

Антифосфолипидный синдром: рекомендации кардиологов и гематологов

Валентина Черепанова, гематолог-консультант, д. м. н., доцент, г. Нижний Новгород

Марина Курышева, кардиолог-консультант, к. м. н., доцент, г. Нижний Новгород

Зинаида Михайлова, кардиолог-консультант, д. м. н., доцент, г. Нижний Новгород

ГБУЗ НО ГKB № 33, г. Нижний Новгород

Антифосфолипидный синдром (АФС) – одна из самых частых причин тромбозов. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями АФС значительно повышает риск тромботических осложнений. Ввиду своих множественных клинических проявлений АФС представляет интерес не только для ревматологов, но и для кардиологов. В статье - актуальная классификация АФС, его клинические проявления, критерии диагностики и тактика лечения.

Классификация АФС

АФС – приобретенная аутоиммунная тромбофилия, которая приводит к развитию рецидивирующих тромбозов сосудов венозного, артериального, микроциркуляторного русла, включая аорту, а также патологии беременности с потерей плода.

Согласно стандартной классификации, существует несколько клинических вариантов АФС [3].

- первичный АФС, не связанный с предшествующей патологией: генетическая предрасположенность к продукции антифосфолипидных антител из-за носительства некоторых генов, например, HLADR7, DQB1;
- вторичный АФС – возникает при инфекционных, ревматических и аутоиммунных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, приеме лекарственных препаратов и т. д.;
- катастрофический АФС;
- микроангиопатические синдромы, например, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром;
- синдром гипотромбинемии;
- диссеминированная внутрисосудистая коагуляция;
- АФС в сочетании с васкулитом.

Сосудистые патологии при АФС

Венозный тромбоз – самое частое проявление АФС. Чаще всего тромбоз происходит в глубоких венах нижних конечностей, что может привести к развитию тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В более редких случаях тромбоз происходит в печеночных венах, портальной вене, поверхностных венах и т. д.

Тромбоз внутримозговых артерий – самый частый артериальный тромбоз при АФС. Патология приводит к инсульту и транзиторным ишемическим атакам. Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и манифестируют судорожным синдромом, мультиинфарктной деменцией, напоминающей болезнь Альцгеймера, психическими нарушениями. В редких случаях возникают другие неврологические симптомы: мигренеподобные головные боли, эпилептиформные приступы, хорейя, поперечный миелит.

Справка

Чаще всего у пациентов рецидивируют те виды тромбозов, которые были первым проявлением заболевания: например, если АФС манифестировал с артериального тромбоза, будут возникать рецидивирующие артериальные тромбозы.

Поражение сердца при АФС

Поражение клапанов сердца – одно из самых частых кардиологических проявлений АФС [3, 6, 7]. Клапанная патология при АФС разнообразна и включает следующие клинические варианты:

- псевдоинфекционный эндокардит с вегетациями, обусловленными тромботическими наложениями. Вегетации на клапанах, особенно если они сочетаются с гемorragиями в подногтевое ложе и пальцами в виде «барабанных палочек», затрудняют дифференциальную диагностику с инфекционным эндокардитом;
- недостаточность или стеноз митрального, реже аортального и трикуспидального клапанов;
- утолщение, фиброз и кальциноз створок клапанов. Минимальные нарушения можно обнаружить только при эхокардиографическом исследовании.

Поражение коронарных артерий происходит в виде их острого тромбоза или рестенозирования. В первой ситуации возникает острый коронарный синдром, во второй – медленно прогрессирующее стенозирование коронарных артерий.

Поражение миокарда – кардиомиопатия с признаками регионарного или общего нарушения сократимости миокарда и гипертрофией левого желудочка.

Развивается вследствие острого тромбоза или длительного формирования пристеночных тромботических масс в мелких коронарных артериях, которые формируются без признаков воспалительного или атеросклеротического поражения магистральных коронарных артерий [3, 6, 7, 9].

Другие патологии сердечно-сосудистой системы.

- внутрисердечные тромбы, в том числе имитирующие миксому сердца;
- кардиогенная эмболия, приводящая к формированию неврологической симптоматики;
- артериальная гипертензия (АГ) при АФС возникает в результате тромбоза почечных артерий, инфаркта почек, тромбоза брюшного отдела аорты – псевдокоарктации – и интрагломерулярного тромбоза почек;
- хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – редкое осложнение АФС, связанное как с рецидивирующими венозными эмболиями, так и с местным – *in situ* – тромбозом легочных артерий [11, 1, 3, 6, 7].

Диагностические критерии АФС

Для подтверждения диагноза АФС необходимо выявить один клинический и один лабораторный признак.

Антитела к фосфолипидам определяют при следующих заболеваниях и состояниях [4, 5]:

- системная красная волчанка;
- вероятный тромбоз до 40 лет;
- необычная локализация тромбоза, например, в мезентериальных венах;
- необъясненный неонатальный тромбоз;
- идиопатическая тромбоцитопения;
- артериальный тромбоз в возрасте до 40 лет;
- кожный некроз на фоне приема непрямых антикоагулянтов;
- необъяснимое удлинение АЧТВ;
- рецидивирующие спонтанные аборты – два и более;
- ранний острый инфаркт миокарда;
- тромботические нарушения у родственников.

Актуальные диагностические критерии АФС [2].

Клинические критерии

1. Сосудистый тромбоз.

Один или более клинический эпизод артериального, венозного или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Патологию необходимо подтвердить доплеровским

исследованием, или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. При морфологическом подтверждении патологии тромбоз не должен сопровождаться значительным воспалением сосудистой стенки.

2. Патология беременности.

- а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации. Нормальные морфологические признаки задокументировали на УЗИ или при непосредственном осмотре плода;
- б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности;
- в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт 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, два раза в течение 12 недель, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.
2. Антитела к β 2-гликопротеину IgG или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, два раза в течение 12 недель, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.
3. Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый по рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза:
 - а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с реагентами 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.
 - г) исключение других коагулопатий, удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови: патологии ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина.

Важно

АФС можно исключить, если антитела к фосфолипидам (аФЛ) присутствуют в лабораторных анализах менее 12 недель или более 5 лет, но у пациента нет клинических симптомов АФС. При развитии симптоматики заболевания без выявления аФЛ также необходимо искать другую причину нарушений.

Рутинное исследование аФЛ не следует назначать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и соответствующим критериям диагнозом АФС. Исключение — молодые люди, у которых отсутствуют другие факторы риска тромбоза [6, 7, 9]. Для оценки тромботического риска при АФС

в сочетании с дислипидемией и артериальной гипертензией применяют шкалу Global Anti-Phospholipid Syndrome Score – GAPSS [8].

Для оценки тромботического риска при АФС в сочетании с дислипидемией и артериальной гипертензией применяют шкалу Global Anti-Phospholipid Syndrome Score – GAPSS (табл. 1) [8].

Таблица 1. Шкала оценки риска тромбоза при антифосфолипидном синдроме GAPSS.

Критерий	Количество баллов
Антитела к кардиолипину IgG/M	5
Антитела к β 2-гликопротеину 1 IgG/M	4
Волчаночный антикоагулянт	4
Антитела к комплексу протромбин / фосфатидилсерин (aPS/PT) IgG/M	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1
Максимум – 20 баллов	
Количество баллов - ≥ 10 прогностически значимо для оценки тромботического риска	

Скорректированную оценку риска для раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт, инсульт и другие) у носителей антител АФС проводят с помощью шкалы aGAPSS_{CVD} (табл. 2).

Таблица 2. Шкала aGAPSS_{CVD} [13]

Критерий	Количество баллов
Антитела к кардиолипину IgG/M	5
Антитела к β 2-гликопротеину 1 IgG/M	4
Волчаночный антикоагулянт	4
Антитела к комплексу протромбин / фосфатидилсерин (aPS/PT) IgG/M	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1
Ожирение	2
Сахарный диабет	2
Курение	1
При сумме баллов более 11 риск сердечно-сосудистых заболеваний выше в 3 раза	

Катастрофический антифосфолипидный синдром

Для прогноза наиболее неблагоприятная форма заболевания – катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). Он может быть вариантом как первичного, так и вторичного АФС, отличается от классического АФС тяжелым течением [6, 7, 10].

Клинические проявления КАФС:

- тяжелая тромбоцитопения;
- признаки синдрома системного воспалительного ответа, чаще всего острый респираторный дистресс-синдром взрослых;
- признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- распространенная тромботическая микроангиопатия с полиорганным поражением;
- симптоматика, имитирующая «острый живот»;
- субклиническая недостаточность надпочечников.

Достоверный диагноз КАФС можно поставить только при выявлении всех четырех диагностических критериев [6, 11, 12]:

- вовлечение трех или более органов, систем или тканей. Оклюзию сосудов нужно подтвердить инструментально. Поражение почек диагностируют по повышению уровня креатинина на 50%, артериальному давлению выше 180/100 мм рт. ст., протеинурии более 0,5 г/сут.;
- развитие полиорганных проявлений одновременно или в срок менее одной недели;
- морфологическое подтверждение окклюзии сосудов, по крайней мере, одного органа или ткани, возможно с признаками васкулита;
- серологический критерий: выявление аФЛ-ВА или аКЛ. Если пациенту ранее не диагностировали АФС, уровень аФЛ необходимо подтвердить в двух исследованиях с промежутком не менее 6 недель.

Дифференциальная диагностика АФС

При венозных тромбозах дифференциальную диагностику проводят со следующими патологиями [6]:

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

При патологии клапанов сердца необходимо исключить инфекционный эндокардит и хроническую ревматическую лихорадку [3, 6, 9] (табл. 3).

Таблица 3. Дифференциальная диагностика поражения клапанов сердца при АФС, ревматической лихорадке и инфекционном эндокардите

Признаки	АФС	Ревматическая лихорадка	Инфекционный эндокардит
Лихорадка	+/-	+/-	+
Лейкоцитоз	-	-	+
СРБ	-	-	+
Посев крови	-	-	+
аФЛ	+	-	-
ЭхоКГ	Диффузное утолщение или локальное средней части створки или основания ее	Ограниченное утолщение клапана с вовлечением верхней части, утолщение хорды и слияние, кальцификация клапана	Ограниченные наложения на предсердной поверхности или аортальной, или предсердно-желудочковой с разрывом клапана

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ЭхоКГ – эхокардиография.

Принципы лечения АФС

Помимо специфических препаратов ревматологического профиля, пациенты с АФС нуждаются в антитромботической терапии. Препараты ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут назначают бессимптомным носителям аФЛ с профилем высокого риска, пациентам с системной красной волчанкой (СКФ) без тромбозов и осложнений беременности в анамнезе, небеременным женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе.

Антагонисты витамина К (варфарин) применяют у пациентов с подтвержденным АФС и впервые возникшим артериальным или венозным тромбозом с целевым показателем МНО 2–3 или 3–4. Для пациентов с АФС и рецидивом венозного или артериального тромбоза на фоне АВК с достигнутым целевым МНО 2–3 можно рассмотреть добавление АСК в низкой дозе, повышение МНО до 3–4 или замену препаратов на низкомолекулярные гепарины.

Прямые оральные антикоагулянты можно назначать пациентам, которые не могут достигнуть целевых значений МНО несмотря на хорошую приверженность к приему варфарина, или пациентам с его непереносимостью. Пациенты с неспровоцированным впервые возникшим венозным тромбозом должны получать антикоагулянтную терапию длительно.

Беременным с АФС назначают низкомолекулярные гепарины в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. В некоторые случаи к лечению добавляют гидроксихлорохин или преднизолон, реже – внутривенный иммуноглобулин [7]. Использование варфарина во время беременности приводит к фетопатии.

Умеренная тромбоцитопения при АФС не требует лечения, иногда применяют небольшие дозы глюкокортикоидов. При резистентных к глюкокортикоидам формах тромбоцитопении эффективны низкие дозы аспирина, дапсон, даназол, хлорохин, варфарин. У пациентов с тромбоцитопенией в пределах $50 - 100 \times 10^9/\text{л}$ можно использовать небольшие дозы варфарина, а при более существенном снижении уровня тромбоцитов необходимо назначить глюкокортикоиды или внутривенный иммуноглобулин [3, 8].