

**ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого
Минздравсоцразвития РФ»
Кафедра Внутренних болезней № 2 с курсом ПО.**

**Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.
Проверил: к.м.н. Карпошина А.Ю.**

**РЕФЕРАТ на тему:
«Современные подходы к лечению пациентов с
Антифосфолипидным синдромом»**

Выполнила: врач-ординатор Веселова Н.Е.

Красноярск, 2018 г.

Содержание:

-Определение

-Диагностические критерии

-Дифдиагностика АФС

-Тактика ведения больных с АФС

-Список литературы

Определение.

Антифосфолипидный синдром (АФС) - симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипидных антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к β 2-гликопротеин I (анти- β 2-ГП I). АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям.

Диагностические критерии АФС

Клинические критерии:

1. Сосудистый тромбоз

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов.

Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

1. Патология беременности

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или

б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или

в) три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

Лабораторные критерии

1. Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

2. Антитела к β 2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течении 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

3. Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно

рекомендациям Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам)

- а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время
- б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой
- в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов
- д) исключение других коагулопатий, как, например ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови)

Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается если менее 12 недель или более 5 лет выявляются аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с а) наличием и б) отсутствием факторов риска тромбозов. В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано разделять больных АФС по следующим категориям: 1. выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации); 1а. Только ВА; 1б. только аКЛ; только антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I .

Определённый профиль аФЛ может быть идентифицирован как высокий или низкий риск для последующих тромбозов

Дифференциальная диагностика антифосфолипидного синдрома

Заболевания	Клинические проявления
<i>Системные васкулиты</i>	
Узелковый полиартериит	СЛ, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некрозы кожи, поражение ЦНС, почек

Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера–Винивартера)	Рецидивирующий мигрирующий флебит, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи, некроз кожи, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов брыжейки, поражение ЦНС
Геморрагический васкулит	Геморрагические высыпания на коже, язвы и некроз кожи, поражение почек
Височный артериит (болезнь Хортона)	Тромбоз артерий сетчатки, головные боли
Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу)	Синдром дуги аорты, поражение клапанов сердца
ТТП (болезнь Мошковица)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, тромбоцитопения, гемолитическая аутоиммунная анемия
Гемолитико-уремический синдром	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра, поражение почек, гемолитическая анемия, геморрагии
Кожный васкулит	Язвы и некрозы кожи, ливедо-васкулит
<i>Ревматические заболевания</i>	
Острая ревматическая лихорадка	Формирование пороков сердца, тромбозы сосудов различной локализации (чаще ЦНС и конечностей) по механизму кардиогенной тромбоэмболии
СКВ	Тромбозы, гематологические нарушения, ливедо
Склеродермия	Ливедо, дистальная гангрена конечностей, язвы кожи
<i>Тромбофилии</i>	

Наследственные (в результате мутаций свертывающих факторов, плазменных антикоагулянтов)	Рецидивирующие тромбозы сосудов различного калибра и локализации, кожные язвы
ДВС-синдром	Тромбоэмболические осложнения, тромбоцитопения, кожные язвы
<i>Инфекционные заболевания</i>	
Туберкулез, вирусные гепатиты и др.	Тромбоэмболии, поперечный миелит, ливедо

Дифференциальный диагноз с тромбоэмболическими заболеваниями зависит от вовлеченного сосудистого ложа (венозного, артериального или обоих).

При венозных окклюзиях, если определяется только венозный тромбоз или ТЭЛА, в круг дифференциального диагноза включают:

- приобретенные и генетические тромбофилии;
- дефекты фибринолиза;
- неопластические и миелопролиферативные заболевания;
- нефротический синдром.

Лица с венозными тромбозами моложе 45 лет с наличием родственников I степени родства с тромбозами в молодом возрасте должны исследоваться на генетические тромбофилии. На сегодня ясно, что исследование аФЛ следует проводить при некоторых эндокринных заболеваниях: болезни Аддисона и гипопитуитаризме (синдроме Шихена). Хотя указание на венозный тромбоз является показателем тромбофилического статуса, в то же время некоторые сопутствующие клинические проявления могут быть признаком системного заболевания с более высоким риском венозного тромбоза. Например, указание в анамнезе на болезненные язвы слизистых во рту и гениталиях у молодых пациентов с венозными тромбозами должно наводить на диагноз болезни Бехчета, при которой подобно АФС поражаются сосуды любого калибра.

При выявлении тромбоза только артериального русла исключаются следующие заболевания:

- атеросклероз;

- эмболии (при мерцательной аритмии, миксоте предсердия, эндокардите, холестероловые эмболы), инфаркт миокарда с тромбозом желудочков сердца;
- декомпрессионные состояния (Кессонова болезнь);
- ТТП/гемолитико-уремический синдром.

Особого внимания требуют молодые пациенты с инсультами, у которых более чем в 18% случаев выявляются аФЛ в крови (Калашникова Л.А.). Некоторые аФЛ-позитивные больные могут иметь клинические проявления, сходные с рассеянным склерозом, которые являются следствием множественных церебральных инфарктов, подтвержденных методами нейровизуализации (МРТ). Подобный тип повреждения ЦНС отмечается при рассеянном склерозе и церебральной аутосомно-доминирующей артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Этим пациентам необходимо тщательно расспрашивать о наличии в семьях родственников с инсультами и деменцией в молодом возрасте. При исследовании аутопсий подобных случаев находят множественные глубокие мелкие инфаркты мозга и диффузную лейкоэнцефалопатию. Данный генетический дефект сцеплен с 19-й хромосомой.

При сочетанных тромбозах (артериального и венозного) в круг дифференциального диагноза включаются:

- нарушения в системе фибринолиза (дисфибриногенемия или дефицит активатора плазминогена);
- гомоцистеинемия;
- миелопролиферативные заболевания, полицитемия;
- парадоксальная ночная гемоглобинурия;
- гипервязкость крови, например, при макроглобулинемии Вальдстрема, серповидноклеточная болезнь и т.д.;
- васкулиты;
- парадоксальный эмболизм.

Рекомендации по ведению больных АФС с тромбозом

1. Ведение пациентов с артериальными и/или венозными тромбозами и аФЛ, не набирающих критерий для достоверного АФС (серологические маркёры в низких уровнях), не отличается от ведения аФЛ негативных больных с подобными тромботическими исходами
2. Рекомендовано больным с определённым АФС и первым венозным тромбозом назначение антагонистов витамина К (АВК) с целевым

значением международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0

3. Пациенты с определённым АФС и артериальными тромбозами должны получать варфарин с целевым значением МНО $> 3,0$ или комбинировать с низкими дозами аспирина (МНО 2,0-3,0). Некоторые члены комиссии полагают, что только антиагреганты (аспирин или клопидогрель) или АВК с целевым МНО 2,0-3,0 будут одинаково обоснованы в этих ситуациях)
4. Оценка риска кровотечения у больного должна быть выполнена до назначения высокой степени гипокоагуляции или комбинирования антикоагулянтов и антиагрегантов
5. Пациенты без СКВ с одним эпизодом инсульта, не связанного с кардиоэмболическим механизмом, с профилем аФЛ низкого риска тромбоза и наличием обратимых провоцирующих факторов могут отдельно считаться кандидатами для назначения антитромбоцитарных препаратов
6. Больные с достоверным АФС и тромбозами должны длительно (пожизненно) получать антитромботическую терапию
7. Больным с одним случаем венозного тромбоза с профилем аФЛ низкого риска и известными преходящими преципитирующими факторами антикоагулянтная терапия может быть лимитирована в пределах 3-6 месяцев
8. Пациентам с аФЛ, но без СКВ и без предшествующих тромбозов при профиле аФЛ высокого риска рекомендована долгосрочный приём низких доз аспирина, особенно при наличии других факторов риска тромбоза
9. Больным СКВ с положительным ВА или стойко позитивными аКЛ в средних или высоких уровнях рекомендуется первичная тромбопрофилактика гидроксихлорохином (ГХ) *некоторыми членами специальной комиссии поддержан уровень доказательности 2B для использования ГХ*) и низкие дозы аспирина
10. Всем носителям аФЛ рекомендована тромбопрофилактика в ситуациях высокого риска тромбоза, таких как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация и послеродовой период
11. У всех больных с профилем аФЛ высокого риска следует контролировать кардиоваскулярные факторы независимо от наличие предшествующих тромбозов, сопутствующей СКВ, или дополнительных АФС проявлений

Список литературы

1. Антифосфолипидный синдром. Издательство «Литтера», Москва, 2014, 424стр. Под редакцией Е.Л.насонова
2. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J .Thromb. Haemost.* 2015,3,848–853
3. Noble L.S., Kutteh W.H., Lashey N., Franklin R.D., Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with reccurent pregnancy loss: procpective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil.Steril.* 2015, 83(3), 684-690
4. Stephenson M.D.,Ballem P.J., Tsang P. et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J.Obstet.Gynecol.Can.* 2014, 26(8), 729-734
5. Locke JE, Magro CM, Singer AL, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016,9,231–235
6. Asherson RA, Cervera R, de Groot PR, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: inter- national consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2014,12,530–534
7. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2016,80,355–376
8. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2015,20,165–173
9. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the “CAPS Registry”. *J . Autoimmun.* 2015,32,240–245
- 10.Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications com- mittee of the American Society for Apheresis. *J. Clin. Apher.* 2010,25,83–177
- 11.Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syn- drome. *Autoimmun. Rev.* 2016,6,98–103