

**Сојуз на здруженија на медицински лаборанти и санитарни
техничари на
Република Македонија**



ПРОГРАМА
ОКТОМВРИСКИ СРЕДБИ

04.10. - 07.10. 2007 год.
Хотел Десарет - Охрид

"ЛИЦАТА" НА АНТИФОСФОЛИПИДНИОТ СИНДРОМ ВО ГИНЕКОЛОГИЈАТА И ОПСТЕРИЦИЈАТА

Емилија Јашовиќ-Сивеска, Владимир Јашовиќ
Висока Медицинска школа, Универзитет Св.Климент Охридски, Битола
УСНА ПРЕЗЕНТАЦИЈА- ВОВЕДНО ПРЕДАВАЊЕ

АБСТРАКТ

Со воведувањето на имунолошките истражувања во широка клиничка пракса постигнато е значително проширување на сознанијата за улогата на имунопатолошките процеси кај различни заболувања. Развојот на различни форми на органска патологија кај заболени во оваа група на пациенти врзано е за хиперпродукција на широк спектар на органоспецифични антитела кои реагираат со автоантигените на нуклеусот, цитоплазмата, клеточната мембрана и протеините на серумот и тој процес завршува со создавање на голем број автоантитела. Последниве години во литературата се појавија голем број на публикации кои се однесуваат на *антифосфолипидниот антициела* (АФЛА) и нивната улога во формирањето на клиничкиот сититет кај пациентите со автоимуни заболувања. АФЛА се антитела насочени против фосфолипидите со негативен набој и нивната појава се врзува со хетерогена клиничка слика која е позната под името *Антифосфолипиден синдром*. Овој синдром во хематологијата врзан е за појава на тромбоза и тромбоцитопенија, во неурологијата за исхемиска болест на мозокот, во кардиологијата за васкуларни болести, во дерматологијата за livedo reticularis, а во гинекологијата и опстетрицијата за неуспешна бременост. Во гинекологијата и опстетрицијата постојано расте интересот за Антифосфолипидниот синдром (АФС) И АФЛА, бидејќи овие антитела често се доведуваат во врска со рани спонтани абортуси, missed abortions и жила смрт на плодот во втор и трет триместер од бременоста, како и за појава на хореа gravidarum, појава на прееклампсија, хипофункција на ovariumot, хиперандрогенизам, аднекситис, ендометриоза, а во последно време постојат соопштенија кои зборуваат за појавата на овие антитела и во фоликуларната течност кај пациентките кои се во постапка за вонтелесно оплодување. АФЛА во серумот може да се детектираат со тестирање на присуство на ЛА: со одредување на концентрациите на АКЛА со некој од достапните тестови: по погреша со одредување на позитивноста на ВДРЛ-тестот. Соопштенијата зборуваат дека застапеноста на АФЛА се движат од 3-48% за ЛА И од 8-50% за АКЛА. Во терапијата на овој синдром постојат различни пристапи и често пати терапијата се прилагодува кон пациентот, па би можело да се каже дека лекувањето е повеќе уметност отколку примена на строго востановен протокол со точно одредена доза на лекот. Најчесто во лекувањето се применува комбинација терапија (салицилати, хепарин, кортикостероиди). АФС денес е поле на интересирање на целокупната клиничка медицина со оглед на богатството на клинички манифестации. Таа мултидисциплинарност во дијагностичкиот и терапевтски пристап истовремено е одраз на неделноста на медицината во пристапот кон пациентот а се со една цел да се лекува пациентот а не болеста.

1. ВОВЕД

Истражувањата врзани за патогенезата на оштетувањата на крвните садови и пореметувањата на коагулацијата се постојан предизвик за истражувачите на современата медицина. Со воведувањето на имунолошките истражувања во широка клиничка пракса постигнато е значително проширување на сознанијата за улогата на имунопатолошките процеси кај различни заболувања. Развојот на различни форми на органска патологија кај заболени во оваа група на пациенти врзано е за хиперпродукција на широк спектар на органоспецифични антитела кои реагираат со автоантигените на нуклеусот, цитоплазмата, клеточната мембрана и протеините на серумот и тој процес завршува со создавање на голем број автоантитела. Последниве години во литературата се појавија голем број на публикации кои се однесуваат на *антифосфолипидниот антициела* (АПА) и нивната улога во формирањето на клиничкиот сититет кај пациентите со автоимуни заболувања. АПА се антитела (IgG, IgM и поретко IgA) насочени против фосфолипидите со негативен набој (фосфатидил-серин и кардиолипин) и нивната појава се врзува со хетерогена клиничка слика која е позната под името *Антифосфолипиден синдром*. Овој синдром во хематологијата врзан е за појава на тромбоза и тромбоцитопенија, во неурологијата за исхемиска болест на мозокот, во кардиологијата за васкуларни болести, во дерматологијата за livedo reticularis, а во гинекологијата и опстетрицијата за неуспешна бременост (1, 2, 3).

Антифосфолипидни антитела се:

1. Лупус антикоагуланс (ЛА)
2. Антикардиолипидски антитела (АПА) (1)
3. Анти-бета-2-гликопротеин I антитела

Во гинекологијата и акушерството постојано расте интересот за Антифосфолипидниот синдром (АПС) и АПА, бидејќи овие антитела често се доведуваат во врска со рани спонтани абортуси, missed абортуси и жила смрт на плодот во втор и трет триместер од бременоста, како и за појава на хореа gravidarum, појава на прееклампсија, хипофункција на ovariumot, хиперандрогенизам, аднекситис, ендометриоза, а во последно време постојат соопштенија кои зборуваат за појавата на овие антитела и во фоликуларната течност кај пациентките кои се во постапка за вонтелесно оплодување (4, 5).

2. ИСТОРИЈАТ И ДЕФИНИЦИЈА

Истражувањата врзани за АПС започнаа уште далекувата 1907г. кога А. Wassermann користел екстракт од фетално ткиво со вреден сифилис како антиген за создавање на антитела во серумот на заболениите. Во 1941г. МС Pangborn објавил труд во кој активната антигенска супстанца (по хемиска структура фосфолипид), ја нарекол кардиолипин. (1).

Во текот на втората Светска војна кај голем број американски војници се спровело скрининг-тестирање на сифилис, при што биле забележани лажно позитивни реакции на Wassermann-овиот тест (VDRL)ч тоа биле пациенти кај кои клинички, лабораториски и епидемиолошки бил исклучен сифилисот, но наведениот тест давал позитивна реакција. Нивното долготрајно следење покажа

дека кај нив постојат симптоми на некое од аутоимуните заболувања а најчесто на системски lupus erythematosus (СЛЕ). (1).

C.L. Conley и R.C. Hartman, 1952г. за прв пат опишаа две пациентки со СЛЕ со циркуларички антикоагулант, со хронично позитивен ВДРЛ-тест и склоност кон крварење (1,2,8). Тој антикоагулант 1972г. Fenstein и Rapaport го нарекле Лупус антикоагулант (ЛА), и забележано е дека е присутен кај пациенти со СЛЕ кои имаат позитивен ВДРЛ-тест, но дека го нема кај пациенти заболени од сифилис(1,2). ЛА е одговорен за лажно позитивните тестови на сифилис, за кои се знае дека се позитивни кај повеќе од 1ж3 пациенти заболени од СЛЕ. (8). Попатамошните истражувања покажаа дека ЛА се наоѓа во гама-глобулинската фракција на серумот (1957г. A Laurel и I.M. Nilsson). Истражувањата покажаа и дека ЛА-имуноглобулинот своите ефекти на комплексот протромбин-тромбин ги остварува преку взаемното дејство со фофолипид протромбин-активиранот комплекс. Активност на ЛА има како IgG така и IgM фракцијата на имуноглобулини. 1963г. E.J.W. Bowie со соработниците објави труд во кој се опишани 8 пациенти со позитивен ЛА кои имаа тромбоемболски манифестации. Следат трудови и истражувања кои даваат свој придонес во расветлувањето на оваа проблематика, за да во 1986г. група англиски истражувачи на чело со G.R.V. Hughes, со своето истражување ги заокружи до тогаш постоечките податоци за наодите на ЛА, АКЛА и пратечките клинички манифестации кај тие пациенти, со заклучок дека постои засебен клинички синтет, кој прво го добил името *кардиолипински* а подоцна *антифосфолипиден* или *Hughes-ov синдром*. (1, 2, 4, 5).

АФЛС се дефинира како присуство на АФЛА (позитивен тест на АКЛА и/или ЛА), здружено со клинички појави на артерновенски тромбози, повторени спонтани абортуси и тромботопенија (6).

Во склад со дефиницијата G.R.V. Hughes и соработниците вовеле клинички и лабораториски критериуми во дијагностика на АФЛСч(1, 2, 7)

А. КЛИНИЧКИ ЗНАЦИ

- ОСНОВНИЧ тромбоза, акушерска патологија, тромботопенија
- ДОПОЛНИТЕЛНИЧ livedo reticularis, пореметувања на нервниот систем, исхемиски некрози на коските, хроничен улкус на потколениците, епикардитис

В. СЕРОЛОШКИ ПОРЕМЕТУВАЊАЧ

- АКЛА класа IgG
- АКЛА класа IgM
- ЛА

3. ДЕТЕКЦИЈА НА АПА

За детекција на АПА најчесто се користат имуносеј и функционални коагулациони тестови. АПА во серумот може да се детектираа на еден од следните начини

1. со тестирање на присуство на ЛА
2. со одредување на концентрациите на АПА со некој од достапните тестови
3. по потреба со одредување на позитивноста на ВДРЛ-тестот

4. ПРЕВАЛЕНЦА НА АФЛА КАЈ БРЕМЕНИ ?ЕНИ

Голем број на студии посветени се на зачестеноста на појавата на АФЛА кај здрави жени кои имале искуство со интраутерина смрт на плодот, спонтани или missed абортуси. Соопштеноста зборуваат дека застапеноста на АФЛА се движат од 3-48% за ЛА и од 8-50% за АКЛА. Постојат и спротивставени мислења дали виновникот е ЛА или АКЛА, но сите се сложуваат дека ниските вредности на АКЛА немаат важност во клиничката примена и проценката за завршувањето на бременоста. Специфичноста на АКЛА расте со порастот на неговата концентрација кои средна или изразено висока.(8).

5. ПАТОГЕНЕЗА НА СПОНТАНИТЕ АБОРТУСИ КАЈ АПС

Најчест наод кај пациентки со АПС е плацентната тромбоза, по таа не е присутна кај сите и со неа секогаш не може да се објасни интраутерината смрт на плодот.

Начинот на кој АФЛА можат да предизвикаат тромбоза не е до крај разјаснет, дури и не може да се исклучи можноста дека АФЛА и не се патогени туку се само последица или рефлексивна на некој друг механизам на појавата на тромбоза. Во секој случај постојат повеќе хипотези кои се обидуваат да го објаснат начинот на делување на АФЛА и на тој начин да ги објаснат патогените ефекти на овие антигенач смалено создавање на протациклин, забавена фибринолиза, смалена концентрација на протеинот С и тромбомодулинот, на протеинот С, антиромбинот III, активација на тромбоцитите и забрзана агрегација. Иако сè уште не се разјаснети механизмите на манифестирање на патогените ефекти на АФЛА, се смета дека е неопходно присуството на кофактори во серумот кои овозможуваат врзување на АФЛА за липозомите кои содржат фосфолипиди со негативен набој. Тој кофактор е изолиран и пречистен со карактеристики на бета-2 гликопротеин I (аполипопротеин X). Забележана е и поврзаноста на концентрациите на овој кофактор со тромботичките случувања.(9).

Патофизиолошкиот механизам кај жени со спонтани абортуси или интраутерина смрт на плодот не е секогаш и единствено пореметување на ниво на коагулациониот систем зависен од фосфолипидите или хомеостазата на фибринолитичкиот процес. Фосфолипидните молекули се составен дел на секоја клеточна мембрана, а улогата им е во целуларниот пренос на сигналите, кој учествува во делењето на клетките како и во нивната секреторна функција. Постојат индиректни докази дека фосфолипидните антитела ја инхибираат фосфолипазата А2 и фосфолипазата С. Овие фосфолипази ја стимулираат продукцијата гликопротеинските хормони на постелката HCG и HPL.(8,10)

Обстетричкото значење на АПА бара внимателно истражување на различни перспективи базирано на можеј имунопатолошки ефект на АПА врз трофобластот, како додаток на тромботичкиот ефект. Можниот механизам вклучува антитело-условена интерреакција со коагулационата хомеостаза, активација на тромбоцитите и ендотелијалните клетки и Т-клеточен имун

одговор на серумските фосфолипид- врзувачки протеини (phospholipid-binding proteins)

6. ВЛИЈАНИЕ НА АФЛА ВРЗ ФЕТУСОТ И НОВОРОДЕНЧЕТО

IgG антителата ја минуваат плацентната бариера и на тој начин можат да допрат до плодот, но до сега заради тоа не е опишана ниту една тромбоза на плодот и смрт како последица на тоа. За сега може да се донесе заклучок дека кај децата кои потекнуваат од бремености каде мајката имала АФЛС, можат да се јават компликации врзани за прематуригет (8).

7. ЛАБОРАТОРИСКА ОБРАБОТКА НА ПАЦИЕНТКИ СО ОПТЕРЕТЕНА АКУШЕРСКА АНАМНЕЗА

Интензивниот развој на клиничката и репродуктивната имунологија донесе со себе голем број на лабораториски тестови на клеточна и хуморална имуност.

7. ТЕРАПИЈА НА АПС ВО АКУШЕРСТВОТО

Откако се забележа поврзаноста на АФЛА и неуспешните бремености се започна со терапија на ваквите пациентки. Во терапијата на овој синдром постојат различни пристапи и често патн терапијата се прилагодува кон пациентот, па би можело да се каже дека лекувањето е повеќе уметност отколку примена на строго воспоставен протокол со точно одредена доза на лекот. Најчесто во терапијата се применува комбинирана употреба на лековите. (11).

Во првите известувања за лекувањето на АФЛС беа наведени кортикостероидите поточно преднизолонот во високи дози. Иако сите известувања беа позитивни, тие опфаќаа мал број на испитаници, а набрзо се појавија и известувања за неуспојавите од ваквата терапија (Кушингоиден изглед на пациентката, акни, дијабетес, хипертензија, остеопороза итн)(1,2,8,11).

Аспиринот во ниски дози се покажа како корисен лек во превенција на интраутериниот застој на плодот и спречување на пресклампсија. Пациентките кои го примале во овие дози не покажале неуспојави (4,8)

Секојдневната субкутана примена на **хепарин** од профилактички до терапевтски дози, може да го спречи настанувањето на плацентна тромбоза и како последица на тоа губиток на плодот. Денес нашироко се применува нискомолекуларниот хепарин со цел низ на предности.(10).

Во случај на докажано автоимунно заболување може да се користи имунотерапијата и тоа како имunosupresivna терапија која се дава прекоинтационо, секоја трета недела во тек на бременоста се до навршување на 32 н.г. Во продажба постојат различни фабрички препарати под различни концентрации и под различни имиња.(11).

Како додаток кон основната терапија во литературата се наведува и примената на плазмафереза и Азатиопирин(8).

Опишани се и случаи кај кои не е применета ниту една од терапевтските методи, т.е. пациентките не биле лекувани а сепак имале успешен исход на

бременоста. Но тука треба да се нагласи дека тие имале интензивен надзор кој најверојатно придонел во успешниот исход.

Заслужка карактеристика на сите успешно завршени бремености кои биле на некоја од опишаните начини лекувани е дека во најголем број завршуваат предвремено.(8).

8. ЗАКЛУЧОК

Нормалниот тек на бременоста и раѓањето на здраво поколение ги надминува медицинските аспекти со оглед на тоа да завлегува длабоко во најосетливите слоеви социјалните, демографските и др. аспекти на секоја нација и држава. Така наречената *бела чума* како голем проблем на крајот на 20-от и почетокот на 21-от век присутна е во сите развиени земји, но и кај нас. Големiot број на намерни прекинувања на бременоста чија вистинска бројка не се знае и високиот процент на брачни двојки кои се соочуваат со проблемот да се добије здраво живородено дете (10-15%), налагаат да се открие секој можен причинител кој го попречува нормалниот тек на бременоста. Кога пред себе имаме пациенти кои се соочуваат со проблемот спонтан абортус или интраутерусна смрт на плодот треба да се посвети особено внимание. Кај пациентка со ваква оптеретена акушерска анмнеза, покрај тоа што ќе се исклучат бројните можни причинители (инфекции, ендокринолошки, анатомски, генетски пореметувања), треба да се помисли и на можно имунолошко пореметување.

Индикација за одредување на АФЛА имаат пациентки со ч

1. инфертилитет
2. клиничко сомнение или активен СЛЕ
3. длабока венска или артериска тромбоза
4. позитивен тест на антинуклеарни антитела
5. број на тромбоцити под 175×10^9 /жл
6. лажно позитивен ВДРЛ тест
7. позитивен тест на антитела кон глатките мускули (8).

АФЛС денес е поле на интересирање на целокупната клиничка медицина со оглед на богатството на клинички манифестации. Таа мултидисциплинарност во дијагностичкиот и терапевтски пристап истовремено е и одраз на неделивооста на медицината во пристапот кон пациентот а се со една целч да се лекува пациентот а не болеста.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Stojanovic V, Vassio J. Antifosfolipidna sindromi u internoj medicini, visnarska i neurologija, ABC bolnivska posla, Beograd 1997;
2. Stojanovic V. Antifo-folipidni sindromi acta medica Serendica, 1996;14(8-9):63-65
3. Radonjic J, Tatic N. Teorofski izvoci pobitajnoh pobacaja, gynaecologia et perinatologia, 1997; 6(suppl): 43-44-45.