



КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Антифосфолипидный синдром

Выполнила: студентка 4
курса лечебного факультета
Гимадиева Лилия



АФС ...что это? (синдромом Хьюджа)

- представляет собой клинико-лабораторный синдром, основными проявлениями которого являются образование тромбов (тромбозы) в венах и артериях различных органов и тканей, а также патология беременности.

аутоиммунное заболевание
невоспалительного характера

Чаще у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1).

развивается в среднем возрасте (около 35 лет)

Спектр антифосфолипидных антител, обнаруживаемых в крови больных АФС

- **Волчаночный антикоагулянт** (норма от 0,8 до 1,2 условных единиц)
- **Антитела к кардиолипину** (норма: IgG - менее 19 МЕ/мл; IgM - менее 10 МЕ/мл)
- **Анти- β 2 гликопротеин I**
- Антитела к фактору активации тромбоцитов
- Антитела к другим фосфолипидсвязывающим белкам (АФА, аМЭ)
- Антитела к протромбину
- Антитела к V и X факторам свертывания
- Антитела к белку C
- Антитела к белку S
- Антитела к фосфолипазе A2

Откуда возникают антитела?

Наследственнос
ть

HLA DRB1*04 (DR4), DRB1*07 (DR7),
DRB1*1301 и многие другие

дебюта системно
й красной
волчанки,
системной
склеродермии,
синдрома
Шегрена

А также

прием некоторых нейролептиков,
противоэпилептических препаратов и
оральных контрацептивов.

Инфекционные заб-
я

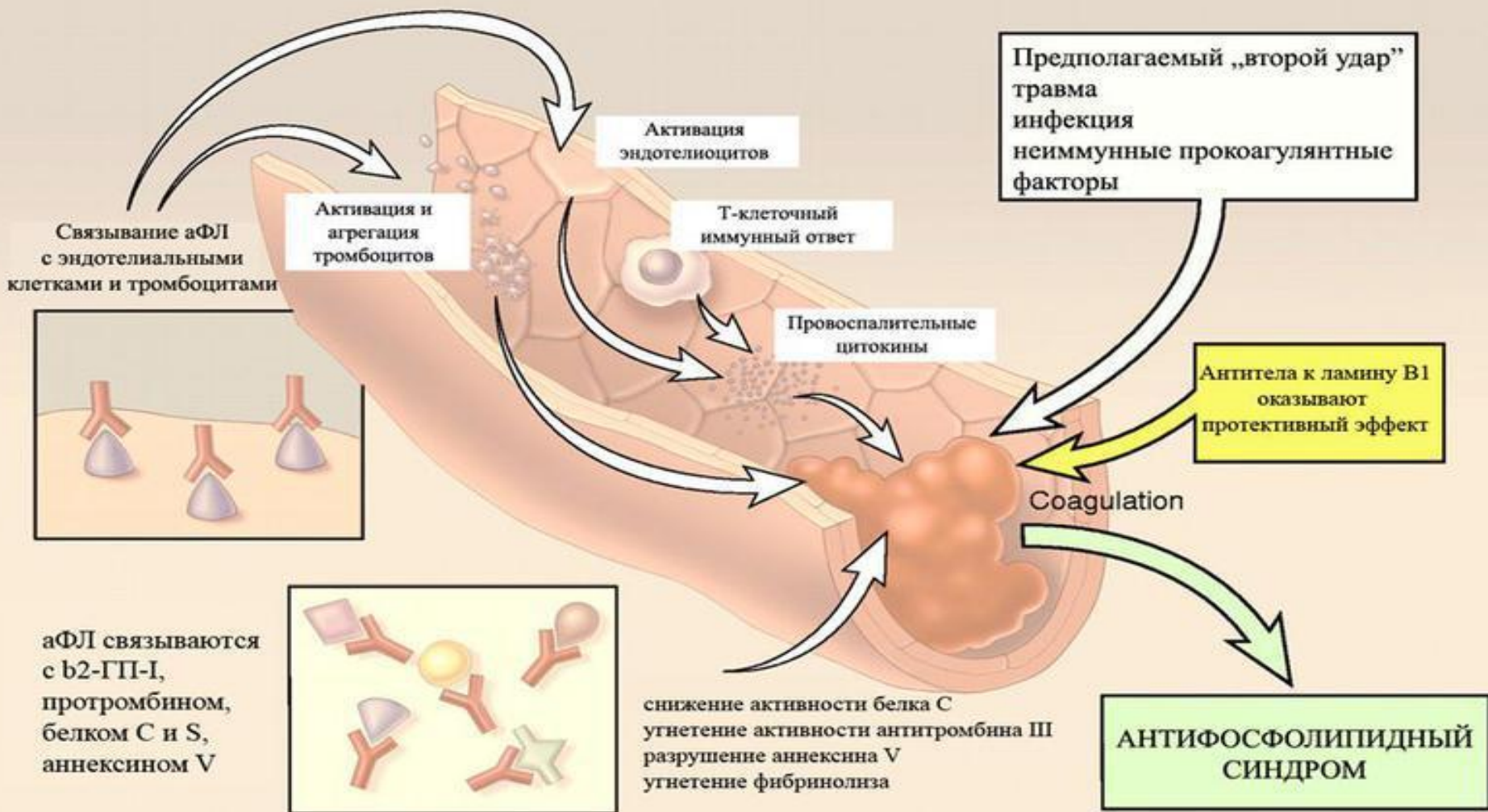
Вирусные: гепатит С, инфекции, вызванные вирусом Эпштейна—Барр, ВИЧ, цитомегаловирусом, парвовирусом В19, аденовирусом, вирусами *Herpes zoster*, кори, краснухи.

2. Бактериальные: лепра, туберкулез и заболевания, вызванные другими микобактериями, сальмонеллезы, стафилококковые, стрептококковые инфекции, лихорадка Q;

3. Инфекции, вызванные **спирохетами:** сифилис, лептоспироз, болезнь Лайма (возбудитель *Borrelia burgdorferi*);

4. **Паразитарные:** малярия,

Патогенез



Диагностические критерии

- Клинические критерии

1. Тромбоз сосудов

(а) Один или более эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань.



ангиографии, доплеровского исследования сосудов или морфологически. При морфологическом исследовании признаки тромбоза должны наблюдаться при отсутствии выраженной воспалительной инфильтрации сосудистой стенки.

А) Один или более эпизодов необъяснимой гибели морфологически нормального плода до 10 недель беременности **или**

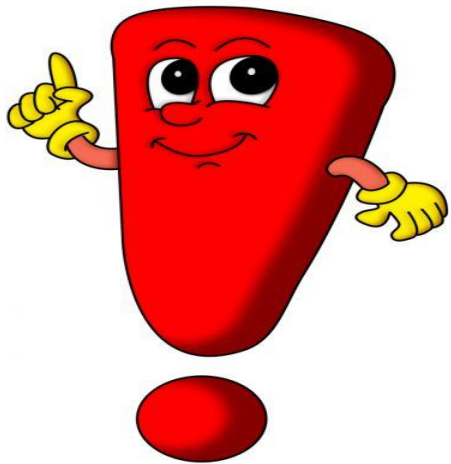
Б) Один или более эпизодов преждевременной гибели морфологически нормального плода до 34 недель беременности в связи с выраженной преэклампсией или эклампсией или тяжелой плацентарной недостаточностью **или**



В) Три и более эпизодов необъяснимых, последовательно развивающихся спонтанных аборта до 10 недель беременности при исключении анатомических и гормональных нарушений у матери и хромосомных нарушений у матери и отца.

Лабораторные критерии

- Антитела к кардиолипину классов IgG или IgM (> 40 GPL / MPL) (> 99-го перцентиля)
- β 2-гликопротеинзависимые антитела классов IgG или IgM в сыворотке (> 99-го перцентиля)
- Волчаночный антикоагулянт, выявляемый в плазме по крайней мере дважды на протяжении 12 недель стандартизованным методом



- Для постановки диагноза АФС необходимо выявление, по крайней мере 1 клинического и 1 лабораторного критериев

Диагностика АФС

1 клинический критерий + 1 лабораторный критерий

• *Клинические критерии*

1. Сосудистый тромбоз (Артериальный, венозный)
2. Осложнения беременности
 - Необъяснимая гибель плода после 10-ти недель
 - Преждевременные роды до 34 недели
 - 3 или более необъяснимых спонтанных абортов до 10-й недели

• *Лабораторные критерии*

1. Волчаночный антикоагулянт
2. Антитела к кардиолипину
3. Антитела к β_2 Гликопротеину I

Клинический случай 1

- Май 2012. 48 лет, жен. мед. истории нет
- Поступила в больницу с одышкой
- Тромбоциты: $64 \times 10^9/\text{л}$
- D-димер: 11 920 нг/мл (500 cut-off)
- *Ангиография*: выявлена массивная двухсторонняя эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен

Может ли это быть антифосфолипидный синдром?

Клинический случай 1

Тесты на АФС:

- анти-кардиолипин IgG: 455 Ед/мл
- анти-кардиолипин IgM: 3.9 Ед/мл
- анти- β 2 гликопротеин I IgG: 1 132 Ед/мл
- анти- β 2 гликопротеин I IgM: 5.4 Ед/мл

Cut-off : 20 Ед/мл

- ВА: позитивный

Через 12 недель:

подтверждение результатов тестов

- анти-кардиолипин IgG: 334 Ед/мл
- анти-кардиолипин IgM: 4.3 Ед/мл
- анти- β 2 гликопротеин I IgG: 894 Ед/мл
- анти- β 2 гликопротеин I IgM: 4.0 Ед/мл

- ВА: позитивный

Первичный антифосфолипидный синдром

Результаты тестов на аФЛ положительны, подтверждены через 12 недель.
Прием оральных антикоагулянтов продолжается до сих пор.

Клинические проявления АФС

- тромботические (невоспалительная тромботическая васкулопатия сосудов любого калибра и локализации) и нетромботические (легочная гипертензия, тромбоцитопения, хореиформные гиперкинезы, аваскулярные некрозы костей, иммуноопосредованное поражение клапанов сердца).



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



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

- **Частота более 1%**
- Преэклампсия
- Эписиндром
- Язвы ног
- Преходящая слепота (amaurosis fugax)
- Инфаркт миокарда
- Эклампсия
- Тромбоз артерий нижних конечностей
- Тромбоз вен верхних конечностей
- Тромбоз артерий верхних конечностей
- Псевдоваскулитные поражения
- Гангрена пальцев рук и ног
- Кардиомиопатия
- Стенокардия
- Вегетации на клапанах
- Поражение почек**
- Мультиинфарктная деменция
- Некрозы кожи
- Аvascularный некроз костей
- Легочная гипертензия
- Тромбоз подключичной вены
- Острая энцефалопатия
- Рестенозы после АКШ
- Поражение ЖКТ***
- Тромбоз артерий сетчатки
- Инфаркт селезенки
- Легочный микротромбоз
- Нейропатия зрительного нерва

- **Частота менее 1%**
- Транзиторная амнезия
- Тромбоз мозговых вен
- Церебральная атаксия
- Внутрисердечный тромбоз
- Инфаркт поджелудочной железы
- Синдром Аддисона
- Поражение печени****
- Тромбоз вен сетчатки
- Кровоизлияния в ногтевое ложе
- Послеродовой кардиопульмональный синдром
- Другие типы поражения легких*****

Клинические формы и классификация

«преАФС» или «вероятный АФС».

Определенный катастрофический АФС

- наличие у больного всех 4 критериев
- ### **Вероятный катастрофический АФС**
- все 4 критерия, но поражение только 2 органов, систем и/или тканей
 - все 4 критерия, но при отсутствии лабораторного подтверждения наличия аФЛ по крайней мере через 6 недель после получения положительных результатов первого исследования (вследствие ранней гибели пациентов, которым ранее не проводилось определение аФЛ)
 - 1, 2 и 4 критерия
 - 1, 3 и 4 критерия в сочетании с развитием третьего тромбоза за период более 1 недели, но менее 1 месяца

Катастрофический АФС (С-м Ашерсона)

1. Поражение не менее 3 органов, систем и/или тканей
2. Одновременное развитие клиническо_лабораторных нарушений в течение менее 1 недели
3. Гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов по крайней мере в одном органе/ткани
4. Лабораторное подтверждение АФС, основанное на обнаружении аФЛ (ВА, и/или аКЛ, и/или аβ₂_ГП₁)

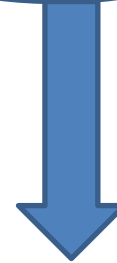
Микроангиопати
ческий АФС
(МАФС)



МАФС включает в себя:

1. HELLP-синдром
2. ДВС, при котором можно обнаружить аФЛ
3. КАФС с тромбозами в МЦР

Серонегативный
АФС



не удалось второй раз определить титры аФЛ

Дифференциальная диагностика

Заболевание

Клинические проявления,
сходные с васкулопатией при АФС

I. Воспалительные заболевания сосудов

Узелковый полиартериит

Сетчатое ливедо, дистальная гангрена конечностей; язвы, некрозы кожи, поражение ЦНС, почек

Геморрагический васкулит

Геморрагические высыпания, язвы,

Болезнь Хортона

Тромбоз артерий сетчатки, головные боли

Облитерирующий
тромбоангиит

Дистальная гангрена конечностей, язвы, некрозы кожи, перемежающаяся хромота

Болезнь Такаясу

Синдром дуги аорты, поражение клапанов сердца

Болезнь Мошкович

Геморрагии, поражение почек, ЦНС,

Гемолитико-уремический синдром

Поражение почек, гемолитическая анемия,

Кожный васкулит

Язвы, некрозы кожи, ливедо, васкулит

Заболевание

**Клинические проявления,
сходные с васкулопатией при АФС**

II. Ревматические заболевания

Острая ревматическая

Формирование порока сердца, лихорадка

СКВ

Клинические проявления вторичного АФС

Системная склеродермия

Сетчатое ливедо, язвы, дистальная гангрена

Заболевание

**Клинические проявления,
сходные с васкулопатией при АФС**

III. Коагулопатии: врожденный или приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов;

Дефицит белка С,
дефицит белка S, АТ III
ДВС-синдром

Повторные эпизоды тромбозов сосудов, язвы,
некрозы кожи
Язвы, некрозы кожи

Заболевание

Клинические проявления, сходные с васкулопатией при АФС

IV. Дегенеративные изменения сосудов, эмболии

Атеросклероз магистральных сосудов

Тромбоз магистральных сосудов,

Эмболия сосудов при миксоме предсердия

Язвы, некрозы кожи

Жировая эмболия/эмболия

Перебегающая хромота, поражение ЦНС

Диабетическая ангиопатия
Болезнь Дего

поражение сосудов глаз, почек, коронарных артерий
Дистальная гангрена конечностей, поражение ЦНС

Заболевание

Клинические проявления, сходные с васкулопатией при АФС

V. Другие заболевания

СПИД

Язвы, некрозы кожи, тромбоцитопения, тромбозы сосудов

Болезнь Лайма

Поражение кожи, ЦНС, сосудов

Саркоидоз

Поражение кожи, крупных артерий

Волосатоклеточный лейкоз

Поражение кожи

Критерии диагностики СКВ и клинические проявления АФС, имитирующие СКВ

Критерии СКВ

Клинические проявления АФС

1. "Бабочка"

—

2. Дискоидные высыпания

—

3. Фотосенсибилизация

—

4. Язвы в полости рта

—

5. Артрит

—

6. Серозит

Связан с тромбозом легочной артерии

7. Поражение почек

Тромбоз сосудов почек, ишемическая гломерулонефрит

8. Поражение ЦНС

Судороги, психоз, хорей

9. Гематологические нарушения

Тромбоцитопения, гемолитическая анемия

10. Иммунологические нарушения

Ложноположительная реакция Вассермана

11. АНА

а-н ДНК при ИФМ, АНФ

Лечение АФС



- Терапия уже развившегося тромбоза проводится сочетанным применением **прямых (Гепарин, Фраксипарин и др.)** и **непрямых антикоагулянтов (Варфарин)**. Сначала вводят Гепарин или низкомолекулярные гепарины (Фраксипарин, Фрагмин), чтобы быстро добиться резкого уменьшения свертывания крови и растворения тромбов. Далее, когда на фоне применения Гепарина МНО (международное нормализованное отношение, показатель свертываемости крови) окажется в пределах от 2 до 3, пациента переводят на прием Варфарина.

При катастрофическом антифосфолипидном синдроме

- Антибактериальная терапия, устраняющая очаг инфекции;
- Применение Гепарина или низкомолекулярных гепаринов (Фраксипарин, Фрагмин, Клексан) для уменьшения образования тромбов;
- Применение глюкокортикоидов (Преднизолон, Дексаметазон и др.) для купирования системного воспалительного процесса;
- Применение одновременно глюкокортикоидов и Циклофосфамида для купирования тяжелого системного воспалительного процесса;
- Внутривенное введение иммуноглобулина при тромбоцитопении (низком количестве тромбоцитов в крови);



Лечение АФС

- **Первичная тромбопрофилактика** у больных **СКВ**, имеющих аФЛ, осуществляется **гидрохлорохином + низкими дозами аспирина**.

Вторичная тромбопрофилактика

- У пациентов с **венозными или артериальными тромбозами**, которые при этом имеют низкие титры аФЛ (недиагностические), проводят профилактику тромбозов такую же, как и у пациентов без каких-либо аФЛ вообще.
 - У пациентов с **верифицированным АФС и первым венозным тромбозом** вторичная профилактика осуществляется пероральными **антикоагулянтами** до МНО 2,0-3,0.
 - У пациентов с **АФС и артериальным тромбозом** вторичная профилактика осуществляется **варфарином** (МНО больше 3,0) или комбинированной **антиагрегант-анитикоагулянтной терапией** при МНО 2,0-3,0.
 - Перед назначением комбинированной антиагрегант-анитикоагулянтной терапии или «сильных» антикоагулянтов оцените **риск кровотечения у пациента**.

(Пациентам с первым венозным тромбозом с низким риском повторных рекомендуют применение антикоагулянтов в течении 3-6 месяцев)

Лечение АФС у беременных

С отягощенным акушерским анамнезом:

- Спонтанными абортами на ранних сроках – аспирин в низких дозировках или +НМГ в профилактических дозировках.
- Спонтанными абортами на поздних сроках — аспирин в низких дозировках +НМГ в профилактических дозировках.
- **При наличии тромбозов** – аспирин в низких дозах +НМГ.

Лечение нетромботических проявлений АФС

- Тромбоцитопения легкой степени выраженности как правило не требует лечебных мероприятий. Если же она прогрессирует и проявляет себя клинически - **преднизолон**. Если же и его эффективности недостаточно, можно применить внутривенный **гаммаглобулин, даназол, хлорохин**. На крайний случай есть спленэктомия.
- При патологии клапанов, при наличии соответствующих показаний оправдано проведение **кардиохирургического вмешательства**.
- При массивном поражении почек возможна трансплантация, но она сопряжена с плохим прогнозом относительно их приживаемости.

Клинический случай

- Больная В. 1979 г.р. наблюдается в терапевтическом отделении РКБ №3 г. Казани с 2002 года. Ежегодно поступает с жалобами **на одышку и сухой кашель при физической нагрузке** (подъем по лестнице на 2-й этаж), **боли в области сердца от нескольких секунд до суток без связи с физической нагрузкой**, приступы головокружения с ухудшением зрения, связанные как с физической, так и психоэмоциональной нагрузкой, общую слабость, повышенную утомляемость.

- Больной себя считает с июля 1997 года 18-летнего возраста, когда **первая беременность закончилась внутриутробной гибелью плода на сроке 24 недель**. Через 3 месяца после этого больная поступила на стационарное лечение **по поводу болей и отеков левой нижней конечности**. Диагностирован **острый илеофеморальный тромбоз слева**.
- Данные УЗДГ: тромботические массы в поверхностных бедренных венах, подколенной вене, частично в глубоких венах голени, расширение перфорантных вен.
- Получала лечение гепарином, тренталом, реополиглюкином, Na тиосульфатом, никотиновой кислотой, реопирином, пенициллином, троксевазином, УВЧ, магнитотерапией. Выписана с улучшением с рекомендациями: компрессионное бинтование левой ноги до 6 месяцев и прием аспирина, но-шпы, троксевазина, трентала.

- Через 1,5 месяца вновь госпитализирована с теми же жалобами. По УЗДГ — в бедренных венах слева визуализируются свежие тромботические массы. Одновременно у больной появился кашель, кровохарканье, одышка. После лечения кровохарканье прошло, одышка сохранилась.
- С того времени отмечается склонность к простудным заболеваниям с затяжным течением.

- В марте 2002г. повторная беременность закончилась выкидышем на сроке 18 недель.
- При обследовании выявлена тромбоцитопения ($44 \cdot 10^9/\text{л}$).
Выставлен диагноз: идиопатическая тромбоцитопения. Проводилось лечение **дициноном**, которое больная прекратила в связи с ухудшением зрения. В мае 2002г. в связи с неэффективным лечением больная направлена в специализированное гематологическое отделение РКБ, где была сделана **стерильная пункция**: клеточный состав костного мозга нормальный, и проведено иммунологическое обследование, при котором получено **увеличение ЦИК до 164 усл. ЕД (при норме — 145)**, увеличение иммуноглобулинов М до 4,8 мг/мл (при норме — до 2,8).
Впервые заподозрен АФС и определены антитела к фосфолипидам, которые оказались 0,086 (при норме до 0,037). Дважды исследовалась кровь на волчаночный коагулянт — все тесты удлинены, не корригировались нормальной контрольной плазмой. **Стинциграфия легких в 4-х проекциях: визуализируются только верхние отделы левого легкого с диффузным сниженным накоплением РФП в нижнелатеральном отделе (8,9 сегменты), диффузное снижение накопления РФП в нижнемедиальном отделе легкого.**

- Эхо-КС : в полости правого желудочка выявлены яркие множественные **округлые образования, расположенные на надклапанном аппарате трикуспидального клапана** (по типу «грозди винограда», подвижные). Размеры полостей сердца не были изменены. Выявлена небольшая недостаточность клапанов легочной артерии и трикуспидального клапана. Признаки легочной гипертензии отсутствовали.
- **Заключение: миксома или тромб выходного тракта правого желудочка.**

- В июне 2002г. сделана операция — тромбэктомия из правого желудочка, пластика хорды трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения.
- **После выписки принимала тромбо АСС, фенилин по ¼ табл. х 2р. в день.** Дана II группа инвалидности.
- Далее больная ежегодно получала стационарное лечение по поводу усиливающейся одышки непрямыми антикоагулянтами, аспирином, преднизалоном, тренталом, димефосфоном (регулятор КЩС и водно-электролитного баланса), делагилом (противовоспалительное, иммунодепрессивное). После выписки постоянно принимала варфарин по 2,5 мг х 2р/сут и тромбо АСС.
- В 2005г. при повторной беременности больная **самостоятельно перестала принимать все лекарства.** Беременность закончилась гибелью плода на сроке 22 недели.

- Из анамнеза жизни: наследственность отягощена по артериальной гипертонии (у мамы). Старшая сестра здорова. Аллергологический анамнез: цефазолин — анафилактический шок, цитрамон, парацетамол — крапивница, кавинтон — отек Квинке.

- Последнее поступление в терапевтическое отделение РКБ №3 в январе 2007 года. Жалобы те же. Объективные данные при поступлении: состояние удовлетворительное. Рост 161см, вес 51кг. ИМТ=19,5 кг/м². На коже верхних конечностей и бедер **сетчатое ливедо. Кисти рук холодные, багрово-синюшные, ладони влажные.** Другие участки кожи и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Миндалины не увеличены. Зубы санированы. В области грудины послеоперационный рубец. Костно-мышечная система без патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет. Органы дыхания: ЧД 18 в 1мин, перкуторный звук легочный. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца на верхушке приглушены, акцент II тона на а.pulmonalis. Систолический шум на мечевидном отростке, усиливающийся на вдохе. ЧСС — 72 в 1 мин, пульс ритмичный. АД 110/70 мм рт.ст.
- Пульсация на периферических сосудах сохранена, симметричная. Шумы на сосудах не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный в обеих сторон.

- Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические и иммунологические анализы без патологических изменений за исключением: **снижение тромбоцитов до $73 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $180-320 \cdot 10^9/\text{л}$) удлинение АЧТВ до 52,8 сек (норма 25-35 сек) и увеличение суммарных антител к кардиолипину до 193,5 ед/мм (норма до 10).**
- ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 75 в 1 мин. Отклонение электрической оси вправо. Гипертрофия правого желудочка. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.
- Эхо-КС: множественные гиперэхогенные структуры (кальцинаты) в области хорд ТК, уплотнение и пролапс передней створки ТК, недостаточность ТК II степени, признаки умеренной легочной гипертензии.
- Консультация невропатолога: у больной с АФС резидуальная энцефалопатия в форме вестибулопатии.
- Консультация окулиста: диски зрительного нерва розовые. Выражен спазм артерий, вены расширены, гипотоничны. А:V=1:3, 1:4. В парамакулярной области старый хориоретинальный очаг с четкими контурами без признаков воспаления.
- Заключение гинеколога: беременность крайне не желательна из-за высокого риска материнской смертности.

Клинический диагноз:

- **Первичный антифосфолипидный синдром с поражением кожи (сетчатое ливедо), рецидивирующим илеофemorальным тромбозом (в анамнезе), рецидивирующей тромбoэмболией ветвей легочной артерии с развитием умеренной легочной гипертензии, поражением сердца (пролапс и недостаточность трикуспидального клапана, множественные тромбы правого желудочка с тромбэктомией в VI-2002г.), акушерской патологией (внутриутробная гибель, выкидыши), тромбоцитопенией. Дисциркуляторная энцефалопатия в форме вестибулопатии.**

- **Получала лечение: фраксипарин 0,3 мл x 1р/сут. п/к с переходом на варфарин 2,5 мг x 2р/сут. В/м инъекции пирацетама и актовегина.**

- Выписана с улучшением. Рекомендовано:
- 1. Прием варфарина 2,5 мг x 2р/сут. с поддержанием МНО в диапазоне 2,5 — 3,0. В случае наступления беременности варфарин заменить на гепарин + аспирин: ацетилсалициловая кислота (80 мг/сут) с момента зачатия в сочетании с гепарином (5000 — 7000 ед.) п/к каждые 12 часов с момента подтвержденной беременности (обычно через 7 недель после зачатия) в течение I триместра; 5000 — 10000 ед. гепарина каждые 12 часов во II-III триместрах до момента родов.
- Возобновить лечение гепарином через 12 часов после родов и продолжать его 6 недель с переходом на варфарин.
- 2. Избегать длительных неподвижных состояний во избежание провокаций тромбоза.
- 3. При приеме варфарина не заниматься травматическими видами спорта.
- 4. Ограничить продукты, содержащие витамин К.