

Antifosfolipidinis sindromas ir venų tromboembolija. Ar egzistuoja ryšys?

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND VENOUS THROMBOEMBOLISM.
IS THERE A LINK?

LIGITA PILKYTĖ, EDITA GASIŪNIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Antifosfolipidinis sindromas yra autoimuninė liga, kuriai būdingas antifosfolipidinių antikūnų formavimasis. Antifosfolipidinis sindromas gali pasireikšti įvairiais klinikiniais simptomais, įskaitant kraujagyslių trombozę ir (arba) nėštumo komplikacijas. Antifosfolipidinio sindromo dažnis yra apie 50 atvejų 100 000 asmenų. Tiksliai sindromo patogenezė nežinoma. Siūlomi mechanizmai apima tai, kad antifosfolipidiniai antikūnai aktyvuoja endotelio ląsteles, monocitus ir trombocitus, taip skatindami audinių faktoriaus ir tromboksano A2 gamybą. Pirminei profilaktikai skiriamos mažos aspirino dozės. Šiuo metu standartinis trombozės gydymas yra ilgalaikis gydymas varfarinu arba kitu vitamino K antagonistu. Siekiant išvengti pasikartojančių akušerinių komplikacijų, taikomas gydymas mažų dozių aspirinu ir mažos molekulinės masės heparinu profilaktinėmis dozėmis. Taip pat svarstomas papildomas gydymas vitaminu D ir statiniais.

Reikšminiai žodžiai: antifosfolipidinis sindromas, antifosfolipidiniai antikūnai, trombozė, vitamino K antagonistai.

Summary. Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies. Antiphospholipid syndrome can present with a variety of clinical phenotypes, including vascular thrombosis and/or pregnancy complications. The incidence of antiphospholipid syndrome is estimated at approximately 50 cases per 100 000 individuals. The precise pathogenic mechanisms are still being determined. Proposed mechanisms include that antiphospholipid antibodies promote activation of endothelial cells, monocytes, and platelets; and overproduction of tissue factor and thromboxane A2. As primary prophylaxis management includes low-dose aspirin. The current standard treatment for thrombosis is long-term warfarin or other vitamin K antagonist therapy. Treatment to prevent recurrent obstetric complications is low-dose aspirin and prophylactic low-molecular-weight heparin. Adjunctive options such as vitamin D and statins are also considered.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombosis, vitamin K antagonist.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1159>

ĮVADAS

Venų tromboembolija (VTE) dažniausiai pasireiškia kaip giliųjų venų trombozė (GVT) arba plaučių tromboembolija (PE) [1]. Pagrindinis ligos patogenezės mechanizmas yra žinomas kaip Virchovo triada: kraujagyslių sienelių pažeidimas, sulėtėjusi kraujo srovė (sąstovis), kraujo sudėties pokyčiai (hiperkoaguliacija). Kraujagyslės sienelės pažeidimas neleidžia endoteliui slopinti koaguliacijos ir aktyvina krešėjimo kaskadą. Veninė stazė, sukelta obstrukcijos arba imobilizacijos, didina aktyvių krešėjimo faktorių koncentraciją venose ir sumažina jų pašalinimą iš organizmo. Polinkis į krešėjimą, atsirandantis dėl hiperkoaguliacijos, gali būti paveldimas arba įgytas [2, 3]. Visi VTE rizikos veiksniai skirstomi į pirminius (įgimtus) ir antrinius (įgytus). Dažniausiai pasitaikantys paveldimi hiperkoaguliaciniai sutrikimai, didinantys GVT riziką, yra V faktoriaus Leideno mutacija ir protrombino geno mutacija. Kiti įgimti rizikos veiksniai yra tokie, kaip C baltymo, S baltymo arba antitrombino deficitas [1, 4]. Antriniai rizikos veiksniai: kaulų lūžiai, sąnario protezavimo arba kitos

operacijos, traumos, buvusi VTE, miokardo infarktas 3 mėn. laikotarpiu, onkologinės bei infekcinės ligos, tam tikrų medikamentų, pvz., geriamųjų kontraceptikų, vartojimas, gulimas režimas, senyvas amžius, nėštumas ir kt. Daugiau nei 50 proc. pacientų, sergančių GVT, turi daugiau nei vieną įgytą rizikos veiksnį [5]. VTE rizika yra padidėjusi ir pacientams, sergantiems autoimuninės kilmės ligomis, pvz., sisteminė raudonąja vilklige (SRV), žvyneline, reumatoidiniu artritu ir sisteminiu vaskulitu. Uždegiminių citokinų gebėjimas stimuliuoti krešėjimo kaskadą yra svarbus šių pacientų trombozės veiksnys [6]. 20–30 proc. sergančiųjų SRV randami antifosfolipidiniai antikūnai (aPL) [7]. aPL radimas taip pat yra siejamas su padidėjusia arterijų arba venų trombozių rizika bet kurioje organų sistemoje [3].

ANTIFOSFOLIPIDINIS SINDROMAS

Antifosfolipidinis sindromas (AFS) – tai autoimuninės kilmės sutrikimas, pasireiškiantis arterijų ir venų trombozėmis bei akušerine patologija, kai nustatomi teigiami antifosfolipidiniai antikūnai (Lupus antiko-

Pulmonologija ir alergologija

guliantas (LA), antikardiolipininiai antikūnai (aCL), antikūnai prieš β_2 glikoproteiną (anti- β_2 GPI) [8, 9]. AFS paplitimas yra 50 atvejų 100 000 gyventojų. Sindromas penkis kartus dažniau pasireiškia moterims nei vyrams [10]. 2013 m. atliktos literatūros apžvalgos duomenimis, kurioje tirti pacientai, iki tol neturėję jokios autoimuninės ligos, aPL buvo rasta: 9 proc. moterų, patyrusių persileidimą, 14 proc. pacientų, patyrusių insultą, 11 proc. sirgusių miokardo infarktu (MI) ir 10 proc. pacientų, kuriems buvo diagnozuota GVT [11]. Bendrasis mirtingumas nesiskiria nuo bendrosios populiacijos [9]. AFS gali būti pirminis, kai nėra autoimuninės ligos simptomų, arba antrinis – susijęs su kitomis autoimuninėmis ligomis, ypač SRV [12]. Genetiniai rizikos veiksniai, tokie kaip krešėjimo faktorių mutacijos, HLA-DR7, DR4, DRw53, DQw7 aleliai didina su antifosfolipidiniais antikūnais susijusios trombozės riziką. Infekcijos (*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, žmogaus imunodeficit virusas (ŽIV), leptospirozė), kaip ir daugelis vaistų, įskaitant chlorpromaziną, prokainamidą, chinidiną, metildopą, izoniazidą, gali skatinti aPL gamybą [13].

ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO PATOGENEZĖ

Tikslus AFS patogenozės mechanizmas nežinomas, tačiau egzistuoja skirtingi, vienas kito nepaneigiantys modeliai, kuriais siekiama paaiškinti, kaip aPL gali sukelti trombozę [14]. Antifosfolipidiniai antikūnai gali trukdyti krešėjimo kaskados funkcijai, dėl kurios atsiranda prokoaguliacinė būseną [12]. aPL sąveikauja su fosfolipidus surišančiais plazmos baltymais, daugiausia – su β_2 -glikoproteinu I (β_2 GPI) [14]. Šie baltymai jungiasi su fosfolipidais, vienas jų – fosfatidilserinas, esantis vidiniame ląstelės membranos paviršiuje. Dėl tokios sąveikos endotelio ląstelės ir monocitai yra aktyvuojami, reguliuojama audinių faktoriaus gamyba ir taip skatinama koaguliacija [12, 14, 15]. Suaktyvinti trombocitai padidina glikoproteino IIb / IIIa ekspresiją ir tromboksano A2 sintezę, kuri skatina trombocitų agregaciją [15, 16]. Taip pat nustatyta, kad aPL aktyvina komplementą ir slopina fibrinolizę [13]. Nors aPL organizme būna nuolat, tačiau trombozės įvyksta ne visada, o tik veikdamos kartu su kitais veiksniais. Tokie dirgikliai gali būti aplinkos veiksniai (infekcija), uždegiminiai veiksniai (pvz., gretutinės jungiamojo audinio ligos) arba kiti neimunologiniai prokoaguliaciniai veiksniai (kontraceptikai, turintys estrogenų, chirurginės procedūros arba nejudrumas) [17].

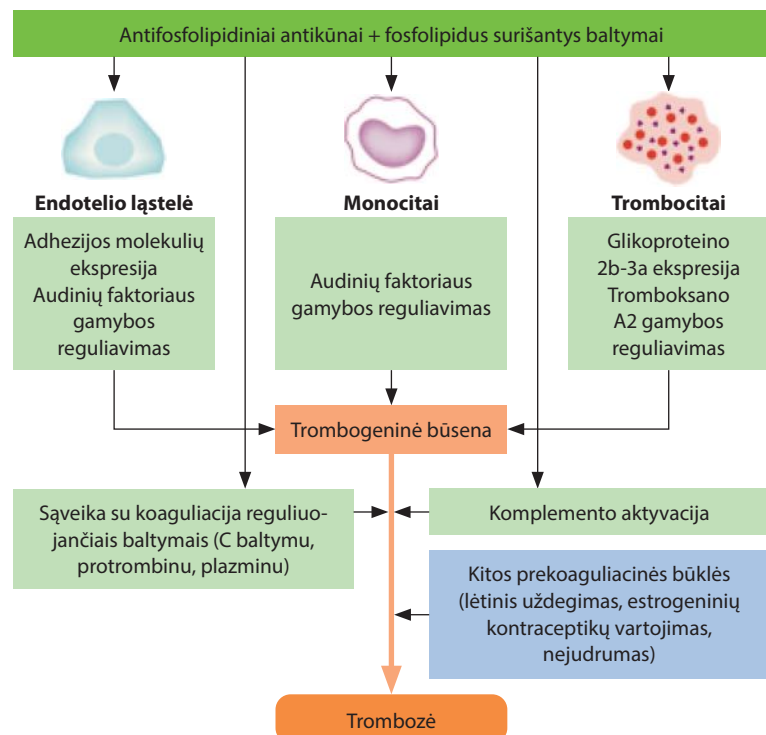
AFS sindromo patogenozės schema pateikiama 1 pav.

ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO KLINIKA

AFS dažniausiai pasireiškia arterijų arba venų trombozėmis arba nėštumo komplikacijomis [17]. Venų trombozės pasireiškia dažniau nei arterijų [18]. Venų trombozės, ypač apatinių galūnių, pasireiškia iki 55 proc. pacientų, sergančių AFS, iš kurių pusei diagnozuojama ir PE [12]. Trombozės gali pasireikšti ir dubens, inkstų, plaučių, kepenų venose, apatinėje tuščiojoje venoje. Taip pat gali atsirasti paviršinių venų trombozė [18]. Arterinės trombozės smegenyse, sukeliančios praeinančių smegenų išemijos priepuolį (PSIP) arba insultą, pasireiškia iki 50 proc. arterinių trombozių atvejų. Kitos anatomicinės vietos, kuriose įvyksta arterinės trombozės, yra širdies vainikinės arterijos (25 proc.), akių, inkstų, mezenterinės ir kitos periferinės arterijos [12, 18]. Trombozių pasikartojimo rizika yra 5–12 proc. Ji yra didesnė tiems, kuriems yra rasti teigiami LA arba trys teigiami aPL [18]. Dažniausios nėštumo komplikacijos yra persileidimas iki 10 gestacinės savaitės, placentos nepakankamumas, vaisiaus žūtis po 10 nėštumo savaitės, prieššlaikinis gimdymas dėl sunkios preeklampsijos [18]. Tromboembolinių komplikacijų rizika nėštumo laikotarpiu buvo 5–12 proc. moterų, kurioms buvo nustatytas AFS. Bendrojoje nėščiųjų populiacijoje tokia rizika yra 0,025–0,1 proc. [19]. Tačiau AFS siejamas ir su kitais klinikiniais simptomais, pateiktais 1 lentelėje [17].

KATASTROFINIS AFS

Katastrofinis AFS – tai reta, gyvybei pavojinga AFS išraiška, pasitaikanti mažiau nei 1 proc. pacientų. Jis apibūdinamas kaip kraujagyslių trombozė, pasireiškusi



1 pav. Antifosfolipidinio sindromo patogenezė [15]

trijų arba daugiau organų sistemose ir (arba) audiniuose vienos savaitės laikotarpiu, histologiškai patvirtinus smulkių kraujagyslių okliuziją [17, 21]. Dažniausiai pažeidžiami inkstai, plaučiai, galvos smegenys, širdis ir oda. 48 proc. sergančiųjų turi pirminį AFS, 40 proc. – SRV ir 12 proc. – kitas predisponuojančias priežastis. Katastrofinis AFS taip pat gali pasireikšti ir *de novo* būdu [21]. Ligos mirtingumas – 37 proc., gydymą pradėjus laiku, mirtingumas sumažėja iki 28,6 proc. [20, 21]. Diagnostikos kriterijai pateikiami 2 lentelėje.

1 lentelė. AFS klinika [17, 20]

Pažeistas organas arba sistema	Klinikinė išraiška
Oda	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Livedo reticularis</i> • Galūnių gangrena • Odos išopėjimai
Kraujo bei kraujodaros sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija • Hemolizinė anemija
Širdis	<ul style="list-style-type: none"> • Vožtuvų pokyčiai • Aterosklerozė • Miokardo infarktas • Trombai širdyje
Plaučiai	<ul style="list-style-type: none"> • Plaučių embolija • Plautinė hipertenzija • Ūminis respiracinio distreso sindromas
Centrinė nervų sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Insultas • Praeinantis smegenų išemijos priepuolis • Kognityvinė disfunkcija • Epilepsija • Chorėja • Migrena • Staigus neurosensorinis klausos praradimas dėl apytakos sutrikimų vidinėje ausyje • Trumpalaikė miglota rega • Laikina amnezija
Inkstai	<ul style="list-style-type: none"> • AFS nefropatija, kuriai būdinga hipertenzija, nežymi proteinurija ir ūminis arba lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas

2 lentelė. Katastrofinio AFS diagnostikos kriterijai [20]

Katastrofinio AFS diagnostikos kriterijai	Įtariamasis katastrofinis AFS	Patvirtintas katastrofinis AFS
1. Trijų arba daugiau organų, sistemų ir (arba) audinių pažeidimai* 2. Labai greitai blogėjanti būklė 3. Histopatologiškai patvirtinta bent vieno organo arba audinio smulkiųjų kraujagyslių okliuzija 4. Laboratoriniais tyrimais patvirtintas antifosfolipidinių antikūnų (LA ir (arba) antikadiolipininių antikūnų) buvimas	1. Visi 4 kriterijai** 2. Visi 4 kriterijai*** 3. 1, 2 ir 4 4. 1, 3 ir 4	Visi 4 kriterijai
Jeigu pacientui anksčiau nebuvo nustatytas AFS, antifosfolipidinių antikūnų buvimas turi būti patvirtintas du arba daugiau kartų (tyrimas atliekamas ne dažniau nei kas 6 sav.).		

AFS – antifosfolipidinis sindromas; LA – Lupus antikoaguliantas. *įprastai nustatoma kraujagyslių okliuzija, taikant vizualizavimo metodus, taip pat inkstų pažeidimas, kurį rodo 50 proc. padidėjęs serumo kreatinino rodiklis, sunki sisteminė hipertenzija (> 180/100 mm Hg) ir (arba) proteinurija (> 500 mg/24 val.). **tik dviejų organų, sistemų ir (arba) audinių pažeidimai. ***kai nėra patvirtinimo laboratoriniais tyrimais mažiausiai prieš šešias savaites dėl ankstyvos paciento mirties.

ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO DIAGNOSTIKA

Tyrimai dėl AFS turėtų būti atliekami jaunesniems nei 50 metų pacientams, kuriems buvo (yra) neišprovokuota venų arba arterijų trombozė, trombozė neįprastose vietose, trombozės arba nėštumo komplikacijos, susijusios su autoimuninėmis ligomis [22]. Diagnostikos kriterijai pateikiami 3 lentelėje. Diagnozei patvirtinti, reikia iširti aPL. Tirti reikėtų bent du kartus, kartojant po 12 savaičių, kad būtų galima patvirtinti pastovų teigiamą aPL. Svarbu tirti visus tris aPL (LA, IgG/IgM aCL ir β_2 GP1) tuo pačiu metu, nes nuo aPL fenotipo priklauso trombozių rizika. Didžiausia trombozės rizika, kai nustatyti visi trys teigiami antikūnai [9, 22, 23]. LA tyrimai pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, turėtų būti atliekami trumpam nutraukus tiesioginių geriamųjų antikoagulantų vartojimą, praėjus mažiausiai 48 val. po paskutinės dozės arba ilgiau. Pacientams, vartojantiems mažos molekulinės masės heparinus (MMMh) arba nefrakcionuotą hepariną ir nustačius anti-FXa aktyvumą terapinio intervalo ribose, LA testą galima atlikti, jei reagentuose yra heparino neutralizatorių [22].

Sergantiems AFS, bendrajame kraujo tyrime dažnai randama trombocitopenija. Trombocitų skaičius būna apie $100\text{--}140 \times 10^9/l$ ir tai retai siejama su kraujavimu [24]. Įvykus trombozei, eritrocitų nusėdimo greitis gali būti padidėjęs, tačiau kiti uždegiminiai rodikliai įprastai būna normalūs. Komplemento sumažėjimas, sergant AFS, įprastai nėra būdingas, tačiau, nustačius jo sumažėjimą, kartu pasireiškus ir inkstų pažeidimams, galima įtartai SRV [13].

AFS diagnozei diferencijuoti, tiriamos kitos arterijų ir venų trombozės bei pasikartojančio persileidimo priežastys. APL taip pat gali būti randami, sergant kitomis ligomis (autoimuninėmis arba reumatinėmis ligomis, piktybiniais navikais, infekcijomis, vartojant tam tikrus vaistus). Kai kuriais atvejais aPL radimo priežastis gali būti nenustatyta [24].

ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO GYDYMAS

Europos Sąjungos lyga prieš reumatą (angl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*, EURAL) 2019 m. yra pateikusi antifosfolipidinio gydymo rekomendacijas. Gydymo pasirinkimo schema vaizduojama 2 pav.

Pirminė tromboprofilaktika aPL teigiamiesiems pacientams

1. Besimptomiesiems aPL nešiotojams, turintiems didelės rizikos aPL profilį, (ne)pasireiškus rizikos veiksniams, rekomenduojama profilaktika mažų dozių aspirinu (75–100 mg/d.).
2. Pacientams, sergantiems SRV ir anam-

Pulmonologija ir alergologija

nezėje nesant trombozės arba nėštumo komplikacijų, turint didelės rizikos aPL profilį, rekomenduojamas profilaktinis gydymas mažų dozių aspirinu, o pacientui, vartojančiam hidroksichlorokiną, aspirino vartojimas rekomenduojamas kaip papildomas gydymas. Turint mažos rizikos aPL profilį, gali būti svarstomas.

3. Ne nėščioms moterims, kurių anamnezėje yra akušerinis AFS (su (be) SRV), profilaktinis gydymas mažų dozių aspirinu rekomenduojamas tik įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Antrinė antifosfolipidinio sindromo tromboprofilaktika

1. Pacientams, kuriems diagnozuotas AFS, pirmą kartą pasireiškus veninei trombozei, rekomenduojamas gydymas vitamino K antagonistais (VKA) po pradinio gydymo nefrakcionuotu heparinu arba MMMH, siekiant tarptautinį normalizuotą santykį (INR) palaikyti 2–3 ribose. Kai nustatyti trys teigiami aPL, gydymui rivaroksabanas neturėtų būti skiriamas dėl didelės trombozių pasikartojimo rizikos. Kiti antagonistų geriamieji antikoagulantai (NGAK) gali būti svarstomi tiems pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti tikslinio INR, vartojant VKA, arba tiems, kurie negali vartoti VKA dėl kontraindikacijų. Nepaisant platesnio NGAK vartojimo antrinių trombozių profilaktikai, duomenų apie jų vartojimą ir veiksmingumą, sergant AFS, yra nepakankamai. Ilgalakis antikoagulantų vartojimas turėtų būti užtikrinamas pacientams, kuriems pirmą kartą pasireiškusi veninė trombozė nebuvo sukelta kitų rizikos veiksnių. Pacientams, kuriems pasireiškė sukelta pirmoji venų trombozė, gydymas turi būti tęsiamas tiek, kiek rekomenduojama pacientams be AFS, remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis.
2. Pacientams, sergantiems AFS ir turintiems pasikartojančių veninių trombozių, nepaisant gydymo VKA, reikėtų apsvarstyti dažnesnį INR testavimą, apmokymą, kaip tiksliai vartoti VKA. Jei pasiektas tikslinis INR 2–3, galima apsvarstyti galimybę pridėti mažų dozių aspiriną, padidinti tikslinį INR iki 3–4 arba pakeisti gydymą į MMMH.
3. Pacientams, sergantiems AFS ir įvykus pirmai arterinei trombozei, rekomenduojamas gydymas VKA. Tyrimų duomenimis, sergant AFS,

3 lentelė. AFS diagnostikos kriterijai [25]

KLINIKINIAI KRITERIJAI	
	Kraujagyslių trombozė
	Vienas ir daugiau klinikinis arterijų, venų arba smulkiųjų kraujagyslių trombozės epizodas
	Trombozė turi būti objektyviai patvirtinta
	Jei naudojamas histopatologinis patvirtinimas, turi būti trombozė, pasireiškianti be kraujagyslių sienelės uždegimo
	Nėštumo patologija
	Viena ir daugiau nepaaiškinama morfologiškai normalaus vaisiaus mirtis vėliau nei po 10 nėštumo savaitės
	Vienas ir daugiau priešlaikinis morfologiškai normalaus vaisiaus gimdymas iki 34 nėštumo savaitės dėl sunkios preeklampsijos arba eklampsijos (apibrėžta pagal standartinius apibrėžimus) arba pripažinti placentos nepakankamumo požymiai
	Trys ir daugiau nepaaiškinami persileidimai iš eilės iki 10 nėštumo savaitės, kai atmetami su motina ir tėvu susiję veiksniai (pvz., anatininiai, hormoniniai arba chromosomų anomalijos)
LABORATORINIAI KRITERIJAI	
	Antifosfolipidinių antikūnų radimas du kartus ir daugiau, mažiausiai su 12 savaičių pertrauka ir praėjus mažiau nei penkeriems metams nuo klinikinių išraiškų, vienas ir daugiau iš šių:
	LA buvimas plazmoje
	Nuo vidutinio iki didelio antikardiolipino antikūnų titro (> 40 GPL* arba MPL*, arba > 99 procentilės) IgG arba IgM izotipų
	Plazmoje yra IgG arba IgM izotipų anti-β ₂ -glikoproteino 1 antikūnų
Pacientas turi atitikti bent vieną klinikinį ir bent vieną laboratorinį kriterijų	

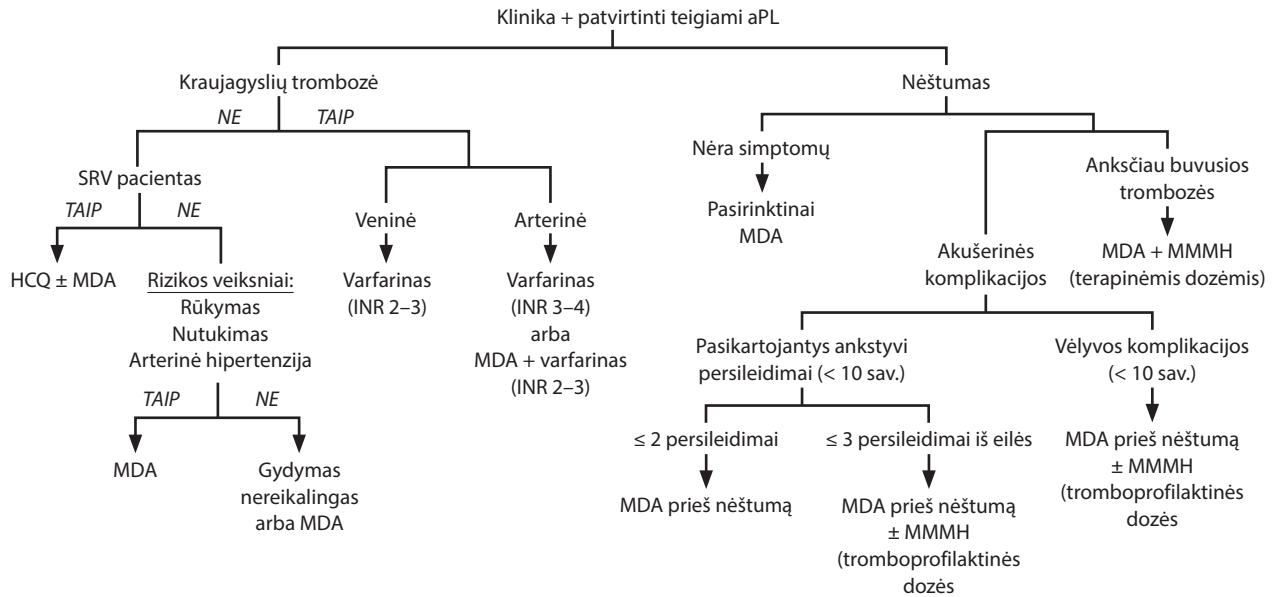
AFS – antifosfolipidinis sindromas; IgG – imunoglobulinas G; IgM – imunoglobulinas M; LA – Lupus antikoaguliantas. *GPL ir MPL yra savavališki vienetai; 1 GPL arba MPL reiškia 1 μg IgG arba IgM antikūnų.

mažesnė trombozės pasikartojimo tikimybė yra vartojant VKA, lyginant su mažų dozių aspirinu. Gydymas VKA, siekiant išlaikyti INR 2–3 arba 3–4 ribose, rekomenduojamas, apsvarsčius individualią kraujavimo ir trombozių pasikartojimo riziką. Gydymas VKA, išlaikant INR 2–3 ir pridėdant mažų dozių aspiriną, taip pat gali būti svarstomas. Rivaroksabanas arba kiti NGAK neturėtų būti skiriami pacientams, kuriems yra teigiami visi trys aPL arba diagnozuotas AFS ir yra buvę arteriniai įvykiai, dėl didelės trombozių pasikartojimo rizikos.

4. Pacientams, kuriems, nepaisant tinkamo gydymo VKA, kartojasi arterinės trombozės, įvertinus kitas galimas priežastis, galima svarstyti INR tikslinės vertės padidinimą iki 3–4, mažų dozių aspirino arba gydymo MMMH pridėjimą.

Akušerinio antifosfolipidinio sindromo gydymas

1. Moterims, turinčioms didelės rizikos aPL profilį, tačiau kurių anamnezėje nėra buvusių trombozių arba nėštumo komplikacijų (ne)sergant SRV,



2 pav. Antifosfolipidinio sindromo gydymas [26, 28]

aPL – antifosfolipidiniai antikūnai; HCQ – hidroksichlorokvinas; INR – tarptautinis normalizuotas santykis; MDA – mažų dozių aspirinas; MMMH – mažos molekulinės masės heparinai; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė.

- turėtų būti svarstomas gydymas mažų dozių aspirinu nėštumo laikotarpiu.
2. Moterims, anamnezėje turinčioms akušerinį AFS (su (be) SRV), nutikus trims ir daugiau pasikartojančių arba spontanių persileidimų iki 10 savaitės, ir toms, kurios patyrė vaisiaus persileidimą po 10 nėštumo savaitės, nėštumo laikotarpiu rekomenduojamas gydymas mažų dozių aspirinu ir heparinu profilaktinėmis dozėmis. Mažų dozių aspiriną reikėtų pradėti vartoti prieš pastojant, o hepariną pridėti reiktų tuomet, kai nėštumas patvirtintas. Anamnezėje buvęs iki 34 gestacinės savaitės vaisiaus priešlaikinis gimdymas dėl eklampsijos, sunkios preeklampsijos arba dėl placentos nepakankamumo, gydymas mažų dozių aspirinu arba kartu su heparinu profilaktinėmis dozėmis rekomenduojamas, apsvarsčius individualią riziką. Mažų dozių aspirino be (su) heparino skyrimas galėtų būti svarstomas, vertinant individualią riziką moterims, kurioms nustatytas akušerinis AFS, neatitinkantis visų diagnostikos kriterijų. Akušerinį AFS gydymą profilaktinėmis heparino dozėmis nėštumo laikotarpiu reiktų tęsti dar šešias savaites po gimdymo, siekiant sumažinti trombozių riziką motinai.
 3. Moterims, sergančioms AFS, kurioms pasikartoja nėštumo komplikacijos, nepaisant gydymo mažų dozių aspirinu ir heparinu profilaktinėmis dozėmis, reikėtų apsvarstyti padidinti heparino dozę iki terapinių arba pridėti hidroksichlorokviną arba mažas prednizolono dozes pirmajame trimestre. Tam tikrais atvejais gali būti svarstomas intraveninio imunoglobulino (IVIG) vartojimas.

4. Moterims, kurioms buvo AFS sukeltų trombozių, nėštumo laikotarpiu rekomenduojama vartoti mažų dozių aspiriną ir hepariną gydymosiomis dozėmis.

KATASTROFINIO ANTIFOSFOLIPIDINIO SINDROMO GYDYMAS

Dažniausi veiksniai, kurie skatina katastrofinį AFS išsivystymą, yra pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas AFS, vartojamų antikoagulantų nutraukimas, infekcijos ir chirurginės procedūros. Rekomenduojama ankstyva infekcijų diagnostika ir jų gydymas, taip pat rekomenduojama siekti nenutraukti antikoagulantų vartojimo, ypač pooperaciniu laikotarpiu. Pirminiui katastrofinio AFS sindromo gydymui rekomenduojami deriniai su gliukokortikoidais, heparinu ir plazmafereze arba IVIG. Taip pat rekomenduojama kartu gydyti rizikos veiksniais. Gydymui atsparų katastrofinį AFS galima svarstyti gydyti rituksimabu arba komplemento inhibitoriumi (pvz., ekulizumabu). Tačiau didesnės imties tyrimai dėl šių vaistų veiksmingumo vis dar atliekami [26].

PAPILDOMAS GYDYMAS

Pacientams, sergantiems AFS su pasireiškusiomis trombozinėmis komplikacijomis, neveiksmingai gydant antikoaguliantais, kaip papildomas gydymas gali būti skiriamas hidroksichlorokvinas, statinai ir vitaminas D.

Prie standartinio gydymo rekomenduojama pridėti hidroksichlorokvino skyrimą antikoaguliantams atsparios trombozės arba akušerinio AFS atvejais, pasireiškus standartinio gydymo su mažų dozių aspirinu arba MMMH atsparumui.

Pulmonologija ir alergologija

Statinais laikomi papildoma antitrombozinio gydymo priemone ir gali būti naudingi pirminei bei antrinei trombozės profilaktikai pacientams, sergantiems AFS, kai gydymas antikoagulantais nepakankamai veiksmingas. Tačiau, remiantis bendrosios populiacijos gairėmis, statinai negali būti skiriami pacientams, kai nėra hiperlipidemijos.

Vitamino D stygius pasireiškia iki 70 proc. AFS sergančių pacientų. Vitamino D stygius turi būti koreguojamas visiems pacientams, kuriems nustatyti teigiami aPL [27].

APIBENDRINIMAS

AFS patogenezėje svarbus vaidmuo tenka antifosfolipidiniams antikūnams. Jie, sąveikaudami su fosfolipidus surišančiais baltymais, skatina trombozę. Norint išvengti trombozių, skiriama pirminė profilaktika mažų dozių aspirinu. Įvykus trombozei, siekiant išvengti pasikartojimų, taikoma antrinė tromboprofilaktika vitamino K antagonistais arba MMMH. Atliekama ir daugiau tyrimų, ieškant gydymo alternatyvų trombozių dažniui sumažinti.

LITERATŪRA

1. **Bauer KA, Lip GYH.** Overview of the causes of venous thrombosis. In: UpToDate, Post T (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2023.
2. **Bates SM, Ginsberg JS.** Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(3):268–77.
3. **Olaf M, Cooney R.** Deep Venous Thrombosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(4):743–70.
4. **McLendon K, Goyal A, Attia M.** Deep venous thrombosis risk factors. StatPearls Publishing; 2022.
5. **Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al.** The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006;21(7):722–7.
6. **Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C.** Risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(1):22–26.
7. **Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A.** The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017;76:10–20.
8. **Garcia D, Erkan D.** Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010–21.
9. **Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H.** Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res.* 2021;198:213–21.
10. **Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, Warrington KJ, Matteson EL.** The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1545–52.
11. **Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D.** Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1869–73.
12. **Hanly JG.** Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ.* 2003;168(13):1675–82.
13. **Bustamante JG, Goyal A, Singhal M.** Antiphospholipid syndrome. StatPearls Publishing; 2022.
14. **Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F.** The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):257–67.
15. **Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA.** Antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 2010;376(9751):1498–509.
16. **Rucker D, Dharmoon AS.** Physiology, Thromboxane A2. StatPearls Publishing; 2022.
17. **Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ.** Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17103.
18. **Erkan D, Zuily S.** Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. In: UpToDate, Post T (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2023.
19. **Lockwood CJB, Lockshin MD.** Antiphospholipid syndrome: Obstetric implications and management in pregnancy. In: UpToDate, Post T (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2023.
20. **Ayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H.** Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res.* 2021;198:213–21.
21. **Petri M.** Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225:70–81.
22. Recommendations by the scientific and standardization subcommittee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (SSC-ISTH)..
23. **Devreese KJM, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al.** Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2828–39.
24. **Erkan D, Ortel TL.** Diagnosis of antiphospholipid syndrome. In: UpToDate, Post T (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2023.
25. **Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al.** Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17103.
26. **Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al.** EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019 ;78(10):1296–304.
27. **Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al.** 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Lupus.* 2020;29(12):1571–93.
28. **Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M.** Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):155–61.