

DIAGNOSTIC CRITERIA OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Bustanov Oyatullox Yakubovich

Andijan state medical institute

Annotation: Antiphospholipid syndrome – one of topical problems of modern medicine have been studied in this article. Aetiology, clinical manifestations and methods of diagnostics of this syndrome and principles of making diagnosis have been characterised in it.

Key words: Antiphospholipid syndrome, hypercoagulation, anticardiolipid antibodies, vasculopathy

Аннотация: В статье рассматривается одна из актуальных проблем современной медицины – антифосфолипидный синдром. Дается характеристика этиологии, клиническим проявлениям и методам диагностики данного синдрома и принципы постановки диагноза.

Annotatsiya: Маколада замонавий тиббиётни долзарб муаммоларидан антифосфолипид синдром кўриб чиқилган. Бунда касалликни этиологияси, клиник намоён бўлиши, ташхислаш усуллари, ҳамда ташхисни асослаш принциплари берилган.

Калит сузлар: антифосфолипид синдром, гиперкоагуляция, антикардиолипин антитаналар, васкулопатия.

В связи с многообразием клинических проявлений АФС на сегодняшний день — междисциплинарная проблема, широко изучаемая во всем мире исследователями различных медицинских специальностей: неврологами, ревматологами, кардиологами, акушерами гинекологами, дерматологами и др. Данные зарубежных и российских авторов свидетельствуют о том, что в общей популяции гиперкоагуляционное состояние при АФС встречается у 5% населения, среди которых преобладают лица молодого возраста. Одним из проявлений АФС является поражение центральной нервной системы (ЦНС) [1,2,3,6]. Спектр неврологических нарушений, связанных с продукцией АФЛ, весьма широк и включает в себя, в частности, нарушение мозгового кровообращения (НМК), хорею, судорожный синдром, мигрень, нарушения зрения, психоз, поперечный миелит, синдром Гийена-Барре [7,11,12]. К настоящему времени в литературе накоплено много данных, подтверждающих наличие связи АФЛ и нейрорлопуса при системной красной волчанке (СКВ). Однако большинство работ посвящено описанию отдельных клинических наблюдений или наличие АФЛ исследовались в общей популяции больных СКВ, что не позволяет составить представление об истинной частоте и спектре неврологических нарушений, ассоциирующихся с выявлением этих антител.

В связи с этим перед нами была поставлена цель: определить критерии диагностики антифосфолипидного синдрома и выработать тактику ведения больных с данной патологией.

В настоящее время известно, что АФС — одна из главных и частых причин возникновения инсультов у молодых людей. Клинический спектр ишемических поражений мозга при АФС обширен и включает проявления от транзиторных ишемических атак до очаговых поражений, таких как амавроз, обширные инфаркты мозга, атаксии и деменции. Чаще всего сосудистое поражение при АФС затрагивает бассейн средней мозговой артерии.

Отмечают склонность к рецидивированию инсульта при АФС, ему часто предшествуют транзиторные ишемические атаки. Характерно быстрое регрессирование симптоматики [4,5,7].

Некоторые нарушения мозгового кровообращения протекают без симптомов и оказываются случайной находкой при магнитно-резонансной томографии. Рецидивирующие инсульты приводят к развитию мультиинфарктной деменции. Именно склонность к инсультам (артериальным) выделяет и дифференцирует АФС от других менее опасных гиперкоагуляционных синдромов, таких как мутация фактора V Лейдена.

Тромбоз артерий головного мозга приводит к транзиторным ишемическим атакам, рецидивирующим инсультам, которые могут проявиться не только парезами и параличами, но и судорожным синдромом, прогрессирующим слабоумием, психическими нарушениями. Не исключено, что синдром Снеддона (сочетание сетчатого ливеда, рецидивирующего тромбоза церебральных артерий и артериальной гипертензии) также является проявлением антифосфолипидного синдрома.

С клинической точки зрения для диагностики неврологических нарушений, обусловленных АФС, важна комплексная оценка анамнестических, клинических и лабораторных данных, что позволит правильно поставить диагноз и своевременно назначить патогенетическую терапию.

Неврологические проявления при АФС разнообразны и, в основном, связаны с локализацией сосудистого поражения и степенью его выраженности и могут как отсутствовать, так и быть инвалидизирующими. Все большее признание получает факт, что поражение нервной системы при АФС носит зачастую скрытый характер, возникает постепенно и к моменту явной клинической манифестации уже достаточно выражено и, как правило, носит необратимый характер. В связи с этим, выяснение спектра неврологических и нейровизуализационных проявлений у пациентов с АФС является важной и практически значимой задачей. Кроме того, до сих пор неясно соотношение воздействия на головной мозг именно АФС с присущей ему васкулопатией и системного аутоиммунного процесса, имеющегося при СКВ, так называемого «люпус-церебрита». Сравнение пациентов с первичным и вторичным, протекающим на фоне СКВ, вариантами АФС, с акцентом на неврологических и визуализационных их проявлениях, способно помочь установить действительный вклад каждой нозологии в возникновение поражения головного мозга. Выяснение же особенностей поражения головного мозга по данным МРТ может облегчить дифференциальную диагностику данного заболевания с другими, схожими с ним клиническими проявлениями, такими, как рассеянный склероз, дисциркуляторная

энцефалопатия атеросклеротического генеза и других мелкоочаговых церебральных поражений [7,11,12, 13].

Непременным условием развития заболевания является повышение уровня антифосфолипидных антител. Антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную популяцию аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами и (или) фосфолипидсвязывающими сывороточными белками.

К АФЛ относятся антикардиолипиновые антитела — антитела, выявляемые с помощью иммуноферментного метода с использованием кардиолипина; волчаночный антикоагулянт — антитела, обнаруживаемые с помощью функциональных тестов, антитела к 2-гликопротеину I; антитела к различным фосфолипидам (фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину); антипро-тромбиновые, антитромбоцитарные, антиэндотелиальные антитела, антитела к аннексину V и др [8,11,13].

Высказываются предположения о генетической детерминированности гиперпродукции аФЛ. Отмечено повышение частоты обнаружения аФЛ в семьях больных АФС, описаны случаи АФС у членов одной семьи и определенная связь между гиперпродукцией АФЛ и носительством некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также генетическими дефектами комплемента. Выявлено наличие связи между частотой встречаемости HLA-DRB1 аллеля и антикардиолипиновыми антителами, антителами к 2-гликопротеину I (2-ГП I) [8].

Между тем обнаружение антифосфолипидных антител не всегда указывает на наличие АФС. Клинические проявления заболевания развиваются лишь у 30% лиц с волчаночным антикоагулянтом (ВА) и у 30 – 50% больных, имеющих умеренный или высокий уровень IgG и антител к кардиолипину (аКЛ) [10].

Повышение уровня аФЛ наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций, но тромботические осложнения у больных с инфекциями развиваются редко. Это определяется различиями в иммунологических свойствах аФЛ у больных АФС и инфекционными заболеваниями.

Достаточно частой жалобой пациентов с АФС при поражении нервной системы является головная боль (65%) [2]. Среди типов головной боли можно выделить два основных – мигрень без ауры (реже с аурой) и головная боль напряжения. Механизм развития головной боли при АФС сложен и включает дисфункцию эндотелия сосудов мозга, нарушение иннервации краниальных артерий, реакцию высвобождения серотонина из тромбоцитов, центральные механизмы.

Синдром, имитирующий рассеянный склероз, встречается реже — в 12% случаев. Данный синдром и рассеянный склероз имеют клиническое и нейровизуализационное сходство. Чаще поражаются лица молодого возраста, присутствует рассеянная неврологическая симптоматика, характерно рецидивирующее или прогрессирующее течение, наличие очагового поражения белого вещества головного мозга. Провести

дифференциальный диагноз между этими двумя состояниями помогает наличие других клинических проявлений антифосфолипидного синдрома, обнаружение аФЛ.

Среди невропатий отмечают зрительную (9%) и периферическую (6%). Последняя характеризуется симметричным поражением преимущественно чувствительных волокон, типичен аксонально-демиелинизирующий тип поражения. Клинически проявляется симметричным повреждением, постепенным началом и прогрессированием, меньшей выраженностью цереброваскулярных нарушений, отсутствием эффекта от лечения антикоагулянтами и антиагрегантами.

В 2006 г. в Сиднее на рабочем совещании МОТГ (Международное общество тромбозов и гемостаза) были внесены некоторые дополнения в существующие критерии АФС (Саппоро, 1999) [11].

В раздел «Лабораторные критерии» в отдельную подрубрику введено определение антител к $\beta 2$ -гликопротеину I. Уточнены диагностически значимые уровни ВА — средние и высокие титры (более 40 GPL или MPL*) и антител к 2-гликопротеину I (более 99 percentil), которые должны быть выявлены 2 и более раз с интервалом 12 недель.

Предложено:

1. Учитывая наметившуюся тенденцию к гипердиагностике АФС, интервал времени, на протяжении которого аКЛ должны оставаться повышенными, продлить с 6 до 12 недель.
2. Не исключать возможность развития синдрома у лиц, имеющих иные факторы риска тромбоза (возраст, АГ, сахарный диабет, повышение холестерина ЛПНП, снижение холестерина ЛПВП, курение, наследственные тромбофилии, опухоли, микроальбуминурия, оральные контрацептивы, нефротический синдром, иммобилизация, хирургические вмешательства, клубочковая фильтрация менее 60 в 1 мл), но обозначать их в отдельной рубрике.
3. Классифицировать лиц с АФС в зависимости от лабораторных показателей на следующие категории:
 - категория 1 — наличие более одного лабораторного критерия;
 - категория 2А — при выявлении только ВАК;
 - категория 2В — при выявлении только аКЛ;
 - категория 2С — при выявлении антител к 2β -гликопротеину I.
4. Не разделять АФС на первичный и вторичный.

Профилактика и лечение АФС — сложная проблема, обусловленная особенностями патогенеза АФС, полиморфизмом клинических проявлений, а также отсутствием

достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений.

Основные задачи лечения заключаются в снижении риска развития тромбозов, акушерской патологии, предотвращении рецидивирования тромбозов.

В настоящее время считается доказанным факт, что циркуляция аФЛ в крови представляет собой серьезный фактор риска развития тромбозов [5].

Первичная профилактика включает обязательный учет и коррекцию других факторов, повышающих вероятность данного осложнения. Выделяют потенциально контролируемые и неконтролируемые факторы риска тромбозов при АФС. К *потенциально контролируемым* относят артериальную гипертензию, гиперлипидемию, курение, беременность, прием оральных контрацептивов, активность системной красной волчанки (СКВ), интеркуррентные инфекции, хирургические операции, стресс, гипергомоцистеинемию, тромбоцитопению, быструю отмену непрямых антикоагулянтов; к *неконтролируемым* — 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-β2-ГП I; дефекты факторов свертывания (мутация фактора V, дефект антитромбина III, дефицит белка C, дефицит белка S).

Выводы:

1. Согласно современным представлениям, под АФС понимают невоспалительное аутоиммунное заболевание, определяемое наличием антифосфолипидных антител у пациентов с повторными артериальными или венозными тромбозами и повторными осложнениями беременности. Поражение лиц молодого трудоспособного возраста, высокий риск инвалидизации, нарушение репродуктивной функции у женщин придают этой проблеме огромное социальное и общемедицинское значение.
2. Непременным условием развития заболевания является повышение уровня антифосфолипидных антител. Антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную популяцию аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами и (или) фосфолипидсвязывающими сывороточными белками.

Литература:

1. Алекберова З.С, Насонов Е.Л., Прудникова Л.З. и др. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину. //Тер.архив, 1988, №10, с.84-86.
2. Алекберова З.С, Решетняк Т.М., Роденска-Лоповок С.Г. и др. Васкулопатия у больных с системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. //Тер.архив, 1995, №5, с.41-44.
3. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. //MateriaMedica, 1997, №1(13), с.5-14

4. Воробьев А.И., Бувевич Е.И. Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза. // Барнаул, 2000
5. Насонов Е.Л. АФС: клиническая и иммунологическая характеристика. // Клиническая медицина, 1989, №1, с.5-13.
6. Насонов Е.Л. АФС: диагностика, клиника, лечение. // Русс.мед.журнал, 1998, №6(18), с. 1184-1188.
7. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России. //Клиническая медицина. 1998, №2, с.4-11.
8. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме, Москва-Ярославль, М., 1995.
9. Насонов Е.Л., Кобылянский А.Г., Кузнецова Т.В. и др. Современные представления о патогенезе антифосфолипидного синдрома. //Клиническая медицина, 1998, №9, с.9-14.
10. Юну Пьер, Саложин К.В., Насонов Е.Л., Насонова В.А. Клиническое значение антител к сосудистому эндотелию. // Клиническая медицина, 1995, №5, с.5-7.