

- **Антифосфолипидный синдром** (синдром аутоиммунизации) - термин, объединяющий патогенетические основы нарушения репродуктивной функции (в первую очередь невынашивание беременности) и наличие антифосфолипидных антител.
- В настоящее время известно, что около 80% всех ранее необъяснимых случаев привычного невынашивания беременности связано с нераспознанными иммунологическими нарушениями: аллоиммунизации и/или аутоиммунизации. Синдром аутоиммунизации вне беременности диагностирован у 40,0% женщин с привычным выкидышем. Верифицировать диагноз АФС позволяет определение аутоантител к кофакторам: β -2-гликопротеину-I (51,8%), аннексину (12,9%) и протромбину (11,8%), что подтверждает истинный аутоиммунный характер привычных потерь беременности. О системной аутоиммунизации свидетельствует одновременная циркуляция различных аутоантител: к фосфолипидам, к пероксидазе щитовидной железы, к тиреоглобулину, к ХГЧ, к прогестерону. Во время беременности антифосфолипидные антитела выявляют у 2-4% женщин.

Патогенез.

При взаимодействии антифосфолипидных антител с фосфолипидами на мембранах эпителиальных клеток развивается системная эндотелиальная дисфункция и дисрегуляция в системе гемостаза. Проявлениями эндотелиальной дисфункции считают усиленную адгезию и агрегацию тромбоцитов, нарушение баланса между синтезом простациклина и тромбоксана и внутрисосудистый тромбоз в фетоплацентарном комплексе, который становится интегральным этиопатогенетическим фактором невынашивания беременности, тяжелого гестоза, задержки развития плода, антенатальной гибели плода и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АФС



МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АФС

«Аутоиммунные» антифосфолипидные антитела



поверхность клеток трофобласта



β 2-гликопротеин- I



фосфатидилсерин

- Влияние антифосфолипидных антител на систему гемостаза может проявляться также снижением активности естественных антикоагулянтов (протеина С, S и АТ III) и развитием тромботической и иммунной тромбоцитопении. Из-за этих нарушений возникают вазоконстрикция, усиленная агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз. Возможны и другие коагуляционные нарушения, однако их конечным результатом при беременности бывает сосудистая недостаточность в плаценте.
- Ранние преембрионические выкидыши при АФС обусловлены нарушением процесса имплантации. Под воздействием антифосфолипидных АТ изменяются предимплантационные характеристики морулы (заряд, конфигурация), нарушается слияние синцития, происходит подавление продукция ХГЧ, что приводит к снижению глубины инвазии трофобласта и прерыванию беременности.

Возможные клинические проявления антифосфолипидного синдрома у беременных

- Привычное невынашивание беременности - спонтанные аборт (наличие 2 и более спонтанных абортов в анамнезе, при обязательном исключении акушерской патологии)
- Внутриутробная гибель плода
- Гестоз второй половины беременности, особенно тяжелые его проявления - преэклампсия и эклампсия
- Плацентарная недостаточность
- Задержка внутриутробного развития плода
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- HELLP-синдром

● ДИАГНОСТИКА

- В процессе выяснения An. vitae, кроме его акушерско-гинекологической части:
- Один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 нед и более (включая замершую беременность).
- Три и более самопроизвольных выкидыша на презембрионической или ранней эмбрионической стадии (при исключении других причин невынашивания)
- Мертворождения
- Неонатальная гибель плода как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности
- обязательно необходимо обратить внимание на случаи артериального или венозного тромбоза в возрасте до 45 лет (преходящие нарушения мозгового кровообращения, тромбоз сосудов сетчатки, инфаркт, инсульт, тромбофлебит и др.)
- Патологию ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, эндокринных органов (болезни клапанов сердца, кардиомиопатия, легочная гипертензия, почечная и надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм и др.)
- Наследственность: наличие у родственников ревматических заболеваний, рецидивирующих инсультов и инфарктов (особенно в возрасте до 45 лет), рецидивирующего тромбофлебита.

Лабораторные исследования.

-Определяют наличие волчаночного антикоагулянта в крови с помощью скрининговых тестов, коррекционной пробы, подтверждающих тестов

-Исследуют наличие антикардиолипиновых антител класса IgM и их титры

-Исследуют наличие антител класса IgM к подгруппе фосфолипидов (фосфадитилсерин, фосфадитилхолин, фосфадитилэтаноламин, фосфатидиловая кислота)

-Исследуют наличие антител к плазменным белкам-кофакторам (β -2-ГП, протромбин, аннексии V)

- Предварительным диагностическим критерием АФС считают обнаружение антикардиолипидных антител и/или волчаночного антикоагулянта два и более раза при проведении исследований с интервалом 6 нед. При подозрении на АФС (в случае наличия тромботических нарушений, тромбоцитопении, акушерской патологии, а также при удлинении АЧТВ) лабораторные исследования следует проводить перед планируемой беременностью, во время беременности — на любом сроке и в послеродовом периоде.
- Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений, как правило, не коррелируют с изменением титров антифосфолипидных АТ и активностью аутоиммунного процесса.

● Показания к лабораторному и генетическому скринингу АФС:

- случаи тромбоза в семейном анамнезе или в раннем возрасте (необъясненный неонатальный тромбоз)
- случаи тромбоза в анамнезе пациента до 40 лет (инфаркты, инсульты)
- самопроизвольное прерывание беременности (два и более раз)
- замершая беременность
- осложненное течение беременности (гестоз, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты)
- кожный некроз на фоне приема непрямых антикоагулянтов
- длительный прием гормональных или цитостатических лекарственных средств
- необъяснимое удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)
- идиопатическая тромбоцитопения (исключить болезнь Мошковича)

● Дифференциальная диагностика

- Дифференциальная диагностика АФС включает следующие нозологии:
- аутоиммунные заболевания соединительной ткани, прежде всего системные васкулиты
- наследственные тромбофилии (мутации фактора V Лейден, гена протромбина G20210A, метилентетрагидрофолат редуктазы C 6777 T, полиморфизм гена активатора плазминогена, тромбоцитарных рецепторов)
- аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.

● Ведение беременности у женщин с АФС

- С ранних сроков гестации необходим контроль за активностью аутоиммунного процесса, включающий определение волчаночного антикоагулянта, титра антифосфолипидных, антикардиолипидных АТ, гемостазиологический контроль с индивидуальным подбором антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.
- При антикоагулянтной терапии в первые 3 нед еженедельно проводят мониторинг общего анализа крови с подсчетом уровней тромбоцитов для своевременной диагностики тромбоцитопении. В дальнейшем необходим мониторинг уровня тромбоцитов не реже 2 раз в месяц.
- По данным ультразвуковой фетометрии можно следить за адекватностью роста и развития плода. С 16 нед беременности фетометрию проводят с интервалом 3-4 нед для контроля темпов роста плода, количества околоплодных вод.
- Во II и III триместрах показано исследование функций печени и почек: определение протеинурии, концентрации креатинина, мочевины, активности ферментов (АЛТ, АСТ) в крови.
- УЗИ в доплеровском режиме для своевременной диагностики и лечения плацентарной недостаточности, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

- КТГ с 33-34 нед беременности для оценки состояния плода и выбора сроков и метода родоразрешения.
- В родах необходим тщательный кардиомониторный контроль в связи с наличием хронической гипоксии плода различной степени выраженности, а также повышенного риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, развития острой гипоксии плода на фоне хронической.
- Необходим контроль гемостазиограммы непосредственно перед родами и в родах.
- Показано наблюдение за состоянием родильниц, поскольку именно в послеродовом периоде возрастает риск тромбозомболических осложнений.
- Контроль системы гемостаза показан через 3 и 5 сут после родов. При выраженной гиперкоагуляции необходимо назначение короткого курса низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина в течение 10 сут по 10 000-15 000 ЕД/сут подкожно, ацетилсалициловой кислоты в дозе до 100 мг/сут в течение 1 мес. У пациенток, получающих антиагреганты и антикоагулянты (для профилактики тромбоза при выраженной и длительной гиперкоагуляции), лактацию подавляют. При кратковременных изменениях в системе гемостаза после родов, поддающихся медикаментозной терапии, кормление грудью может быть отсрочено на время лечения при сохранении лактации.

ЛЕЧЕНИЕ.

Общие принципы терапии АФС:

- По возможности следует устранить предрасполагающие факторы/причину АФС.
- Лечение рекомендовано начинать до наступления беременности или в ранние сроки гестации
- Проводят индивидуально подобранную противотромботическую терапию (антиагреганты, антикоагулянты, иммуноглобулин)
- Лечение АФС должно быть длительным и его необходимо проводить под контролем показателей гемостазиограммы.
- **Показания к госпитализации**
Выделяют следующие показания к госпитализации в специализированный родильный дом:
 - обследование и подбор противотромботической терапии
 - нарастание гемостазиологических нарушений на фоне проводимой терапии;
 - осложненное течение беременности (гестоз средней и тяжелой степени тяжести, субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности);
 - подозрение на катастрофическую форму АФС.

● **Дальнейшее ведение больной**

При АФС, сопровождающемся сосудистыми тромбозами, после завершения беременности необходим гемостазиологический контроль и наблюдение у гематолога, сосудистого хирурга и ревматолога.

● **ПРОФИЛАКТИКА**

- Необходимо назначать адекватную антибактериальную терапию при лечении любого инфекционного заболевания.
- Не следует длительно применять гормональные препараты (контрацептивы, заместительную гормональную терапию).

● ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТКИ

- Пациенткам с АФС рекомендовано проходить скрининг на волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела по крайней мере 2 раза перед каждой планируемой беременностью.
- На основании полученных результатов обследования следует обсудить с врачом прогноз беременности и возможное лечение с учетом его влияния на плод, которые могут и не быть напрямую связаны с клинической стадией заболевания у матери. Пациентки должны быть осведомлены о риске, сопряженном с назначением иммуносупрессивной терапии, а также о высоком риске развития тромботических осложнений у матери.
- Если у пациентки диагностирован АФС, то она должна быть проинформирована о необходимости лечения во время беременности и мониторинга состояния плода, а также срочного обращения к врачу при появлении признаков венозного тромбоза сосудов ног (покраснения, отек, болезненность по ходу вен).
- При наличии АФС показана длительная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде.

ПРОГНОЗ

Прогноз АФС неблагоприятный. Без проведения лечения гибель эмбриона или плода при наличии АФС отмечают в 95-98% случаев. Частота рождения живого ребенка у матерей, имевших активность волчаночного антикоагулянта или высокую концентрацию антител класса IgG в крови к кардиолипину, не превышает 10%. Летальность пациенток при катастрофической форме АФС достигает 60%.











