

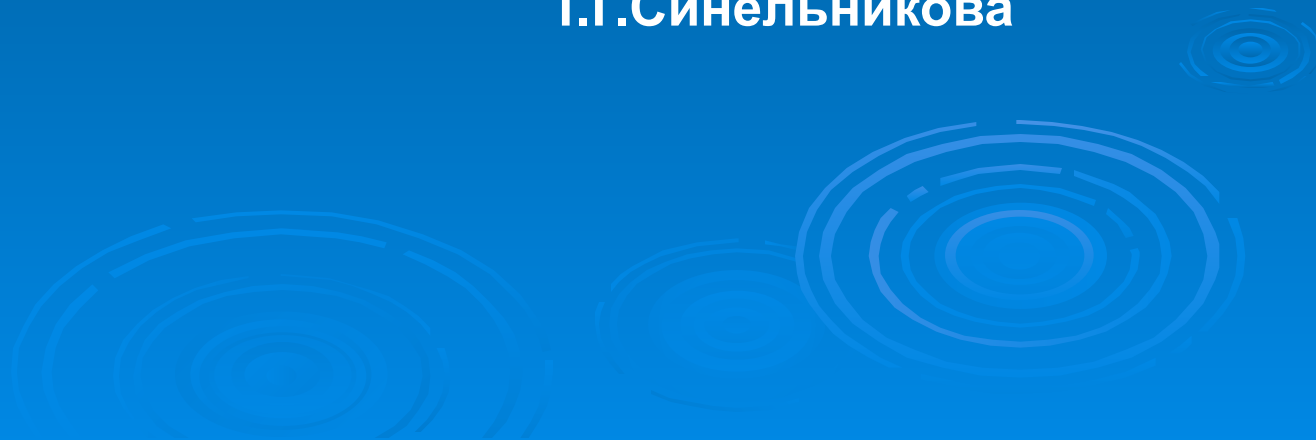
**ММА имени И.М.Сеченова**

**Кафедра патофизиологии ФПО врачей**

*УЧЕБНО-КОНТРОЛИРУЮЩИЙ МОДУЛЬ ПО ТЕМЕ:*

# ***АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ***

**Автор модуля: доцент, кандидат мед. наук  
Т.Г.Синельникова**



# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ (АФС)

## Синдром Хьюза (Hughes)

- **симптомокомплекс, в основе которого лежит появление аутоантител к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам**

аФЛ

являются серологическим маркером и «патогенетическим» медиатором своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения

# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ (АФС)

□ В 1986г. — получил название

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

□ В 1994г. — СИНДРОМ *Хьюза* (Hughes)

# МКБ-10

- МКБ-10 • D89.9 Нарушение, вовлекающее иммунный механизм, не уточнённое

# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ (АФС)

- Распространенность в популяции  
*аФЛ* у здоровых от 1 до 12%
- Чаще выявляется у женщин  
при первичном синдроме – 3,5:1,  
вторичном – 7,5:1

# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

## основные формы

### 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*

## ФАКТОРЫ РИСКА АФС

- хирургические вмешательства  
*в том числе даже небольшие (экстракция зуба, кюретаж матки, биопсия)*
- отмена антикоагулянтов
- использование некоторых лекарственных препаратов (чаще всего оральных контрацептивов)
- онкологические заболевания
- инфекция
- **генетические формы тромбофилии** (особенно неблагоприятны мультигенные формы тромбофилии)

# ЭТИОЛОГИЯ АФС

## 1. Вирусные и бактериальные инфекции:

- ▣ Цитомегаловирус
- ▣  $\beta$ -гемолитический стрептококк гр.А
- ▣ *Staphylococcus aureus*
- ▣ *Haemophilus influenzae*
- ▣ *Neisseria gonorrhoea*

«перекрестное реагирование»  
антител к инф. агентам  
с  $\beta$ 2-ГП-1 и КЛ  
↓  
молекулярная мимикрия

## 2. Генетический фактор

- связь между гиперпродукцией АФС и аллелями HLA (DR7, DQBj, DR4, нулевой аллель Сф)
- связь между гиперпродукцией аФЛ и генетически обусловленным дефектом в системе комплемента (дефицит  $C_{4a}/C_{4b}$ )
- точечные мутации  $\beta$ 2-ГП-1



# Антифосфолипидные антитела

- АТ к кардиолипину (анионный фосфолипид)  
IgG, IGM, IgA

- волчаночный антикоагулянт (ВА)  
IgG, IGM

*Ig, взаимодействующие с фосфолипидной порцией протромбин-активаторного комплекса*

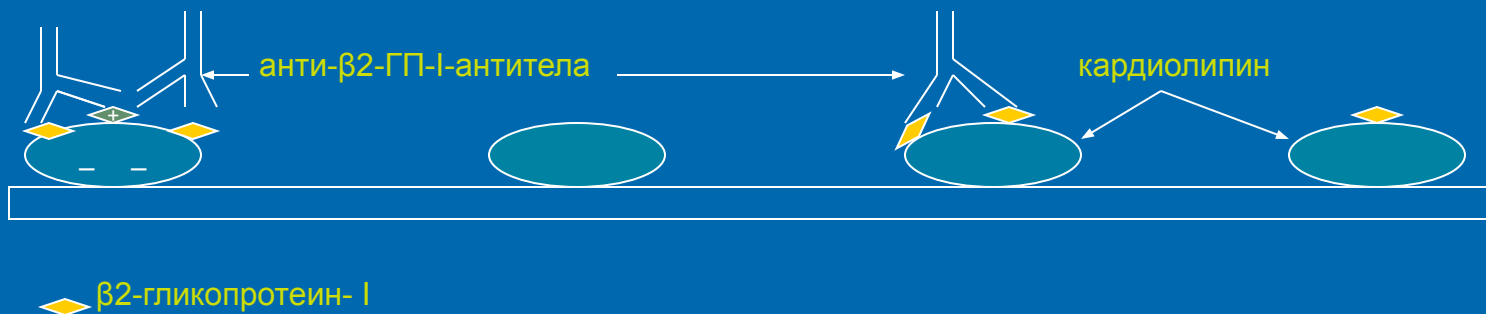
- Бета2 –гликопротеин-1-кофакторзависимые антифосфолипидные антитела -  
*подавляют естественную антикоагуляционную активность β2-гликопротеин-1*
- АТ, реагирующие со смесью кардиолипина, холестерина, фосфатидилхолина, определяемые с помощью реакции агглютинации (ложноположительная реакция Вассермана)

# КОФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ аФЛ с ФОСФОЛИПИДАМИ

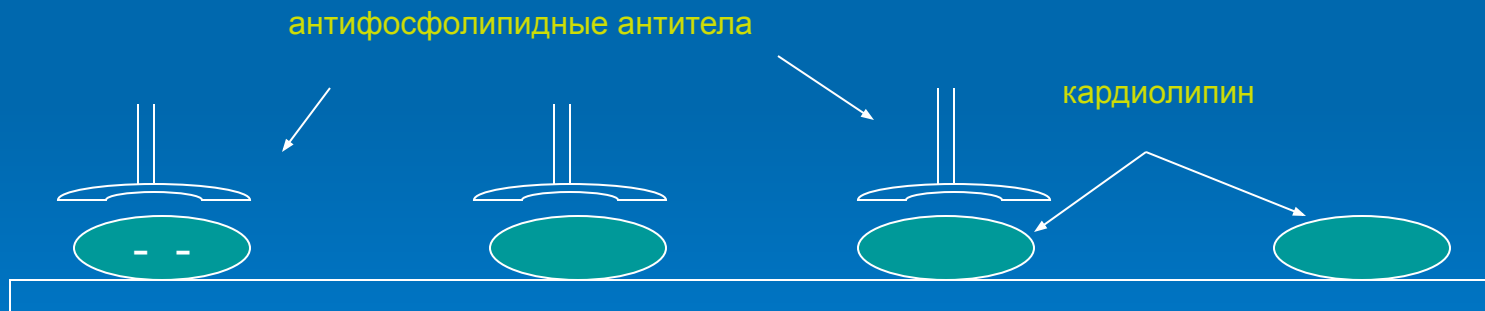
- $\beta$ 2-гликопротеин-I
- протромбин
- **белок C** - главную роль в возникновении тромбофилии при АФС играют повреждения в системе протеина C
- белок S
- **аннексин V**
- тромбомодулин
- факторы V, VII, XII
- кининоген
- гепарин

# Антифосфолипидные антитела

## «Аутоиммунные» антифосфолипидные антитела



## «Инфекционные» антифосфолипидные антитела



# ПАТОГЕНЕЗ тромбообразования при АФС

ИНФЕКЦ.  
ФАКТОР

ГЕНЕТИЧЕСК.  
ФАКТОР

ПЕРЕКРЕСТНОРЕАГ. аФЛ  
«инфекционные»

аутоиммунные

*ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ аФЛ*

*КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ аФЛ*

образование высокоаффинных комплексов с белками каскада свертывания крови на фосфолипидных мембранах клеток

- Белок С – угнетение активации
- Дефицит белка S
- Угнетение активности АТ III
- Ослабление ФД-зависимой активации XII, угнетение фибринолиза
- Подавление активности ингибитора ТФ
- Нарушение синтеза ПГ
- Увеличение синтеза эндотелина-1
- Активация системы комплемента

Нарушение функции белков системы свертывания и др. ф-ров коагуляции

Нарушение регуляции ФЛ-зависимой коагуляции

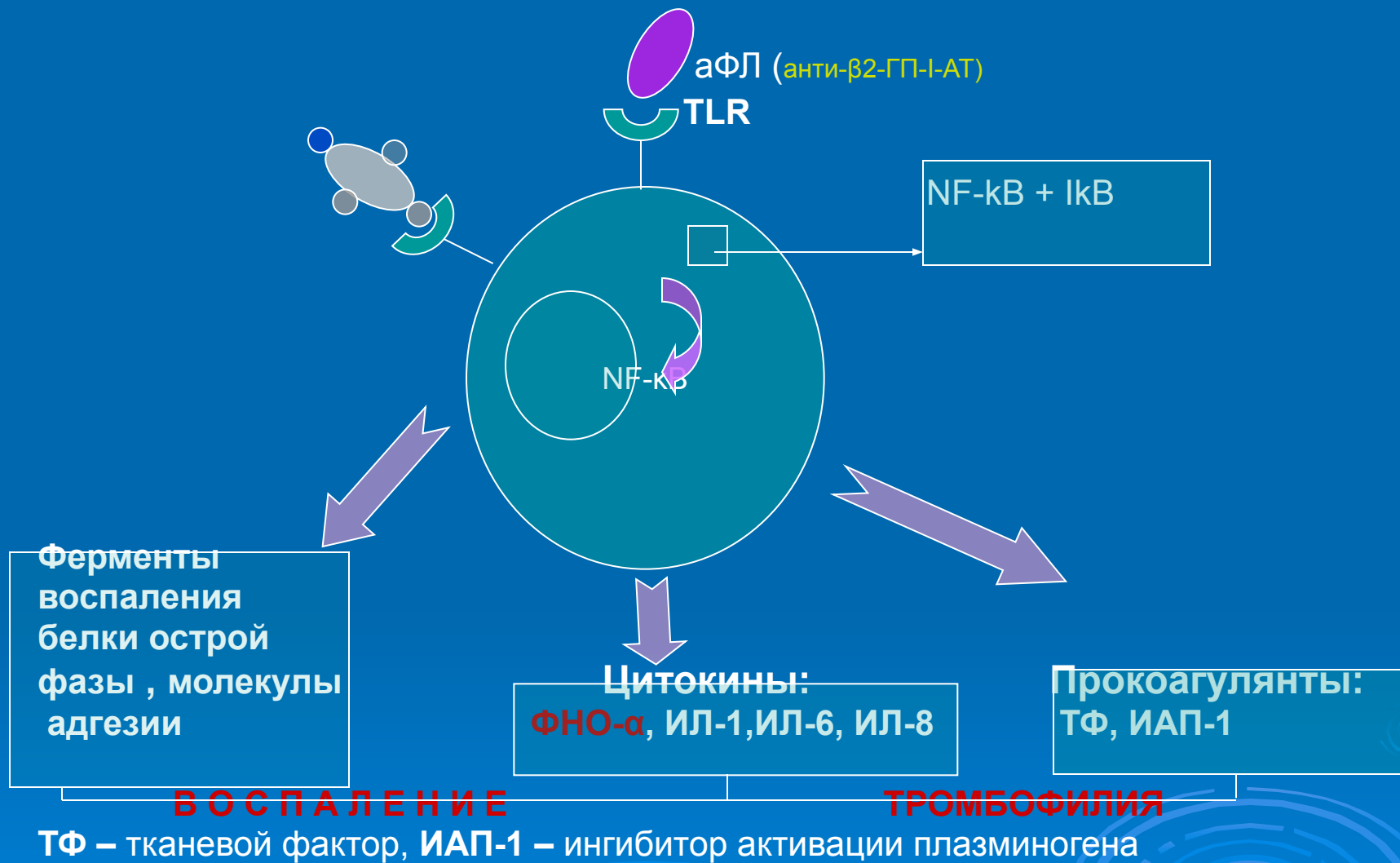
**Образование тромбов**

- Эндотелий сосудов
  - апоптоз ЭК
  - экспрессия клет. мол. адг.
  - экспрессия ТФ (тканевой фактор) и ИАП-1 (ингиб. активатора плазминогена)
- Тромбоциты
  - активация тромбоцитов
- Моноциты
  - Индукция экспрессии ТФ

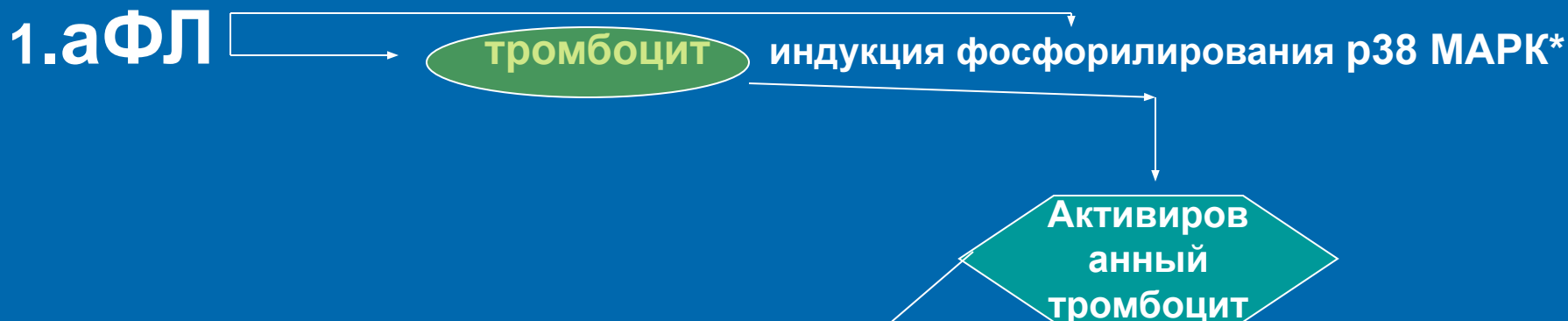
## аФЛ ингибируют систему протеина С несколькими путями:

- а) ингибируют формирование тромбина, который является активатором протеина С (тромбиновый парадокс);
- б) ингибируют активацию протеина С тромбином через образование антител к тромбомодулину, который тормозит активность тромбина;
- в) вызывают развитие приобретенной резистентности к активированному протеину С (APC):
  - через ингибирование его сборки на поверхности фосфолипидных матриц;
  - через прямую ингибицию APC;
  - через ингибицию кофакторов APC - факторов Va и VIIIa;
- г) антитела приводят к развитию приобретенного дефицита протеина С и/или протеина S.

# МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АФС



# ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ



- Ингибирование синтеза простациклина тромбоцитами
- **Повышение продукции тромбоксана A<sub>2</sub>** → агрегация тромбоцитов
- Повышение экспрессии P-селектина

2. **Антитромбоцитарные антитела** также способны активировать тромбоциты (в качестве антигенной мишени-посредника - **β<sub>2</sub>-GPI + ФЛ**)

3. **Тромботическая тромбоцитопения сопровождается гиперкоагуляцией** (тромбоцитарные тромбы – феномен «белого сгустка»)

\*митоген-активированная протеинкиназа

# «гипотеза двойного удара» «two hit hypothesis»

*Один лишь синтез аФЛ не может спровоцировать клинически значимые изменения гемостаза*

- «первый удар» - действие аФЛ – создают условия для гиперкоагуляции
- «второй удар» - формирование тромба индуцируется медиаторами, усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ (наличие других факторов риска гиперкоагуляции)



# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

## Венозный тромбоз

- глубокие вены нижних конечностей
- почечные вены (нефротический синдром)
- печеночные вены (синдром Бадда-Киари)

## Артериальный тромбоз

- ишемия и гангрена нижних конечностей
- Синдром дуги аорты
- асептический некроз головки бедра

# ПОРАЖЕНИЕ ЦНС

**Тромбоз артерий головного мозга** »»

*транзиторные ишемические атаки  
рецидивирующие инсульты  
мигренеподобные головные боли  
хорея  
поперечный миелит*

*А также прогрессирующие слабоумие  
др. психические нарушения*

**Синдром СНЕДДОНА** – сетчатое ливедо,  
*рецидивирующие тромбозы церебральных артерий  
и артериальная гипертензия*

# 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 внутрисердечных 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 ПЕЧЕНИ

**Синдром Бадда-Киари** — тромбоз печеночных вен

**Тромбоз артерий** »» инфаркт печени



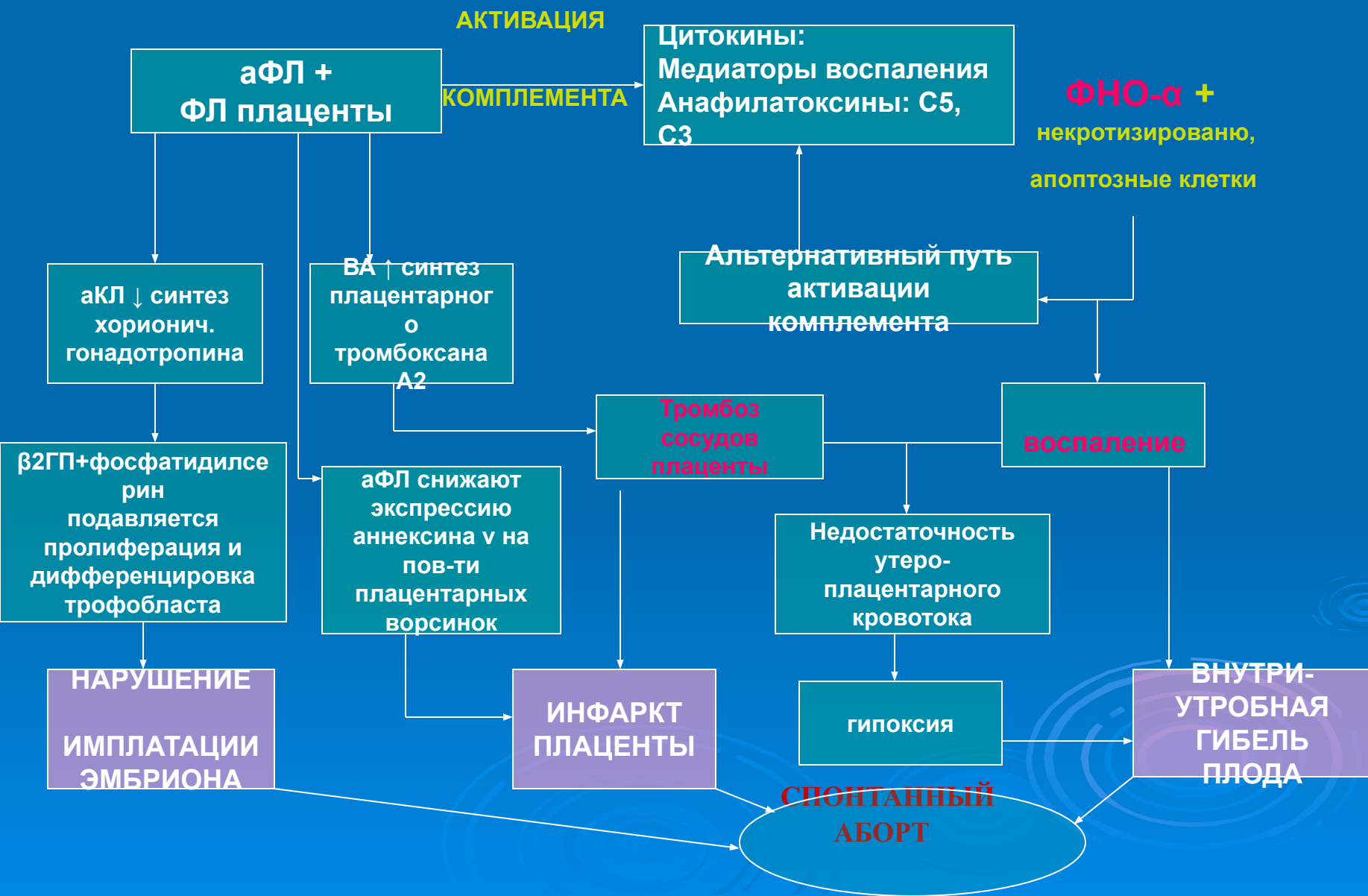
# ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ

- 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 ЛЕГКИХ

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

# МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АФС



# МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АФС

«Аутоиммунные» антифосфолипидные антитела



 β2-гликопротеин- I

 фосфатидилсерин



# КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АФС

## КАФС, синдром Ашерсона

- наиболее тяжелая форма АФС
- проявляется
  - множественными тромбозами жизненно важных органов
  - развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН)
  - высоким титром антифосфолипидных антител

# КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АФС

- В 50% развивается на фоне первичного АФС
- В 14% - вторично при СКВ
- В 3% - на фоне других заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, склеродермия, системный некротизирующий васкулит)

У женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин

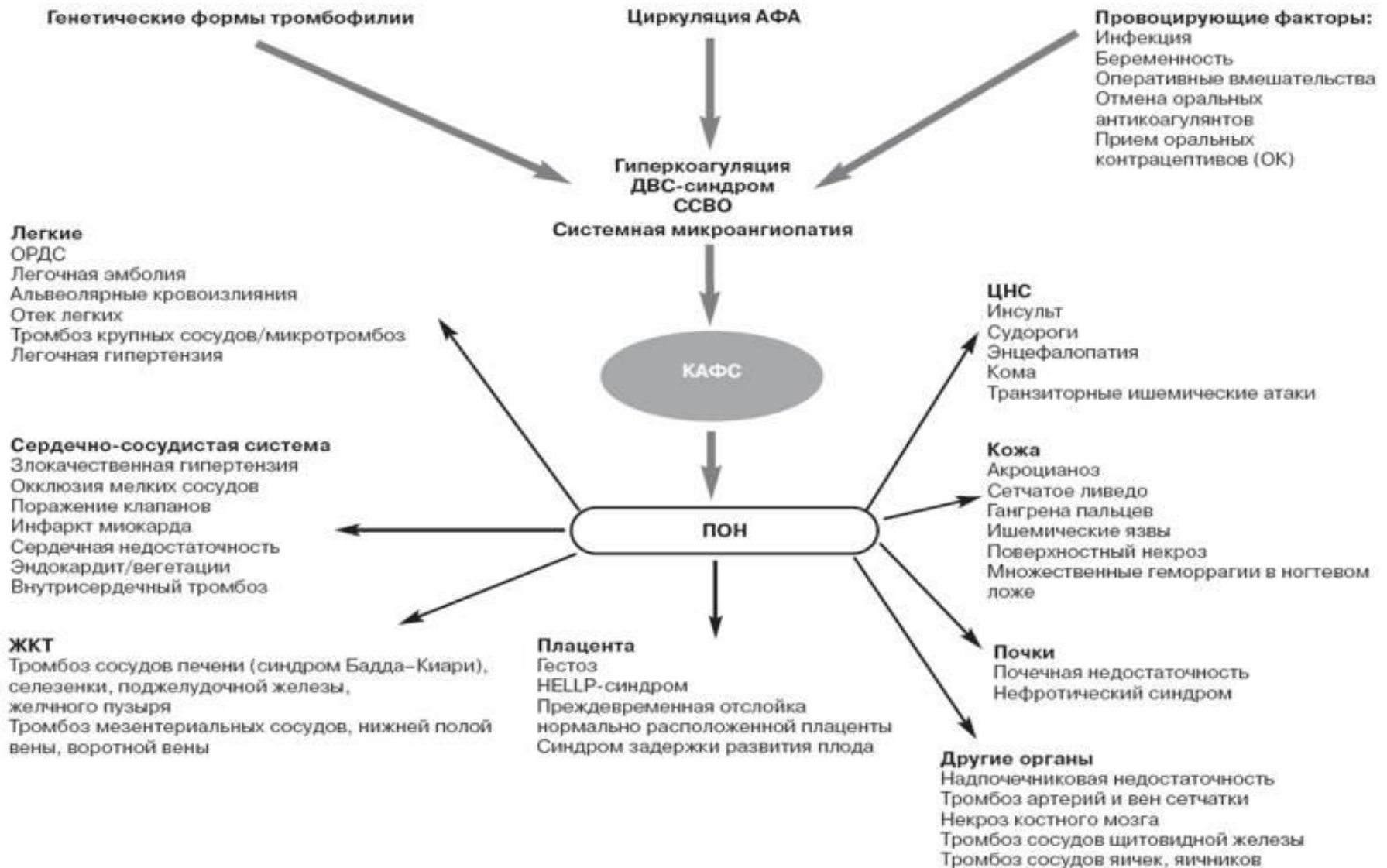
- В 45% случаев КАФС является первым проявлением заболевания

*По данным проф. А.Д.Макацария*

# КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АФС

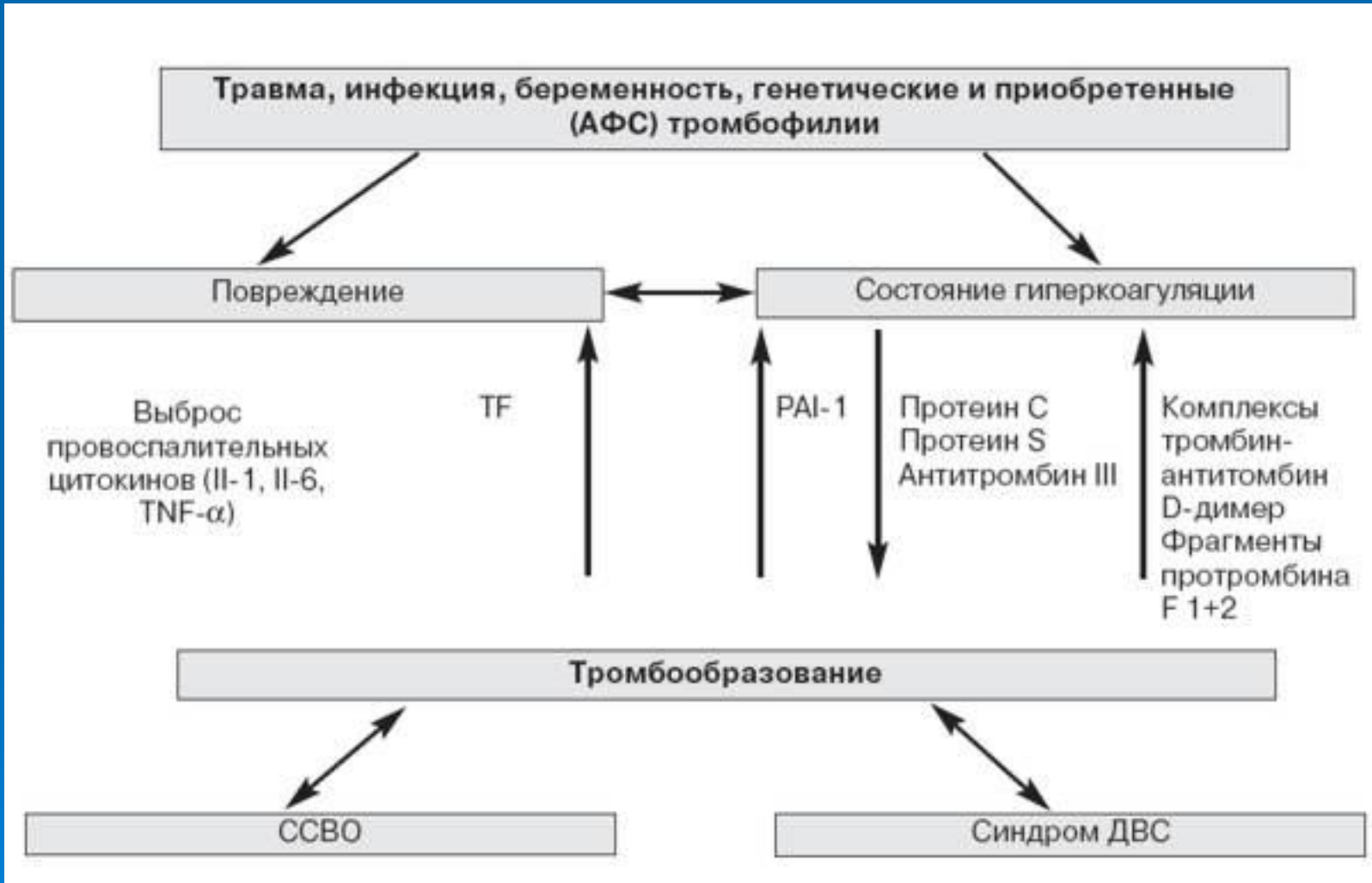
- При КАФС за короткий промежуток времени (в течение 1 нед) происходит развитие множественных тромбозов различных органов
- В противоположность некатастрофическому АФС наблюдается множественная окклюзия сосудов мелкого калибра
- наиболее характерны почечные, легочные, церебральные и гастроинтестинальные тромбозы
- часто встречаются атипичные для АФС тромбозы: надпочечниковые, селезеночные, тестикулярные, яичниковые, кожные, тромбозы поджелудочной железы, предстательной железы; тромбозы могут лежать в основе развития бескаменного холецистита, язв ЖКТ

# Схема патогенеза КАФС (по RA Asherson, модифицированная и дополненная А.Д.Макацария и др.)



# Гипотеза "тромботического шторма"

(Kitchens и соавт., 1998)



# Гипотеза "тромботического шторма" (Kitchens и соавт., 1998)

**«массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза»**

- ▣ Прогрессирующая активация образования тромбина**
- ▣ Угнетение фибринолиза за счет ИАП-1**
- ▣ Потребление антикоагулянтных факторов (протеина С и S, АТ III)**
- ▣ Развитие массивного тканевого повреждения**
- ▣ Выброс цитокинов**
- ▣ Развитие ДВС-синдрома**
- ▣ ССВО**

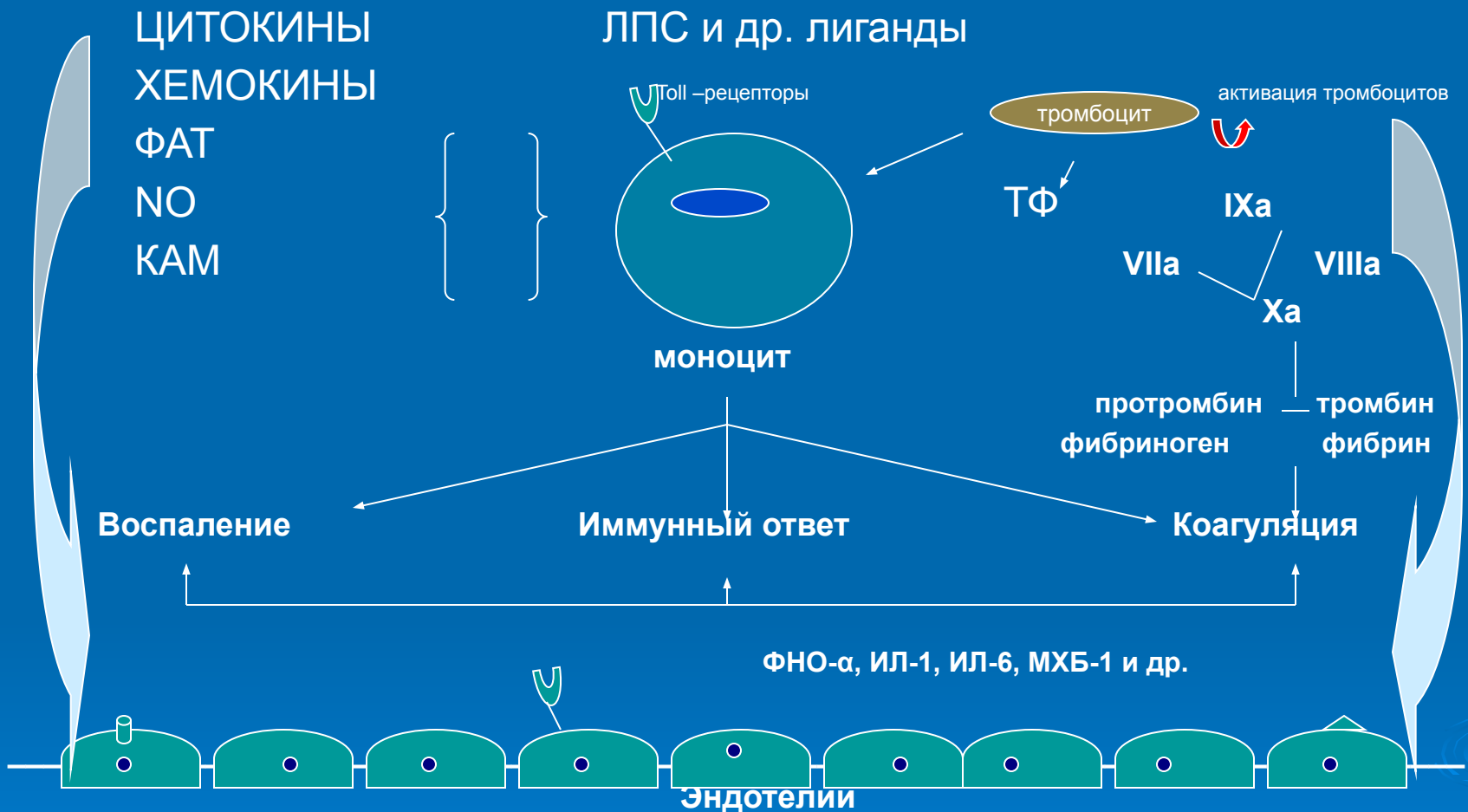
# Алгоритм лечения КАФС,

предложенный на 10-м Международном конгрессе по АФС (Сицилия, сентябрь 2002 г.)



\* исключить другие микроангиопатические синдромы (прежде всего тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и гепарининдуцированную тромбоцитопению/тромбозы);  
\*\* в сочетании со свежезамороженной плазмой при наличии шистоцитов (фрагментов эритроцитов).

# ВОСПАЛЕНИЕ И ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ ПРИ АФС





# ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИТУКСИМАБА ПРИ АФЛ

E.ROBENATOINO 2006

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ	<b>РИТУКСИМАБ</b>	ЭФФЕКТИВНОСТЬ
Тромбоз верхней поллой вены, глубоких вен нижн. конечностей, тромбоцитопения	Плазмаферез, циклофосфан, винкристин, пульс-терапия (сверхвысокие дозы глюкокортикоидов)	1 инъекция X 4 нед	Нормализация числа тромбоцитов, отсутствие рецидива тромбозов в течение 14 мес.
Тромбоцитопения, анемия, кровотечения	циклофосфан, винкристин, гк, даназол	1 инъекция X 4 нед	Нормализация числа тромбоцитов, отсутствие рецидива тромбозов и кровотечения
Мультиорганный венозный тромбоз, тромбоцитопения, синдром Бадда-Киари	Метилпреднизолон, гепарин	1 инъекция X 4 нед	Нормализация числа тромбоцитов, отсутствие рецидива тромбозов и тромбоцитопении

# ЗАДАЧА

- Пациентка С., 24 лет, доставлена в родильный дом с жалобами на чувство «нехватки» воздуха, затрудненный выдох, сердцебиение, беспокоящие женщину на протяжении последних 4-5 дней. Частота дыхания при поступлении 21/мин, ЧСС 90 уд/мин.
- **Из анамнеза:** соматический анамнез не отягощен.
- **Акушерский анамнез:** Бесплодие в течение 5 лет. Первая беременность в 23 года – самопроизвольный выкидыш в сроке 13 нед. Причина не ясна. Вторая беременность – настоящая, срок 30-31 нед. Данная беременность протекала с ранних сроков с угрозой прерывания. В сроке 12-14 нед по поводу начавшегося выкидыша находилась на стационарном лечении. По УЗИ – синдром задержки внутриутробного развития плода II степени.
- **Объективно** при поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, отеков нет. ЧСС 90 уд/мин, АД 100/60 мм.рт.ст., акцент второго тона над легочной артерией, ЧД - 21/мин, печень не увеличена. Больная сидит в постели, не может лежать на левом боку.
- **Клинический анализ крови:** Hb 123 г/л, эритроциты  $4,01 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $279 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 25 мм/час.
- **Общий анализ мочи, биохимический анализ крови** в пределах нормы.
- **Рентгенограмма:** патологии не выявлено.
- **ЭКГ:** синусовый ритм, ЧСС 90/мин, отклонение электрической оси вправо, R-pulmonale в отведениях III, aVF, V1, V2.
- **Гемостазиограмма:** функция тромбоцитов в пределах нормы, РКМФ +++ , D-димер – 3мкг/мл (норма до 0,5 мкг/мл).

## □ Вопросы:

- 1. Какие формы патологии выявлены у больной?
- 2. Какие дополнительные методы исследования необходимо провести для уточнения диагноза?

## □ Ответы:

- 1. Признаки перегрузки правых отделов сердца, легочная гипертензия. Активация коагуляции. ТЭ мелких ветвей легочной артерии. Синдром задержки внутриутробного развития плода.
- 2. ЭХО КГ: пролапс митрального клапана, давление в легочной артерии 30 мм. рт.ст. (в норме < 25 мм. рт. ст.). Незначительная гипокинезия правого желудочка.
- 3. УЗИ вен нижних конечностей и наружной подвздошной вены: патологии не выявлено.
- 4. Антитела к фосфолипидам: проба на волчаночный антикоагулянт (ВА) положительная; АТ к кардиолиину – 8 Ед/мл (N< 10 Ед/мл), антитела к бета-2-гликопротеину I – 34 Ед/мл (N< 10 Ед/мл).

□

□

## □ Вопросы:

- 1. О каком диагнозе может идти речь в данном случае? Обоснуйте.
- 2. Какие исследования оказались малоинформативными для постановки диагноза?
- 3. Опишите алгоритм лечения данного состояния.

## □ Ответы:

- 1. ТЭ мелких ветвей легочной артерии. Антифосфолипидный синдром. Беременность 30-31 нед. Синдром задержки внутриутробного развития плода II степени.
- ТЭЛА подтверждают клинические данные: чувство нехватки воздуха, сердцебиение, одышка, невозможность принять горизонтальное положение. Физикальные данные: акцент второго тона над легочной артерией, тахикардия, тахипноэ, ЭКГ: признаки перегрузки правых отделов сердца, ЭХО КГ: легочная гипертензия давление в легочной артерии 30 мм. рт.ст. (в норме < 25 мм. рт.ст.). При анализе гемостазиограммы признаки ДВС-синдрома, активация коагуляции, положительная проба на ВА, кардиолипиды, антитела к бета-2-гликопротеину - признаки АФС. Наличие АФС также объясняется самопроизвольный аборт в анамнезе, а также угроза прерывания беременности и синдром задержки развития плода. Несмотря на низкий титр антикардиолипидных антител, диагноз АФС в данном случае можно с уверенностью поставить на основании клинической картины (венозные тромбы – один из диагностических критериев АФС), при этом достаточно, чтобы был положительный только один лаб. тест на аФЛ (ВА, АКЛ или антибета-2-гликопротеин 1). Подтверждает диагноз акушерский анамнез.

- При анализе гемостазиограммы признаки ДВС-синдрома, активация коагуляции, положительная проба на ВА, кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину - признаки АФС. Наличие АФС также объясняется самопроизвольный аборт в анамнезе, а также угроза прерывания беременности и синдром задержки развития плода. Несмотря на низкий титр антикардиолипидных антител, диагноз АФС в данном случае можно с уверенностью поставить на основании клинической картины (венозные тромбы – один из диагностических критериев АФС), при этом достаточно, чтобы был положительный только один лаб. тест на аФЛ (ВА, АКЛ или антибета-2-гликопротеин 1). Подтверждает диагноз акушерский анамнез.

- 2. Неинформативно: рентгенография легких – низкая чувствительность для диагностики ТЭЛА, особенно при поражении мелких ветвей. УЗИ нижних конечностей – далеко не всегда удаётся выявить источник тромбов. При беременности наиболее частым источником является подвздошный сегмент и вены таза.
- Дополнительные методы обследования: чреспищеводная ЭхоКГ, КТ грудной клетки.
- 3. См. приложение
- Так как нарушения гемодинамики отсутствуют тромболитическая терапия не показана. Показано применение антикоагулянтов: низкомолекулярные гепарины в течение оставшейся беременности. НМГ отменить за 24 час до родов и возобновить через 6-8 час после родоразрешения на 10 дней с переходом на не прямые антикоагулянты (варфарин), которые следует принимать не менее 6 мес для профилактики рецидивов тромбов..