

ҚР ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ
МИНИСТРЛІГІ

С.Ж..АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Кафедра резидентуры и интернатуры по терапии №2

Срс на тему:
«Поражение сердечно-сосудистой системы
при АФС»

Врач – интерн 755

Антифосфолипидный синдром

- СИМПТОМОКОМПЛЕКС, в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции и появление антител к широко распространенным фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани.
- Серологические маркеры этого синдрома - антифосфолипидные антитела (аФЛ).

антифосфолипидных антител (аФЛ)

- волчаночный антикоагулянт - антитела класса IgG или IgM, способные *in vitro* подавлять фосфолипиднозависимые коагуляционные реакции путем взаимодействия с фосфолипидным компонентом протромбиназы активаторного комплекса.
- антитела к кардиолипину (основной антиген реакции Вассермана) - могут относиться к различным изотипам иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA;
- антитела, реагирующие со смесью кардиолипина, холестерина, фосфатидилхолина, определяемые с помощью реакции агглютинации (ложноположительная реакция Вассермана);
- бета2-гликопротеин-1-кофакторзависимые антифосфолипидные антитела (бета2-ГП1-кофакторзависимые АФЛ) - подавляющие естественную антикоагулянтную активность бета2-ГП1. Бета2-ГП1 является важным естественным антикоагулянтом, он подавляет внутреннюю активацию антикоагуляционного каскада и агрегацию тромбоцитов. Подавление бета2-ГП1-кофакторзависимых антител сопровождается развитием тромбозов.

История изучения АФС

- 1907 г. разработка лабораторного метода диагностики сифилиса - обнаружены АТ, названные реакинами.
- В 1941 г. - активный антигенный компонент в этой тест-системе - фосфолипид кардиолипин (КЛ).
- Начиная с 1938 г. установлено, что возможна ложноположительная RW (Б-ЛПРВ). Оказалось, что Б-ЛПРВ встречается в двух основных вариантах:
 - острым (у больных с несифилитической инфекцией, исчезает с выздоровлением);
 - хроническом (может сохраняться в течение многих лет при отсутствии видимого причинного фактора.).
- В начале 50-х годов установлено, что хроническая Б-ЛПРВ часто встречается при аутоиммунных заболеваниях, особенно СКВ (30–44 %). В плазме больных СКВ выявлен фактор, ингибирующий свертываемость крови - волчаночный антикоагулянт (ВА). Дальнейшие наблюдения показали, что ВА — иммуноглобулин.

- В 1983 г. после разработки радиоиммунных методов определения АТ к КЛ была выявлена сильная ассоциация между наличием аКЛ, ВА, Б-ЛПРВ и развитием тромботических осложнений и тромбоцитопенией.
- В 1986 г. описан клинико-лабораторный симптомокомплекс, ассоциирующийся с наличием аКЛ и включающий рецидивирующий тромбоз, спонтанные аборты, тромбоцитопению, неврологические нарушения — антикардиолипиновый синдром (в последующем — АФС).
- В дальнейшем выявлено, что АФС может развиваться и при отсутствии СКВ

Гиперпродукция антител к фосфолипидам при различных заболеваниях

- системная красная волчанка (до 70% случаев)
- ревматоидный артрит,
- системная склеродермия,
- синдром Шегрена,
- злокачественные новообразования,
- лимфопролиферативные синдромы,
- аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура,
- на фоне острых и хронических вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций (инфекционный мононуклеоз, СПИД и др.),
- при ряде заболеваний ЦНС,
- при некоторых формах акушерской патологии,
- на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, психотропных средств и др.).

Показания к определению АТ к фосфолипидам (аФЛ)

1. Все больные с системной красной волчанкой.
2. Вероятный тромбоз до 40 лет.
3. Необычная локализация тромбоза (например, мезентериальные вены).
4. Необъясненный неонатальный тромбоз.
5. Идиопатическая тромбоцитопения (исключить болезнь Мошковича).
6. Артериальный тромбоз до 40 лет.
7. Кожный некроз на фоне приема непрямых антикоагулянтов.
8. Необъяснимое удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).
9. Рецидивирующие спонтанные аборты (2 и больше).
10. Ранний острый инфаркт миокарда (ОИМ).
11. Наличие родственников с тромботическими нарушениями.

Классификация АФС

1. Клинические варианты:

а) первичный АФС;

б) вторичный АФС:

- при ревматических и аутоиммунных заболеваниях;
- злокачественных новообразованиях;
- применении лекарственных препаратов;
- инфекционных заболеваниях;
- наличии иных причин;

в) другие варианты:

- «катастрофический» АФС;
- ряд микроангиопатических синдромов (тромботическая тромбоцитопения, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром);
- синдром гипотромбинемии;
- диссеминированная внутрисосудистая коагуляция;
- АФС в сочетании с васкулитом.

2. Серологические варианты:

а) серопозитивный АФС с аКЛ и/или ВА;

б) серонегативный:

- с IgM аФЛ, реагирующими с фосфатидилхолином;
- с АФС, реагирующими с фосфатидилэтаноламином;
- с антителами, реагирующими с b-2-ГП-1-кофакторзависимыми аФЛ.

Этиология АФС.

- может быть первичным, не связанным с какой либо предшествующей патологией
- наиболее часто развивается при названных выше заболеваниях, сопровождающихся продукцией антифосфолипидных антител.
- Существует генетическая предрасположенность, которая связана с носительством антигенов HLA DR7, DQBj, DR4.

Основной патогенетический механизм АФС

антифосфолипидные антитела



сосудистые, клеточные и гуморальные
компоненты системы коагуляции



нарушение равновесия между
протромботическими и антипротромботическими
процессами



развитие тромбозов.

Патогенетические влияния антифосфолипидных антител

- эндотелиальная клетка
- тромбоциты
- гуморальные компоненты коагуляции



Развитие тромбозов

Сбор анамнеза у больного с АФС

Наследственность

- Наличие у родственников: ревматических заболеваний; рецидивирующих инсультов (особенно в возрасте до 50 лет); рецидивирующих инфарктов (особенно в возрасте до 50 лет); рецидивирующего тромбоза; в анамнезе — спонтанные аборт, эклампсия, преэклампсия.

Инфекции

- если больному ранее определялись АКЛ, была ли связь выявления антител с обострением хронической инфекции или с развитием острой инфекции.

Прием лекарственных препаратов (может вызвать волчаночноподобный синдром или способность к повышенной выработке антител к фосфолипидам):

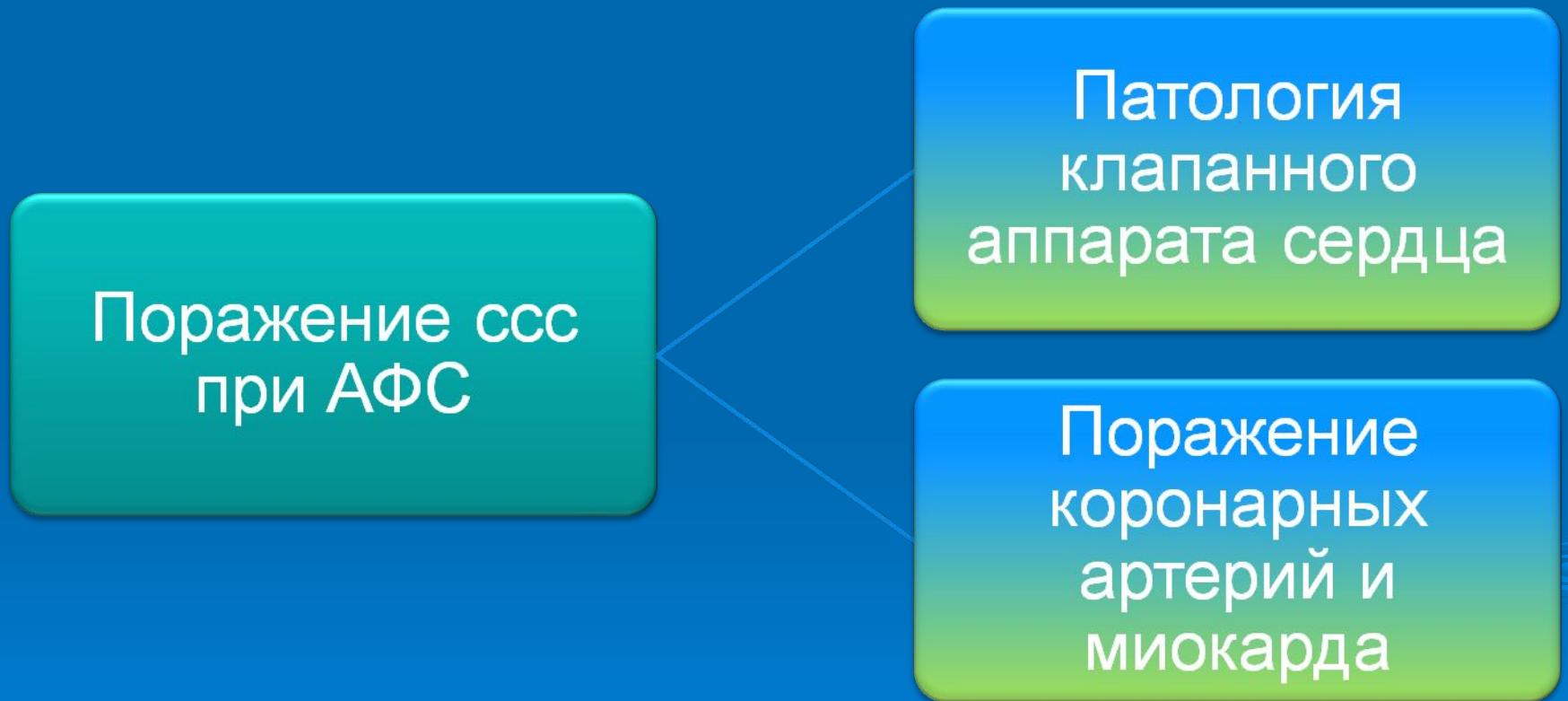
- гормональных контрацептивов; новокаинамида; хинидина; гидралазина (входит в состав апрессина); психотропных препаратов.

Наличие онкологических заболеваний

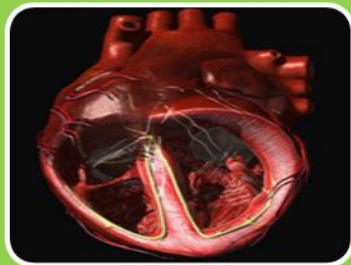
Клиническая картина

- Венозные тромбозы
- Артериальные тромбозы
- Поражение ЦНС
- Поражение сердца
- Поражение почек
- Поражение печени тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари)
- Поражение легких (тромбоэмболии легочной артерии и тромботическая легочная гипертензия)
- Поражение кожи
- Акушерская патология

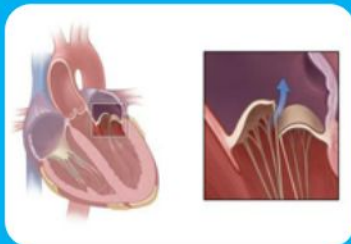
Поражение сердечно-сосудистой системы



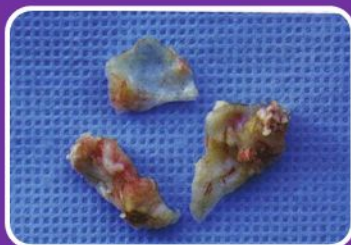
Патология клапанов сердца



Псевдоинфекционный эндокардит с вегетациями



недостаточность и/или стеноз митрального, аортального и/или трехстворчатого клапана



утолщение, фиброз и кальциноз створок клапанов

Поражение коронарных артерий:

Поражение коронарных артерий:

острый инфаркт миокарда;

нестабильная стенокардия;

рестеноз после аортокоронарного шунтирования;

поражение миокарда (кардиомиопатия).

Псевдоинфекционный эндокардит

- Небактериальный (неинфекционный, псевдоинфекционный) тромботический эндокардит (НБТЭ) характеризуется отложением на створках клапанов тромбов, не содержащих бактерий. Наиболее часто поражаются митральный и аортальный клапаны. Вегетации, как правило, не превышают в размере 6-7 мм и обладают высокой склонностью к эмболии.

Псевдоинфекционный эндокардит

- Основные проблемы у пациентов с НБТЭ - тромбоэмболический синдром, развитие клапанной дисфункции с клиническими признаками сердечной недостаточности.

Трудности дифференциальной диагностики

- НБТЭ сложно диагностировать, если заболевание, лежащее в его основе, сопровождается лихорадкой (диффузные заболевания соединительной ткани и др.).
- Ведущим методом диагностики НБТЭ является чреспищеводная эхокардиография.

Коронарная патология при АФС

- Острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиекардиальных коронарных сосудов может привести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионарного или общего нарушения сократимости миокарда и гипертрофией левого желудочка.

Острая коронарная патология.

- Одной из наиболее частых форм среди лиц молодого возраста без предшествующего клинически значимого атеросклеротического процесса и соответствующих факторов риска является инфаркт миокарда (ИМ) вследствие тромбоза крупных ветвей коронарных артерий, рестеноза после аортокоронарного шунтирования (АКШ), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА)

Категории риска пациентов, которым показано обследование для исключения АФЛС:

- больные с ИМ в возрасте до 45 лет;
- пациенты, у которых в анамнезе отмечали эпизоды тромбозов (венозные и/или артериальные) и/или акушерскую патологию;
- лица с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний (особенно СКВ);
- пациенты с рестенозом после АКШ менее чем через 1 год или тромбозом, несмотря на прием антикоагулянтов;
- больные с реокклюзией в течение 3 мес после ЧТКА даже на фоне терапии антикоагулянтами

Рецидивизирующие венозные тромбозы

- Частая локализация в глубоких венах нижних конечностей, нередко в почечных и печеночных венах
- эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легочную артерию □ развитие легочной гипертензии и легочные геморрагии.
- тромбозы подключичной вены, вены сетчатки.
- синдром верхней или нижней полой вены при тромбозе соответствующей локализации.
- Тромбоз центральной вены надпочечников с последующим развитием геморрагии и их некроза □ хроническая надпочечниковая недостаточность.

Артериальный тромбоз

- ишемия и гангрена нижних конечностей,
- синдром дуги аорты,
- асептический некрозом головки бедра.



Поражение ЦНС

- тромбоз артерий головного мозга □ транзиторные ишемические атаки, рецидивирующие инсульты □ парезы и параличи, судорожный синдром, прогрессирующее слабоумие, психические нарушения.
- мигренеподобные головные боли,
- хорея,
- поперечный миелит.
- Не исключено, что синдром Снеддона (сочетание сетчатого ливедо, рецидивирующего тромбоза церебральных артерий и артериальной гипертензии) также является проявлением АФС.

Поражение почек

- тромбоз почечной артерии,
- инфаркт почки, внутриклубочковый микротромбоз («почечная тромботическая микроангиопатия»)
- □ развитие гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности.



Поражение кожи

- сетчатое ливедо (сосудистая сеточка в виде синеватых пятен на голенях, ступнях, бедрах, кистях, особенно хорошо выявляемая при охлаждении);
- поверхностная сыпь в виде точечных геморрагии, напоминающих васкулит;
- некроз кожи дистальных отделов нижних конечностей;
- хронические язвы ног;
- кровоизлияния в подногтевое ложе (симптом «занозы»).

Поражение кожи (продолжение)



Поражение кожи (продолжение)



Акушерская патология

Наиболее характерное проявление антифосфолипидного синдрома.

Возможны следующие виды акушерской патологии:

- привычное невынашивание беременности,
- рецидивирующие спонтанные аборты,
- внутриутробная гибель плода,
- поздний токсикоз беременности,
- преэклампсия,
- эклампсия,
- хорея,
- задержка внутриутробного развития плода,
- преждевременные роды.

Основной механизм акушерской патологии □ тромбоз сосудов плаценты, развитие инфаркта и недостаточности плаценты, угнетение синтеза простаглицлина, дефицит которого обуславливает гипертонус матки и выкидыш.

Лабораторные данные

- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Коагулограмма
- Иммунологическое исследование крови

Общий анализ крови

- увеличение СОЭ,
- тромбоцитопения умеренная (количество тромбоцитов составляет $70-120 \times 10^9/\text{л}$) и не требует специального лечения;
- возможен лейкоцитоз,
- иногда развивается гемолитическая анемия.

Биохимический анализ крови

- гипергаммаглобулинемия;
- при развитии хронической почечной недостаточности - увеличение содержания креатинина, мочевины;
- при поражении печени - гипербилирубинемия, повышение содержания аминотрансфераз, щелочной фосфатазы.

Коагулограмма

- удлинение фосфолипидзависимых коагуляционных реакций,
- увеличение активированного частичного тромбопластинового и тромбинового времени.

Иммунологическое исследование

- антитела к кардиолипину
- волчаночный антикоагулянт, к недостаткам его определения относится невозможность выявления у больных, получающих гепарин, возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов.
- ложноположительная реакция Вассермана;
- положительная реакция Кумбса (выявляет антитела к эритроцитам) при развитии гемолитической анемии;
- часто обнаруживается антинуклеарный фактор и реже антитела к ДНК; ревматоидный фактор, криоглобулины;
- увеличиваются количество и активность Т-лимфоцитов-хелперов и В-лимфоцитов.

Диагностические критерии АФС (*Alarcón-Segovia*)

- Рецидивирующие спонтанные аборты
- Венозные тромбозы
- Артериальные тромбозы
- Язвы голени
- Сетчатое ливедо
- Гемолитическая анемия
- Тромбоцитопения
- Высокий уровень в крови антифосфолипидных антител IgG или IgM (> 5 стандартных отклонений от нормы)

Постановка диагноза АФС

- **определенный АФС:** при наличии двух или более клинических проявлений в сочетании с высоким титром антител к фосфолипидам;
- **вероятный АФС:** при наличии двух клинических признаков и умеренного титра антител к фосфолипидам или при наличии одного клинического проявления и высокого титра антител к фосфолипидам (обычно определяют антитела к кардиолипину).

Примечания

- Необходимо не менее, чем двукратное исследование антифосфолипидных антител.
- Для АФС характерно стойкое увеличение титров антител к фосфолипидам, на фоне различных инфекционно-воспалительных процессов возможно еще большее повышение уровня антител к фосфолипидам.
- У некоторых больных с несомненными классическими проявлениями антифосфолипидного синдрома могут не определяться антитела к кардиолипину, но выявляется волчаночный антикоагулянт.

Профилактика АФС

- Профилактика АФС — сложная проблема, обусловленная отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений.
- Выделяют потенциально контролируемые и неконтролируемые факторы риска тромбозов при АФС.

Потенциально контролируемые факторы риска

- артериальная гипертензия,
- гиперлипидемия,
- курение,
- беременность,
- прием оральных контрацептивов,
- активность системной красной волчанки (СКВ),
- интеркуррентные инфекции,
- хирургические операции,
- стресс,
- тромбоцитопения,
- быстрая отмена непрямых антикоагулянтов

Неконтролируемые факторы риска

- стойкое увеличение уровня IgG и ВА (рецидивирование тромбозов более тесно связано с увеличением ВА, чем с аКЛ);
- одномоментное увеличение уровня IgG аКЛ, ВА и анти- β 2-ГП I;
- дефекты факторов свертывания (мутация фактора V, дефект антитромбина III, дефицит белка C, дефицит белка S).

Лечение АФС

Основные задачи лечения:

- снижении риска развития тромбозов,
- акушерской патологии,
- предотвращение рецидивирования тромбозов.

Больным АФС назначают антикоагулянты непрямого действия и антиагреганты (низкие дозы аспирина), которые широко используются для профилактики тромбозов, не связанных с АФС. Однако ведение больных АФС имеет свои особенности.

- У больных с высоким уровнем аФЛ в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе) можно ограничиться назначением небольших доз ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут).



Тактика ведения пациентов с высоким уровнем аФЛ, наличием факторов риска и отсутствием клинических проявлений АФС - устранение потенциально контролируемых факторов риска:

- отказ от курения,
- женщинам исключить прием эстрогенсодержащих лекарственных препаратов,
- при наличии АГ — подобрать адекватную гипотензивную терапию,
- снизить активность заболевания, на фоне которого развился АФС.

Медикаментозная коррекция

- прием варфарина под контролем МНО, которое поддерживается на уровне менее 2,0 (оптимально 1,5) в сочетании с гидроксихлорохином (200 мг/сут).
- Однако использование высоких доз непрямых антикоагулянтов ассоциируется с увеличением риска кровотечений.



Больные с тромбоцитопенией

- Умеренная тромбоцитопения не требует лечения или корригируется небольшими дозами глюкокортикоидов.
- При резистентных к глюкокортикоидам формах тромбоцитопении эффективны низкие дозы аспирина, дапсон, даназол, хлорохин, варфарин.
- У больных с тромбоцитопенией в пределах $50 - 100 \cdot 10^9/\text{л}$ можно использовать небольшие дозы варфарина, а более существенное снижение уровня тромбоцитов диктует необходимость назначения глюкокортикоидов или внутривенного иммуноглобулина.

Беременные с АФС.

- Использование варфарина во время беременности противопоказано, так как это приводит к развитию варфариновой эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов и гипоплазией носовой перегородки, а также неврологическими нарушениями.
- Лечение средними/высокими дозами глюкокортикоидов не показано из-за развития побочных реакций как у матери (синдром Кушинга, АГ, диабет), так и у плода.



- Лечение гепарином в дозе 5000 Ед 2 - 3 раза в день в сочетании с низкими дозами аспирина у женщин с привычным невынашиванием беременности позволяет повысить частоту успешных родов примерно в 2 - 3 раза и существенно превосходит по эффективности гормональную терапию.
- Однако необходимо иметь в виду, что длительная гепаринотерапия (особенно в сочетании с глюкокортикоидами) может приводить к развитию остеопороза.
- Сообщается об эффективности плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулина, препаратов простациклина, фибринолитических препаратов, препаратов рыбьего жира у женщин с акушерской патологией.

Оптимальное сочетание препаратов

- Оптимальным является сочетанное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов.
- Препараты низкомолекулярного гепарина обладают существенными преимуществами.
- Отсутствие геморрагических осложнений, клинических признаков остеопороза, минимальные местные побочные реакции в виде малых гематом при использовании НМГ сделали их препаратами выбора для терапии беременных с аФЛ.



Список использованной литературы:

- Баркаган З.С., Момот А.П., Сердюк Г.В., Цывкина Л.П. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. — М.: Ньюдиамед, 2003. — С. 31-35.
- 2. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М.: Ньюдиамед, 2000. — 142 с.
- 3. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.Д. Плазмаферез в клинической практике // Тер. арх. — 2000. — № 56 (6). — С. 3-10.
- 4. Макацария А.Д., Бицадзе О.В., Ганиевская Н.Г. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. — М.: Руссо, 2000. — 344 с.
- 5. Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М., 2001. — 703 с.
- 6. Насонов Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома // Тер. арх. — 2003. — № 5. — С. 83-86.