*Союз Реабилитологов России*

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова*

*Городская Больница №26*

# Антифисфолипидный синдром как причина инсульта

**к.м.н., врач-невролог, доцент**

**Шмонин Алексей Андреевич**

**Санкт-Петербург**

**31 октября 2017**

# Клинические рекомендации:

American Heart Association | American Stroke Association
life is why™

## Американской ассоциации инсульта

АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ • ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ • АРР

**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**
**«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»**
**ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA**

Научное общество нефрологов России

научное общество
нефрологов россии

# Антифисфолипидный синдром "синдром Хьюза« -

**это аутоиммунная тромботическая васкулопатия**

**клинико-лабораторный синдром, проявлениями которого являются тромбозы в венах и артериях различных органов и тканей, а также патология беременности на фоне чрезмерного синтеза антител к фосфолипидам.**

**Аутоиммунное заболевание невоспалительного характера**

**аФЛ у здоровых от 1 до 12%**

**Чаще у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1).**
**Развивается в среднем возрасте (около 35 лет), но может быть даже у новорожденных**

# Откуда возникают антитела?

**Наследственность**

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

**дебюта системной красной волчанки, системной склеродермии, синдрома Шегрена**

А также

**прием некоторых нейролептиков, противоэпилептических препаратов и оральных контрацептивов.**

**Инфекционные заболевания**

***1. 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, лейшманиаз, токсоплазмоз.

# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ:

1. **ПЕРВИЧНЫЙ**
2. **ВТОРИЧНЫЙ**
   - **Аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия)**
   - **Злокачественные новообразования**
   - **Медикаментозно обусловленный**
   - **Инфекционные заболевания**
   - **Поздние стадии почечной недостаточности**
3. **КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ**

***тяжелого течения с развитием мультиорганного тромбоза, СПОН, на фоне высокого титра аФЛ***

# МКБ-10

## D89.9 Нарушение, вовлекающее иммунный механизм, неуточнённое

# 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- β2 гликопротеин I**
- Антитела к фактору активации тромбоцитов
- Антитела а другим фосфолипид-связывающим белкам (АФА, аМЭ)
- Антитела к протромбину
- Антитела к V и X факторам свертывания
- Антитела к белку С
- Антитела к белку S
- Антитела фосфолипазе А2

# Клинические проявления антифосфолипидного синдрома

**Частые (> 20% случаев)**

- Венозная тромбоэмболия
- Тромбоцитопения
- Выкидыш или потеря плода
- Инсульт или транзиторная ишемическая атака
- Мигрень
- Сетчатое ливедо

**Менее распространенный (10-20% случаев)**

- Болезнь сердца
- Преэклампсия или эклампсия
- Преждевременные роды
- Гемолитическая анемия
- Ишемическая болезнь сердца

**Необычное (<10% случаев)**

- Эпилепсия
- Сосудистая деменция
- Хорея
- Тромбоз сетчатки или вены
- Amaurosis fugax
- Легочная гипертония
- Язвы ног
- Гангрена
- Остеонекроз
- нефропатия АФС
- Мезентериальная ишемия

**Редкий (<1% случаев)**

- Кровоизлияние надпочечников
- Поперечный миелит
- синдром Бадд-Киари

Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet. 2010;376:1498–1509

# Международные критерии АФС:

**Синдром антифосфолипидных антител (АФС) присутствует, если соблюден хотя бы один из клинических критериев и один из лабораторных критериев:**

Miyakis S et al. J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.

# Клинические критерии:

1. Сосудистый тромбоз:

Один или несколько клинических эпизодов артериального, венозного или малого тромбоза сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен подтверждаться объективными проверенными критериями (т.е. Однозначными результатами соответствующих исследований изображений или гистопатологии). Для гистопатологического подтверждения тромбоз не должно быть явных признаков воспаления в стенке сосуда.

2. Заболевания, ассоциированные с беременностью:

(a) Одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода на или за 10-й недель беременности, с нормальной морфологией плода, зарегистрированной ультразвуком или путем прямого обследования плода, или

(b) Один или несколько преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности из-за:

- (i) эклампсия или тяжелой преэклампсии, определенная в соответствии со стандартными критериями, или
- (ii) доказанные признаки плацентарной недостаточности - или

(c) Три или более необъяснимых последовательных спонтанных абортов до 10-й недели беременности, с анатомическими или гормональными аномалиями матери, а также отцовскими и материнскими хромосомными причинами.

Miyakis S et al. J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.

# Лабораторные критерии:

1. **Волчаночный антикоагулянт (LA),** выявленный в плазме, два или более раз, по крайней мере, за 12 недель, обнаружен в соответствии с руководящими принципами Международного общества по тромбозу и гемостазу.

2. **Антикардиолипиновые (aCL) антитела классов IgG и / или IgM** в сыворотке или плазме, присутствующее в среднем или высоком титре (т.е.> 40 GPL или MPL, или > 99-й процентиль), по **два или более раза, по меньшей мере через 12 недель** кроме того, измеряется стандартизованным ELISA.

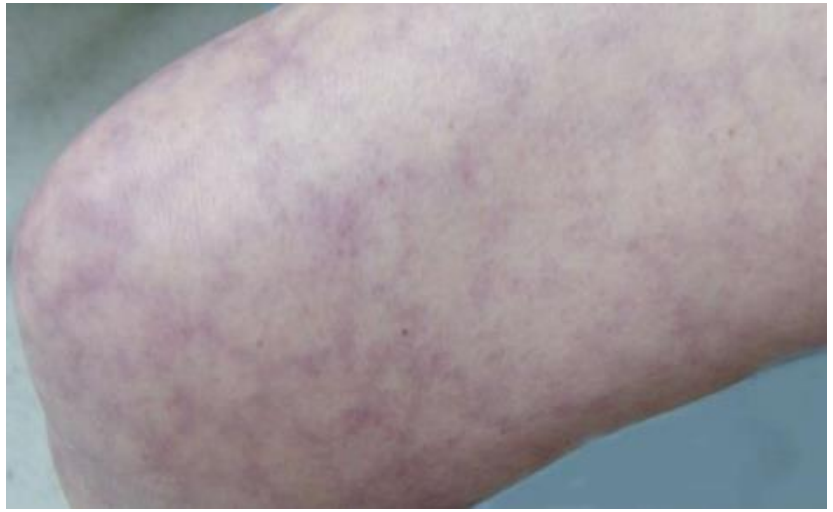
3. **Антитела против b2 гликопротеина-1 классов IgG и / или IgM** в сыворотке или плазме (в титре > 99-й процентиль), присутствующее **в двух или более случаях, по меньшей мере за 12 недель**, измеренное стандартизованным ELISA, согласно рекомендуемым процедурам.

Miyakis S et al. J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.

# Особенности лабораторных тестов на АФС:

- Анализ крови на волчаночный антикоагулянт выполнять БЕССМЫСЛЕНО, если пациент принимает антикоагулянты!
- В остром периоде инсульта может быть нормальный показатель антикардиолипиновых антител и антител против b2 гликопротеина-1, что ассоциировано с эффектом «потребления» их в тромботическом процессе.
- Для подтверждения лабораторных критериев необходимо двукратное подтверждение результатов исследований с интервалом не менее 12 недель (3 месяца).
- Для АФС типична тромбоцитопения.
- Может быть ложноположительная реакция Вассермана.

# ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ:



- **Сетчатое ливедо *(сосудистая сеточка в виде синеватых пятен на голенях, ступнях, бедрах, кистях)***
- **Поверхностная сыпь в виде точечных геморрагий**
- **Некроз кожи дистальных отделов нижних конечностей**
- **Трофические язвы нижних конечностей**
- **Кровоизлияния в подногтевое ложе (симптом «занозы»)**

# Поражение сердечно-сосудистой системы

- **Тромбоз коронарных артерий и развитие инфаркта миокарда**
- **Острый или хронический тромбоз мелких интрамуральных ветвей коронарных артерий »»** ***нарушение сократит. функции миокарда***
- **Поражение клапанов сердца**
- **Формирование внутрипредсердных тромбов**
- **Артериальная гипертензия (лабильная или стабильная),** ***обусловленная тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты, интрагломерулярным тромбозом почек, развитием фибромышечной дисплазии почечных артерий***

# ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

- **Тромбоэмболии легочной артерии.**
- **Тромботическая легочная гипертензия, обусловленная местным тромбозом легочных сосудов.**

# Неврологические проявления неишемического характера (патогенез):

- Развиваются более чем у 40% пациентов с повышенным уровнем антифосфолипидных антител
- может быть вызвано не антифосфолипидными антителами, а с другими параллельно вырабатываемыми антителами нейроспецифических белков, таких как
  - основной белок миелина,
  - глиальный фибриллярный кислый белок или
  - нейронспецифическая енолаза и др.

# Неврологические проявления неишемического характера (клинические формы):

- эпилептические припадки,
- головная боль (чаще всего по типу мигрени),
- хорея,
- синдром, имитирующий рассеянный склероз,
- невропатия (в том числе зрительного нерва),
- некоторые другие расстройства
  - острый психоз,
  - синдром миастении,
  - Паркинсонизм.

Существует мнение, что всех пациентов с мигренью и инсультом до 50 лет следует обследовать на АФС

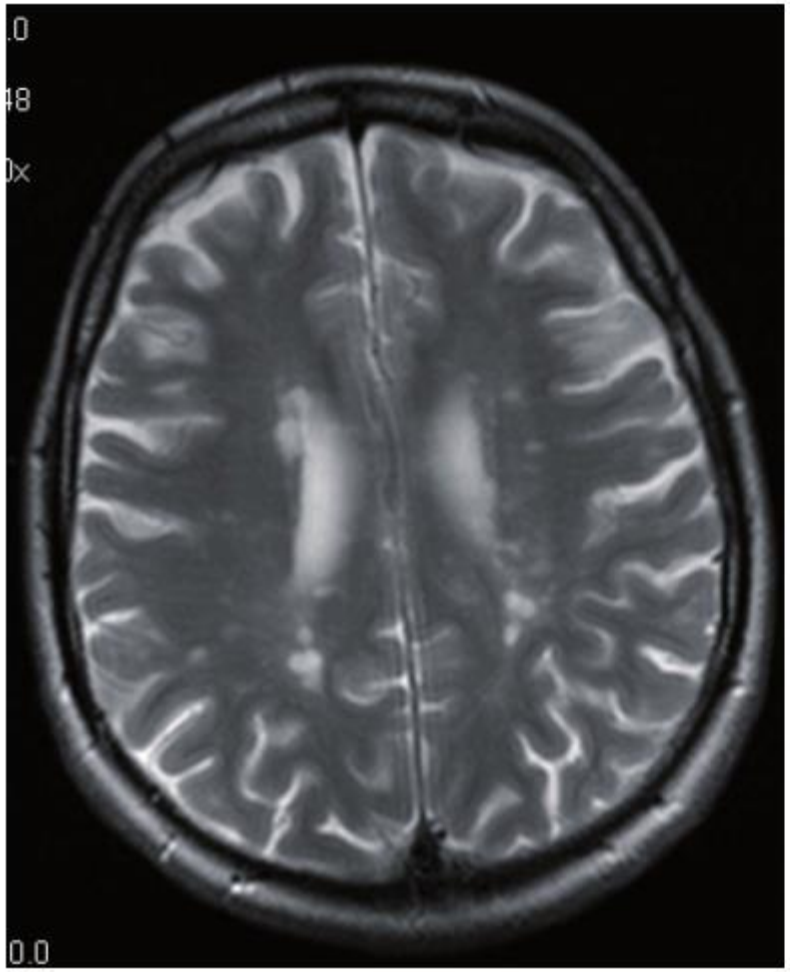
# На что следует обратить внимание!

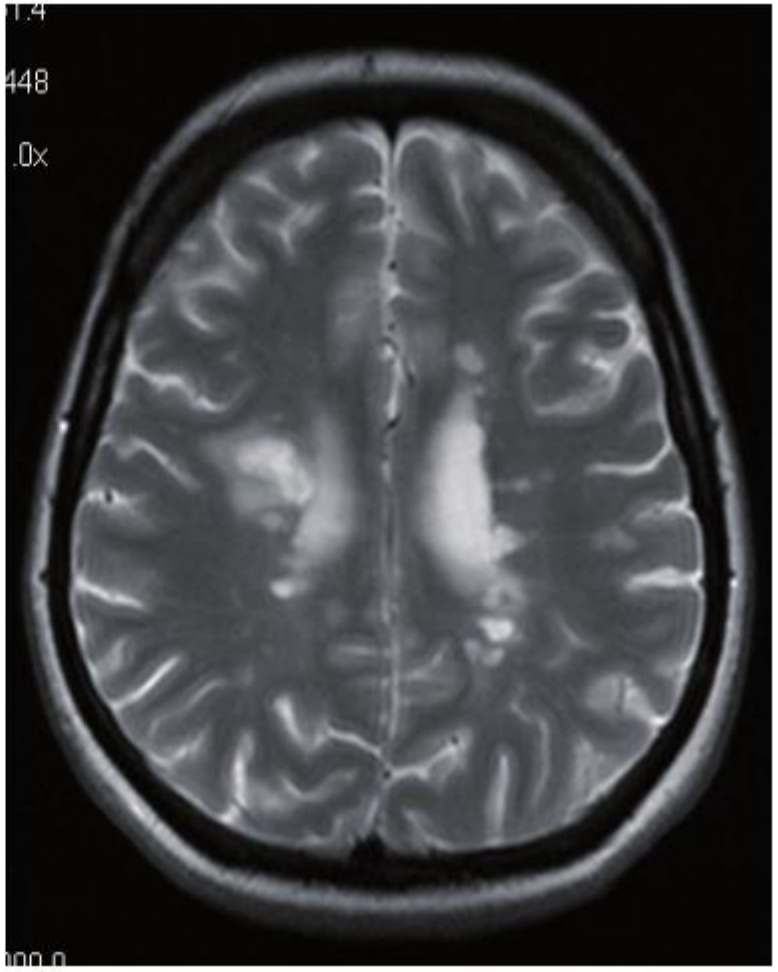
- Нет семейного анамнеза мигрени.
- Наличие других проявлений АФС (сетчатое ливедо, патология беременности),

Остальные неврологические проявления являются неспецифическими.

Наравне с лечение АФС следует лечить саму головную боль (СИОЗСН, СИОЗС и ТЦА)

# Дифференциальный диагноз АФС





АФС

РС

**Для АФС характерно сочетание с другими факторами риска (Сахарный диабет, артериальная гипертензия и атеросклероз).**

**Данные факторы способствуют появлению неврологических симптомов АФС.**

# Особенности инсультов при АФС:

- Могут быть в любом бассейне, но чаще всего затрагивает бассейн СМА,
- Могут быть как ТИА и малые инсульты, так и большие инсульты,
- Склонность к рецидивированною инсульта,
- Некоторые нарушения мозгового кровообращения протекают без симптомов и оказываются случайной находкой при магнитно-резонансной томографии.
- Обычно инсульты восстанавливаются хорошо.
- Рецидивирующие инсульты приводят к развитию мультиинфарктной деменции.

# Основной механизм развития инсульта:

- Тромбоз на месте - атеротромботический патогенетический вариант,

- Кардиоэмболический?
- Аретрио-артериальная эмболия?

Наличие атеросклероза, сахарного диабета и нарушений ритма сердца не исключает АФС.

# Диагностика АФС у пациентов с инсультом:

**Большое значение имеет наличие системных нарушений – хотя бы одно:**

- **73% - невынашивание беременности,**
- **29% - периферические венозные тромбозы,**
- **31% - ИБС.**

**85% - наблюдались дополнительные симптомы – ливедо, мигрени, хорея, эпилепсия и др.**

# Клинические рекомендации по диагностике ТИА и инсультов:

American Heart Association | American Stroke Association
life is why™

- Рутинное исследование на антифосфолипидные антитела не рекомендовано для пациентов с инсультами и ТИА, у которых нет клинических проявлений АФС и кто имеет альтернативные объяснения причин инсульта (атеросклероз, каротидные стенозы или мерцательная аритмия) (Class III; Level of Evidence C),

Kernan W.N. et al. Stroke. 2014 Jul;45(7):2160-236.

# Синдром Снеддона

- включает сочетание цереброваскулярных нарушений и распространённого ливедо.
- чаще развивается у женщин и начинается в молодом или даже детском  возрасте.
- невоспалительное  поражение артерий небольшого и среднего диаметра, тромбы в просвете сосудов
- У этих пациентов имеется более тяжелое течение инсульта.
- Клиническая картина совпадает с первичным АФС
- антикардиолипиновые антитела и антитела против b2 гликопротеина-1 выявляются только у 50%.

sneddon1965.pdf - Nitro Pro
Файл Главная Преобразование Рецензирование Разметка страницы Формы Общий доступ Стереть Защита Справка
Рука
Редактировать
Увеличение
Выбор Ввод текста QuickSign
Инструменты
PDF Объединить
Создать
В Word В Excel
Преобразование
Выделить
Рецензирование
Вставить Повернуть Удалить Извлечь
Разметка страницы
Добавить инструменты
Избранные инструменты
ASA Guidelines for the Prevention... 13023_2014_Article_215 sneddon1965



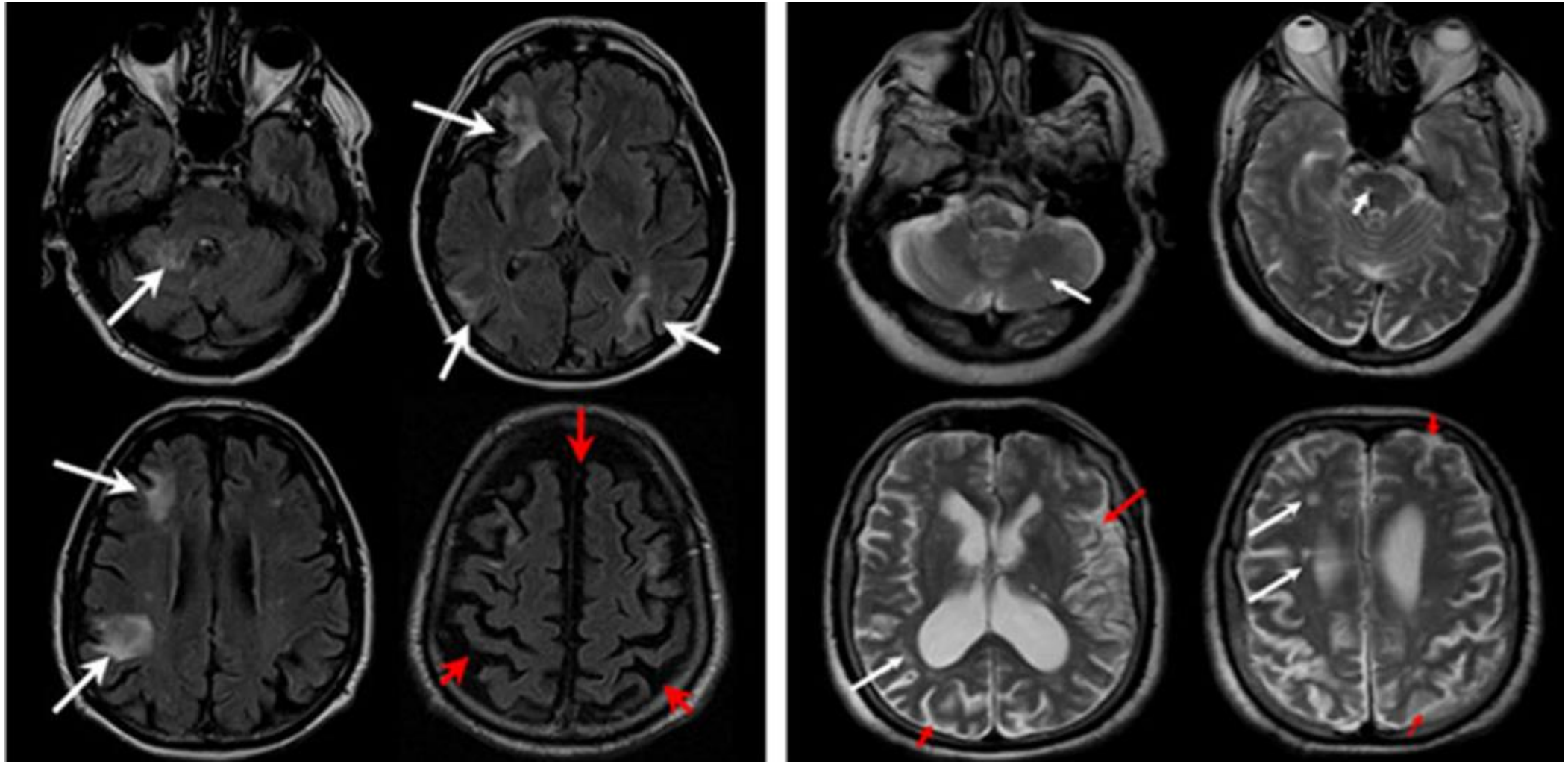
# CEREBRO-VASCULAR LESIONS AND LIVEDO RETICULARIS*

I. B. SNEDDON.
Rupert Hallam Department of Dermatology, Royal Infirmary, Sheffield.

THE physical sign livedo reticularis is caused by capillary stasis in areas of skin furthest from the cutaneous arteriolar supply. In the type known as cutis marmorata, due to the effect of cold on normal blood vessels, the network of bluish discoloration is continuous but transient, as it disappears when the skin is warmed.

A broken livedo which is present even in warm surroundings denotes more permanent damage to skin arterioles. Though originally described in syphilis and tuberculosis, in recent years it has been increasingly recognized as a skin manifestatiou of polyarteritis nodosa but it is then usually accompanied by

1 ИЗ 7 200%
00:50 РУС 13:24 31.10.2017



**Есть мнение, что к синдрому Снеддона следует относить пациентов с отрицательными результатами анализов на антикардиолипиновые антитела и антитела против b2 гликопротеина-1 выявляются, волчаночный антикоагулянт.**

**Терапия синдрома Снеддона и АФС совпадает.**

# Клинические рекомендации по лечению ТИА и инсультов при АФС:

American Heart Association | American Stroke Association
life is why™

- Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, у которых есть антифосфолипидные антитела, но которые не соответствуют полным критериям для АФС рекомендуется антиагрегантная терапия (Class I; Level of Evidence B),
- Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, которые соответствуют критериям АФС, антикоагулянтная терапия может рассматриваться в зависимости от восприятия риска повторных тромботических событий и кровотечения (Class IIb; Level of Evidence C).
- Для пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, которые соответствуют критериям АФС, но у которых антикоагулянтная терапия не началась, показана антиагрегантная терапия.

Kernan W.N. et al. Stroke. 2014 Jul;45(7):2160-236.

# Заключение:

- АФС является распространенной причиной инсульта у молодых пациентов.
- Имеется гиподиагностика данного состояния в Санкт-Петербурге и в России.
- Для подтверждения лабораторных критериев следует получить положительный результат лабораторных тестов не менее чем с интервалом 3 месяца.
- Нет смысла выполнять исследование на волчаночный антикоагулянт если пациент принимает любые антикоагулянты.
- Для АФС рекомендуется антиагрегантная терапия.
- Антикоагулянтная терапия может рассматриваться в зависимости от восприятия риска повторных тромботических событий и кровотечения.
- Рутинное исследование на антифосфолипидные антитела не рекомендовано для пациентов с инсультами и ТИА, у которых нет клинических проявлений АФС и кто имеет альтернативные объяснения причин инсульта.