

АО «Медицинский Университет Астана»  
Кафедра детских болезней интернатуры

Презентация на тему:  
Современные методы диагностики и лечения  
антифосфолипидного синдрома.

М.


Педиатрия

Б.К.

Выполнила: Абилдаева

632

Проверила: Доскенова



**Антифосфолипидный синдром (АФС)** — симптомокомплекс, включающий рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, разнообразные неврологические, сердечно-сосудистые, гематологические и другие нарушения, серологическими маркерами которого являются АТ к фосфолипидам (ФЛ), АТ к кардиолипину (аКЛ), волчаночный АГ (ВА), b2-гликопротеин-1-кофакторозависимые АТ.

**В основе АФС лежит образование в организме в высоком титре бимодальных аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами (МФ) и связанными с ними гликопротеинами (ГП)**

# Классификация антифосфолипидного синдрома

## I. 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  $\nu$ -2-ГП-1-кофакторзависимыми аФЛ.



**Главной особенностью АФС является высокая ангиотропность и тромбогенность. В дебюте этого синдрома чаще доминируют цереброваскулярные поражения — от снижения памяти, постоянной головной боли, мигрени, преходящих нарушений мозгового кровообращения и зрения до тромбозов сосудов мозга, синусов, тромботических инсультов, эпилепсии и синдрома Снеддона. Дебютными могут быть флеботромбозы конечностей (с ТЭЛА и без нее), синдром Рейно**

## 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.

Моменты, на которых важно остановиться при сборе 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 аборты, эклампсия, преэклампсия.

Существует наследственная предрасположенность для развития АФС.

### **Инфекции**

В случае, если больному ранее определялись аКЛ, была ли связь выявления антител с обострением хронической инфекции или с развитием острой инфекции.

Появление антител к фосфолипидам при инфекциях часто не сопровождается образованием тромбозов.

### **Прием лекарственных препаратов:**

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

Прием некоторых препаратов может вызвать волчаночноподобный синдром (дифференциальная диагностика с системной красной волчанкой) или способность к повышенной выработке антител к фосфолипидам.

## Лабораторные критерии при АФС

1. Антитела к кардиолипину IgG или IgM в сыворотке в средних или высоких титрах выявляются по крайней мере в 2 раза в течение 6 недель при определении с помощью стандартизованного иммуноферментного метода, позволяющего определять зависимые от b-2-гликопротеина (ГП) антитела.

2. ВА, выявляемый в плазме по крайней мере 2 раза в течение 6 недель стандартизованным методом, включающим следующие этапы:

а) удлинение зависимого от фосфолипидов свертывания крови при использовании скринингового теста (активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела, протромбиновое время, текстариновое время);

б) неспособность корригировать удлиненное время свертывания крови по данным скрининговых тестов при смешивании с нормальной бестромбоцитарной плазмой;

в) замедление удлиненного времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов;

г) исключение других коагулопатий (ингибиторы фактора VIII или гепарина).

*Примечание. Для постановки достоверного АФС необходимы по крайней мере 1 клинический и 1 лабораторный критерий*



**Общепризнанными критериями диагностики АФС являются:**


- выявление волчаночного антикоагулянта (ВА) в венозной крови как минимум двукратно с интервалом 6-8 нед;
- наличие в молодом возрасте (до 45 лет) венозных или артериальных тромбозов, в частности инфарктов, инсультов, преходящих нарушений мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозов сосудов сетчатки;
- тромбоцитопения, которая может проявляться клинически или быть бессимптомной;
- наличие у женщины в анамнезе потерь плода в разные сроки беременности, особенно 10 нед и более, когда маловероятна гибель эмбриона (плода) вследствие генетических причин.

К дополнительным диагностическим критериям АФС можно отнести сетчатое ливедо, неврологические проявления (мигрень, хорей), хронические язвы голеней, эндокардит


## Лечение АФС

Следует дать определенные рекомендации по поводу диеты, так как богатая витамином К пища (печень, зеленый чай, листовые овощи — брокколи, шпинат, брюссельская и кочанная капуста, репа, салат-латук) способствует развитию резистентности к варфарину. Во время терапии варфарином исключается алкоголь.

Лечение глюкокортикоидами и цитотоксическими препаратами при АФС, как правило, неэффективно, за исключением ситуаций, когда целесообразность их назначения продиктована активностью основного заболевания (например, СКВ). Ведение больных с АФС (как и с другими тромбофилиями) основывается на назначении антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, аценокумарол) и антиагрегантов (в первую очередь низких доз ацетилсалициловой кислоты – АСК). Это связано прежде всего с тем, что для АФС характерен высокий риск повторных тромбозов, значительно превосходящий таковой при идиопатических венозных тромбозах. Полагают, что большинство больных АФС с тромбозами нуждаются в профилактической антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии в течение длительного времени, а иногда и пожизненно. Кроме того, риск первичных и повторных тромбозов при АФС необходимо снижать путем влияния на такие корригируемые факторы риска, как гиперлипидемия (статины: симвастин — симвастол, симло; ловастатин — ровакор, кардиостатин; правастатин — липостат; аторвастатин — авас, липримар; фибраты: безафибрат — холестенорм; фенофибрат — нофибал, грофибрат; ципрофибрат — липанор), артериальная гипертензия (ингибиторы АПФ — капотен, синоприл, диротон, мозкс; б-блокаторы — ателолол, конкор, эгилок, беталок ЗОК, дилатренд; антагонисты кальция — амловас, норваск, нормодипин, лацидипин), гипергомоцистеинемия, малоподвижный образ жизни, курение, прием оральных контрацептивов и др.



У больных с высоким уровнем аФЛ в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе) следует ограничиться назначением небольших доз АСК (50–100 мг/сут). Наиболее предпочтительны препараты аспирина кардио, тромбо АСС, обладающие рядом преимуществ (удобная дозировка и наличие оболочки, устойчивой к действию желудочного сока). Такая форма позволяет обеспечивать не только надежный антиагрегантный эффект, но и уменьшить неблагоприятное действие на желудок.



Больные с клиническими признаками АФС (в первую очередь стромбозами) нуждаются в более агрессивной антикоагулянтной терапии. Лечение антагонистами витамина К (варфарин, фенилин, аценокумарол) несомненно более эффективный, но менее безопасный (по сравнению с АСК) метод профилактики венозных и артериальных тромбозов. Применение антагонистов витамина К требует тщательного клинического и лабораторного контроля. Во-первых, это связано с увеличением риска кровоточивости, а риск развития данного осложнения из-за его тяжести превосходит пользу от профилактики тромбоза. Во-вторых, у части больных рецидивирование тромбоза отмечается после прекращения терапии антикоагулянтами (особенно в течение первых 6 мес после отмены). В-третьих, у больных АФС могут наблюдаться выраженные спонтанные колебания международного нормализованного отношения (МНО), что значительно затрудняет использование этого показателя для мониторинга лечения варфарином. Однако все вышеперечисленное не должно являться препятствием для проведения активной антикоагулянтной терапии у тех больных, которым она жизненно необходима





Схема лечения варфарином заключается в назначении насыщающей дозы (5–10 мг препарата в день) в течение первых двух дней, а затем в подборе оптимальной дозировки, обеспечивающей поддержание целевого МНО. Всю дозу целесообразно принимать в утренние часы, до определения МНО. У лиц пожилого возраста для достижения того же уровня антикоагуляции следует использовать более низкие дозы варфарина, чем у молодых. Необходимо иметь в виду, что варфарин взаимодействует с рядом лекарственных препаратов, которые при сочетанном назначении как снижают (барбитураты, эстрогены, антациды, противогрибковые и противотуберкулезные препараты), так и усиливают его антикоагулянтное действие (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, пропранолол, ранитидин и др.).


При недостаточной эффективности монотерапии варфарином возможно проведение комбинированной терапии непрямыми антикоагулянтами и низкими дозами АСК (и/или дипиридамолом). Такое лечение наиболее оправдано у лиц молодого возраста без факторов риска кровотечений.

В случае избыточной антикоагуляции ( $MHO > 4$ ) при отсутствии кровотечения рекомендуется временно отменить варфарин до возвращения  $MHO$  к целевому уровню. В случае гипокоагуляции, сопровождающейся кровотечениями, недостаточно назначения только витамина К (вследствие отсроченного начала действия — через 12–24 ч после введения); рекомендуется свежезамороженная плазма или (что предпочтительнее) концентрат протромбинового комплекса.




Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин — плаквенил, хлорохин — делагил) могут обеспечивать довольно эффективную профилактику тромбозов (по крайней мере, при вторичном АФС на фоне СКВ). Наряду с противовоспалительным действием, гидроксихлорохин обладает определенными антитромботическими (подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшает размер тромба) и гиполипидемическими эффектами.






При КАФС используется весь арсенал методов интенсивной и противовоспалительной терапии, применяемой при критических состояниях у пациентов с ревматическими заболеваниями. Эффективность лечения в определенной степени зависит от возможности устранить факторы, провоцирующие его развитие (инфекция, активность основного заболевания). Назначение высоких доз глюкокортикоидов при КАФС направлено не на лечение тромботических нарушений, но определяется необходимостью терапии синдрома системного воспалительного ответа (распространенный некроз, дистресс-синдром взрослых, надпочечниковая недостаточность и др.). Обычно проводится пульс-терапия по стандартной схеме (1000 мг метилпреднизолона внутривенно в день в течение 3–5 дней) с последующим назначением глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон) перорально (1–2 мг/кг/сут). Внутривенный иммуноглобулин вводят в дозе 0,4 г/кг в течение 4–5 дней (особенно эффективен он при тромбоцитопении).



КАФС является единственным абсолютным показанием для проведения сеансов плазмафереза, которые следует сочетать с максимальной интенсивной антикоагулянтной терапией, использованием свежезамороженной плазмы и проведением пульс-терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. Циклофосфамид (цитоксан, эндоксан) (0,5–1 г/сут) показан при развитии КАФС на фоне обострения СКВ и для предотвращения «синдрома рикошета» после проведения сеансов плазмафереза. Оправдано использование простаглицина (5 нг/кг/мин в течение 7 дней), однако ввиду возможности развития «рикошетных» тромбозов лечение должно проводиться с осторожностью.



Все больные АФС должны находиться под длительным диспансерным наблюдением, первоочередной задачей которого является оценка риска рецидивирования тромбозов и их профилактика. Необходим контроль активности основного заболевания (при вторичном АФС), своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии, в том числе инфекционных осложнений, а также воздействие на корригируемые факторы риска тромбозов. Установлено, что прогностически неблагоприятными факторами в отношении летальности при АФС являются артериальные тромбозы, высокая частота тромботических осложнений и тромбоцитопения, а из лабораторных маркеров — наличие волчаночного антикоагулянта. Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы; универсальные схемы терапии, к сожалению, отсутствуют. Вышеупомянутые факты, а также полиорганность симптоматики требуют объединения врачей различных специальностей для решения проблем, связанных с ведением данной категории больных.

## Список литературы / References

1. 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. — 1984. — № 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.
7. Amout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulant // Thromb. Haemost. — 2001. — 86. — 83-91.
8. Asherson R.A., Cervera R. The catastrophic antiphospholipid syndrome: A review of pathogenesis, clinical features and treatment. // AMI. — 2002. — 2. — 268-273.
9. Burcogli-Oral A., Eskin D., Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defirootide. // J. Rheumatol — 2002. — 29. — 2006-2011.