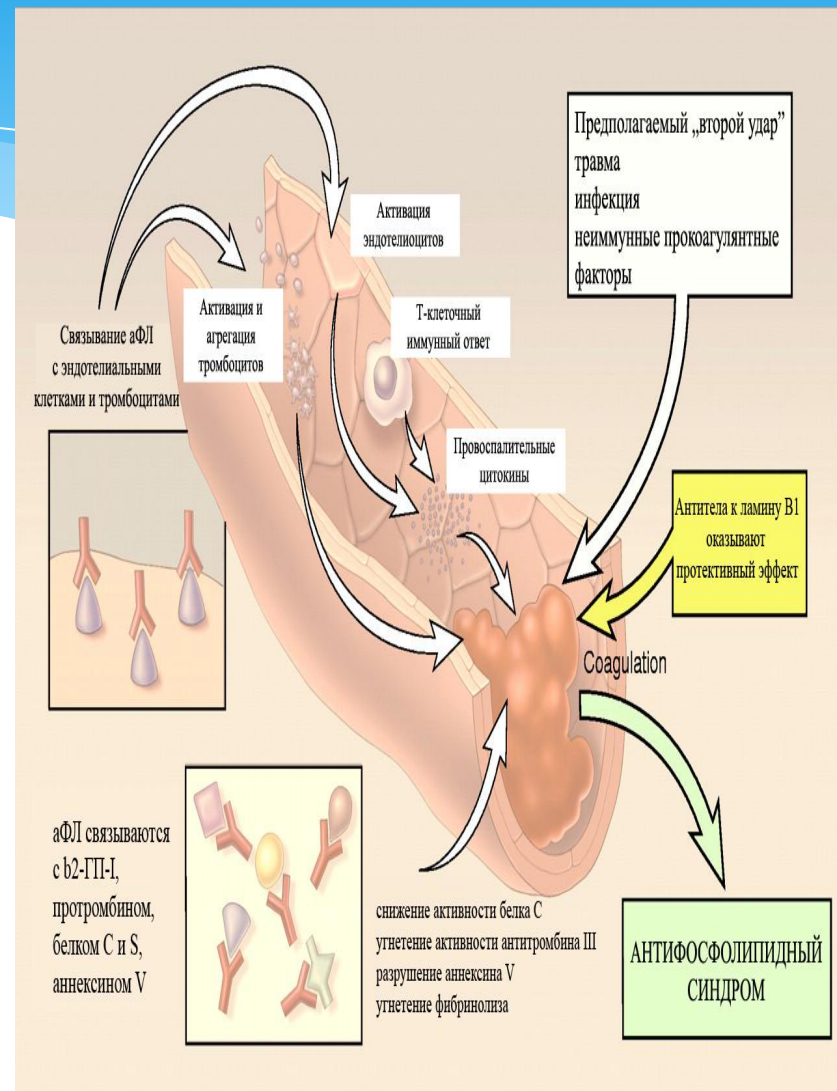
МКБ-10 • D89.9 Нарушение, вовлекающее иммунный механизм, неуточнённое.



История

Изучение антифосфолипидных антител (АФЛА) началось в 1906 г., когда Вассерманом был разработан серологический метод диагностики сифилиса .

- В начале 40-х годов было обнаружено, что основным компонентом, с которым реагируют антитела в реакции Вассермана, является отрицательно заряженный фосфолипид (ФЛ) кардиолипин.
- В начале 50-х годов в сыворотках больных СКВ обнаружили циркулирующий ингибитор свертывания крови, который был назван волчаночным антикоагулянт (ВА).
- Было отмечено, что при СКВ продукция ВА сопровождается не кровоточивостью, а парадоксальным увеличением частоты тромботических осложнений .
- АФЛА являются серологическим маркером своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению и другие разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические нарушения.
- В 1986 г. G. Hughes (английский ревматолог) и соавт. предложили обозначать этот симптомокомплекс как **Антифосфолипидный синдром (АФС)** .



Группа риска по АФС

- ❑ Сердечно-сосудистая патология: инфаркты в молодом возрасте, тромбоз, ревматические поражения клапанов сердца, бородавчатый эндокардит, искусственные клапаны и кава-фильтры
- ❑ Акушерская патология: привычное невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность в I-II триместрах, внутриутробная гибель плода, поздний гестоз, плацентарная недостаточность, ЗВУР плода
- ❑ Поражение суставов: аналогичны СКВ, ревматоидный артрит
- ❑ Неврологические проявления «синдрома малого инсульта»: мигрень, развитие судорожного синдрома
- ❑ Кожные проявления: коллагеновый некроз, герпетическая инфекция, сетчатое ливедо
- ❑ Инфекционные заболевания: хронический активный гепатит
- ❑ Аутоимунные заболевания
- ❑ Гематологические нарушения
- ❑ Заболевания ЖКТ (болезнь Крона)
- ❑ Гинекологические заболевания: эндометриоз, нарушение менструального цикла по типу гиперменструального синдрома



Классификация

- Первичный.
- Вторичный:
 - Ревматологические (СКВ, ССД, РА, болезнь Шегрена)
 - Системные васкулиты (узелковый периартериит, болезнь Хортона, болезнь Такаясу, болезнь Шенлейна–Геноха)
 - Злокачественные новообразования
 - Вирусные, бактериальные, паразитарные инфекции (туберкулез, малярия, вирусы Эпштейна–Барра, гепатитов А, В, С, ВИЧ, ЦМВ, корь, краснуха)
 - Лекарственные препараты (гидралазин, прокаинамид, хинидин и др)
 - Заболевания ЦНС (миастения)
- Катастрофический АФС (острая коагулопатия, протекающая с множественными тромбозами внутренних органов):
 - Заболевания ЦНС (миастения)
 - Поражение МКЦ русла
 - Фульминантное течение
 - Полиорганная недостаточность, в основном ОПН и РДСЛ
 - Реже – поражения сердца, инфаркты печени, острый панкреатит
- АФЛ-негативный вариант АФС (серологические маркеры заболевания не определяются).



- Поражение 1% всех больных АФС
- Может быть первым проявлением АФС
- Летальность 50%

Встречаемость

Клинические проявления

Частота более
30%

Тромбоз глубоких вен конечностей
Спонтанные аборты на ранних сроках
беременности
Тромбоцитопения

Частота более
20%

Сетчатое ливедо
Мигрень
Инсульт

Частота более
10%

Тромбоэмболия легочных артерий
Транзиторные ишемические атаки
Спонтанные аборты на поздних сроках
беременности
Утолщение/дисфункция клапанов сердца
Гемолитическая анемия



Рис. 1. Сетчатое ливедо у больной с АФС



Рис. 2. Хронические язвы правой голени и трофические изменения кожи стопы на почве рецидивирующих тромбофлебитов при АФС



Рис. 3. Подногтевые инфаркты при АФС



Сетчатое ливедо

Встречаемость

Клинические проявления

Частота более 1%

Преэклампсия, эклампсия

Тромбоз артерий верхних и нижних конечностей, тромбоз вен верхних конечностей

Инфаркт миокарда, рестенозы после АКШ, стенокардия, кардиомиопатия, вегетации на клапанах

Эписиндром, острая энцефалопатия, мультиинфарктная деменция

Язвы ног, гангрена пальцев рук и ног, некрозы кожи, псевдоваскулитные поражения

Преходящая слепота (amaurosis fugax), нейропатия зрительного нерва, тромбоз артерий сетчатки

Аваскулярный некроз костей

Поражение почек (тромбоз клубочков, инфаркт почек, тромбоз почечных артерий и вен)

Легочная гипертензия, легочный микротромбоз

Поражение ЖКТ (ишемия пищевода и кишечника), инфаркт селезенки

Частота менее 1%

Транзиторная амнезия, церебральная атаксия

Тромбоз мозговых вен, тромбоз вен сетчатки

Внутрисердечный тромбоз

Инфаркт поджелудочной железы

Синдром Аддисона

Поражение печени (синдром Бадда-Киари, тромбоз мелких печеночных вен)

Другие типы поражения легких (острый респираторный дистресс-синдром взрослых, легочные геморрагии)

Поражение почек при АФС



Тромбоз почечной
вены



Стеноз почечной
артерии



Инфаркт почки

Фосфолипиды

Кардиолипин (дифосфатидилглицерол) — фосфолипид, который присутствует в плазме крови в составе липопротеинов и входит в состав внутренней мембраны митохондрий. Антитела к кардиолипину (АКА) относятся к группе антифосфолипидных антител, обладают протромбогенным потенциалом и являются одним из лабораторных критериев диагноза АФС.

Референтные значения, R (Индекс):

Антитела к кардиолипину IgM

Менее 1,0 -- отрицательный. Более или равно 1,0 -- положительный.

Антитела к кардиолипину IgG

Менее 1,0 -- отрицательный. Более или равно 1,0 -- положительный.

2. **Волчаночный антикоагулянт (ВА)** относится к иммуноглобулинам класса IgG и представляет собой гетерогенную группу антител, направленных против отрицательно заряженных фосфолипидов и впервые был выявлен у больных с СКВ. Является одним из лабораторных критериев антифосфолипидного синдрома (АФС) согласно рекомендациям, принятым на XII Международном симпозиуме по диагностике АФС в Саппоро, 2006 г.

Референтные значения, R (Индекс):

0,8-1,2 -- отсутствие риска; 1,2-1,5 -- слабо выраженный риск; 1,5-2,0 -- умеренно выраженный риск; больше 2,0 -- сильно выраженный риск

3. **β -2-гликопротеид I (антитела IgA, IgG, IgM)**-гликозилированный белок плазмы крови с антикоагулянтными свойствами: обладает непрямой антикоагулянтной активностью за счет ингибирования протромбинового комплекса и подавления активации тромбоцитов.

Референтные значения, R (Индекс):

Менее 1,0 -- отрицательный результат. Более или равно 1,0 -- положительный результат

Лабораторные критерии

- * Антикардиолипиновые антитела (АКА), IgG и/или IgM, выявленные в 2 или более случаях в течение 12 недель стандартизированным методом.
- * Волчаночный антикоагулянт (ВА), выявленный в 2 случаях или более в течение 12 недель методом, соответствующим рекомендациям Международного общества тромбоза и гемостаза.
- * Антитела к β -2 гликопротеину I, IgG и/или IgM, выявленные в 2 случаях или более в течение 12 недель стандартизированным методом.
- * Для постановки диагноза АФС необходим один клинический и один лабораторный критерий, выявляемый на протяжении не менее 12 недель. Таким образом, постановка диагноза при первом тестировании и выявлении антифосфолипидных антител невозможна.

Основные направления лечения больных с АФС:

- Терапия глюкокортикоидами в низких дозах - 5–15 мг/сут в пересчете на преднизолон. Сочетание их с антиагрегантами и антикоагулянтами.
- Назначение глюкокортикоидов совместно с ацетилсалициловой кислотой.
- Коррекция системы гемостаза антиагрегантами и антикоагулянтами.
- Монотерапия ацетилсалициловой кислотой.
- Монотерапия гепарином натрия.
- Высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов.
- Профилактика плацентарной недостаточности у беременных.
- Профилактика реактивации вирусной инфекции при носительстве вируса простого герпеса II типа и цитомегаловируса у беременных.
- Лечение плацентарной недостаточности у беременных.
- Лечебный плазмаферез по показаниям.

Лечение

- Коррекция образа жизни.
- При острых тромбозах – ведущее место занимают прямые антикоагулянты - гепарин и низкомолекулярные гепарины (фраксипарин). Первоначальное лечение-5000 ЕД в/в, Затем 1000-1200 ЕД/ч. Когда уровни гепарина в плазме достигнут 0,4 ед/мл, обычно через 1-2 дня после начального лечения, можно начинать терапию варфарином.
- Непрямые антикоагулянты (варфарин).
- Дезагреганты (низкие дозы аспирина 50-100 мг/с). У больных с высоким уровнем АФЛА, но без клинических проявлений.
- * Больные с клиническими проявлениями – антагонисты витамина К (варфарин, фенилин, аценокумарол).
- * При недостаточности монотерапии варфарином возможно назначение комбинации с аспирином (низкие дозы) и/или дипиридамолом (у лиц молодого возраста без факторов риска кровотечения).
- * Аминохинолиновые препараты (плаквенил, делагил) обладают противовоспалительным, антитромботическим и гиполипидемическим эффектами.
- * Глюкокортикоиды в низких дозах 5-15 мг/с в пересчете на преднизолон.
- Лечение гиперлипидемии (статины).
- Лечение артериальной гипертензии (иАПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция).

Низкомолекулярные гепарины (при беременности):

- * эноксапарин натрий - профилактическая доза 20–40 мг 1 раз в сутки, лечебная - 1 мг/кг массы (распределение суточной дозы на 1 или 2 подкожных введения);
- * далтепарин натрий - по 2500–5000 МЕ 1–2 раза в сутки или 50 МЕ/кг массы;
- * надропарин кальций - по 0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1–2 раза в сутки, лечебная доза - 0,01 мл (95 МЕ)/кг 2 раза в сутки.

Лечение АФС

- Плазмаферез.
- Интенсивная антикоагулянтная терапия.
- Свежезамороженная плазма.
- Пульс-терапия ГКС.
- Цитостатики .
- В/в иммуноглобулин (особенно при тромбоцитопении).

Акушерская патология

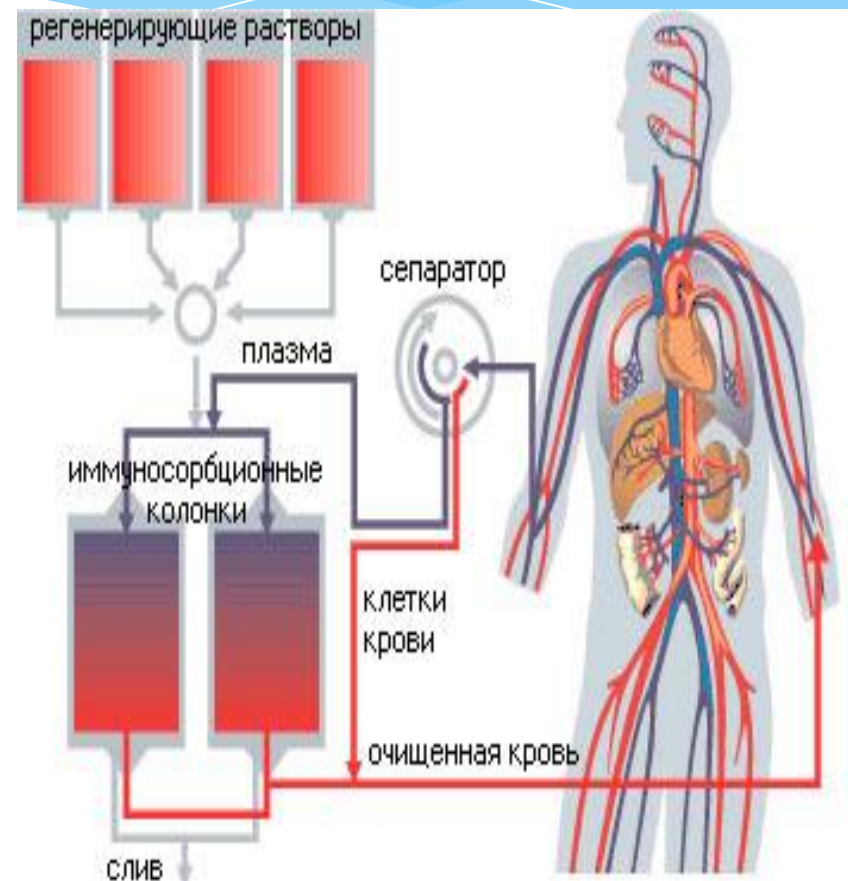
- Малые дозы аспирина.
- Во время беременности – сочетание аспирина с низкомолекулярными гепаринами.
- Родоразрешение путем кесарева сечения.
- Карбонат кальция + вит Д (профилактика остеопороза при гепаринотерапии).
- Непрямые антикоагулянты противопоказаны (тератогенное действие).
- ГКС только при вторичном АФС (напр СКВ).
- Иммуноглобулин. В целях профилактики активации хронической инфекции используют внутривенное капельное введение нормального человеческого иммуноглобулина в дозе 25 мл через день троекратно в каждом триместре беременности или 10% раствора иммуноглобулина (γ-глобулина) в дозе 5 г с интервалом в 1–2 дня, на курс 2 введения.

Плазмаферез

Методика проведения плазмафереза включает эксфузию за 1 сеанс 30% объема циркулирующей плазмы, что составляет 600–900 мл.

Плазмозамещение проводят коллоидными и кристаллоидными растворами.

Соотношение объема удаляемой плазмы и объема плазмозамещающих растворов составляет вне беременности 1:1, а во время беременности 1:1,2 с использованием 10% раствора альбумина в количестве 100 мл. Плазмаферез стал эффективным методом лечения больных с антифосфолипидным синдромом и может быть использован в комплексе с другими медикаментозными средствами.



Алгоритм анти тромботической терапии больных АФС



Дополнительные препараты

Аминохинолиновые (противомалярийные) препараты (гидроксихлорохин)

Глюкокортикоиды (только при СКВ и КАФС)

Человеческий Ig в/в (при акушерской патологии и КАФС)

Плазмаферез (при КАФС)

Профилактика

Профилактика повторных тромбозов при АФС представляет сложную проблему. Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе АФС, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений.

Список литература

Основная:

- * **Акушерство:** учебник для студ. мед. вузов рек. УМО по мед. и фармац. образованию вузов России/ Г. М. Савельева [и др.]. - М.: Гэотар Медиа, 2009. - 651 с.: ил.
- * **Руководство к практическим занятиям по акушерству:** учебное пособие для студ. мед. вузов/ В. Е. Радзинский [и др.] ; под ред. В. Е. Радзинского. - М.: МИА, 2004. - 574 с.: рис., табл.

Дополнительная:

- * **Акушерство. Клинические лекции:** учебное пособие с компакт-диском для студ. мед. вузов/ О. В. Макаров [и др.] ; под ред. О. В. Макарова. - М.: Гэотар Медиа, 2007. - 630 с. + 1 эл. опт. диск (CD-ROM).
- * **Классическое акушерство: руководство: в 2 кн./ В. В. Абрамченко.** - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007 - Кн. 1. - 2007. - 807 с.: ил..