

# Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром – это симптомокомплекс, включающий в себя: венозные и/или артериальные тромбозы, акушерскую патологию (привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические нарушения и наличие серологических маркеров: антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА),  $\beta_2$ -гликопротеин-1-кофакторзависимые антитела ( $\beta_2$ -ГП1-кофакторзависимые аФЛ).

# Изучение АФС

- Изучение антифосфолипидных антител (АФЛА) началось еще в 1906 г., когда Вассерманом был разработан серологический метод диагностики сифилиса (реакция Вассермана).
- В начале 40-х годов было обнаружено, что основным компонентом, с которым реагируют антитела ("реагины") в реакции Вассермана, является отрицательно заряженный фосфолипид (ФЛ) кардиолипин.

# Изучение АФС

- В начале 50-х годов в сыворотках больных системной красной волчанкой (СКВ) обнаружили циркулирующий ингибитор свертывания крови, который был назван волчаночным антикоагулянтом (ВА). Вскоре внимание исследователей привлек тот факт, что при СКВ продукция ВА сопровождается не кровоточивостью, а парадоксальным увеличением частоты тромботических осложнений.
- Разработка методов радиоиммунологического (1983) и иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антител к кардиолипину (АКЛ) способствовала расширению исследований, касающихся роли АФЛА при заболеваниях человека.

# Изучение АФС

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

# Изучение АФС

- В 1986 г. G. Hughes и соавт. предложили обозначать этот симптомокомплекс как антифосфолипидный синдром (АФС). В 1994 г. на VI международном симпозиуме по АФЛА было предложено называть АФС синдромом Hughes, по имени английского ревматолога, впервые описавшего его и внесшего наибольший вклад в разработку этой проблемы.

# Выделяют следующие основные формы АФС:

- АФС у больных с волчаночно-подобными проявлениями;
- первичный АФС;
- другие микроангиопатические синдромы (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитикоуремический синдром); HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, снижение содержания тромбоцитов, беременность); ДВС-синдром; гипопротромбинемический синдром;
- серонегативный" АФС.

# Течение АФС

Тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы и в большинстве случаев не коррелируют с изменением титров АФЛА и активностью СКВ (при вторичном АФС). У одних больных АФС проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других - инсультом, у третьих - акушерской патологией или тромбоцитопенией.



# Течение АФС

- Полагают, что примерно половина больных АФС страдает первичной формой заболевания. Однако вопрос о нозологической самостоятельности первичного АФС до конца не ясен. Имеются данные о том, что первичный АФС иногда может быть вариантом начала СКВ. Наоборот, у некоторых больных с классической СКВ в дебюте в дальнейшем на первый план могут выходить признаки АФС.

# Диагностические критерии

Диагностика АФС основана на определенных сочетаниях клинических признаков и титров АФЛА

# Диагностические критерии АФС

Клинические	Лабораторные
Венозный тромбоз	IgG (умеренный/высокий титр)
Артериальный тромбоз	IgM (умеренный/высокий титр)
Привычное невынашивание беременности	Положительный ВА-тест
Тромбоцитопения	

- Примечание: Для постановки диагноза АФС необходимо наличие по крайней мере одного (любого) клинического и одного (любого) лабораторного признака: АФЛА должны выявляться не менее двух раз в течение 3 мес.

# Эпидемиология

- Распространенность АФС в популяции неизвестна. АКЛ обнаруживаются в сыворотке у 2-4% (в высоком титре - менее чем у 0,2% пациентов), чаще пожилого, чем молодого возраста. АФЛА иногда обнаруживаются у больных воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатит С и др.), у пациентов со злокачественными новообразованиями, на фоне приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.).
- Заболевание чаще развивается в молодом возрасте, чем в пожилом, описано у детей и даже у новорожденных.

# Эпидемиология

- В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин.
- Однако среди больных первичным АФС отмечается увеличение доли мужчин.
- Клинические проявления АФС развиваются у 30% больных с ВА и у 30-50% больных, имеющих умеренный или высокий уровень IgG и АКЛ.
- АФЛА обнаружены у 21% больных молодого возраста, перенесших ИМ, и у 18-46% перенесших инсульт, у 12-15% женщин с рецидивирующими спонтанными абортами, примерно у трети больных СКВ.
- В случае обнаружения АФЛА при СКВ риск развития тромбозов увеличивается до 60-70%, а при их отсутствии - снижается до 10-15%.

# Этиология и патогенез

- Причины АФС неизвестны.
- Повышение уровня (как правило, транзиторное) АФЛА наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций, но тромботические осложнения у больных с инфекциями развиваются редко. Это определяется различиями в иммунологических свойствах АФЛА у больных АФС и инфекционными заболеваниями. Тем не менее предполагают, что развитие тромботических осложнений в рамках АФС может быть связано с латентной инфекцией.
- Отмечено повышение частоты обнаружения АФЛА в семьях больных АФС, описаны случаи АФС (чаще первичного) у членов одной семьи и определенная связь между гиперпродукцией АФЛА и носительством некоторых антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также генетическими дефектами комплемента.

# Этиология и патогенез

- АФЛА – гетерогенная популяция антител, реагирующих с широким спектром фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Взаимодействие АФЛА с фосфолипидами представляет собой сложный феномен, в реализации которого важную роль играют так называемые кофакторы.

# Этиология и патогенез

- АФЛА обладают способностью перекрестно реагировать с компонентами сосудистого эндотелия.
- АФЛА подавляют синтез простациклина клетками сосудистого эндотелия
- стимулируют синтез фактора Виллебранда, индуцируют активность тканевого фактора эндотелиальными клетками (ЭК)
- стимулируют прокоагулянтную активность



# Этиология и патогенез

- ингибируют гепаринзависимую активацию антитромбина III и гепаринопосредованное образование антитромбин III-тромбинового комплекса
- усиливают синтез фактора активации тромбоцитов ЭК
- предполагается, что особенно важную роль в процессе взаимодействия АФЛА и ЭК играет  $\beta_2$ -ГПІ.  $\beta_2$ -ГПІ -зависимое связывание АФЛА и ЭК приводит к активации эндотелия (гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии, увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия), индуцирует апоптоз ЭК, что в свою очередь увеличивает прокоагулянтную активность эндотелия.

# Клинические проявления

- Поскольку в основе сосудистой патологии при АФС лежит не воспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации, от капилляров до крупных сосудов, включая аорту, спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен. В рамках АФС описаны патология ЦНС, сердечно-сосудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С тромбозом сосудов плаценты склонны связывать развитие некоторых форм акушерской патологии

# Клинические проявления

- Характерной особенностью АФС является частое рецидивирование тромбозов. Примечательно, что если первым проявлением АФС был артериальный тромбоз, то в последующем у большинства больных наблюдались артериальные тромбозы, а у больных первым венозным тромбозом рецидивируют венозные.

# Клинические проявления

- Венозный тромбоз является самым частым проявлением АФС. Тромбы обычно локализируются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко в печеночных, портальных венах, поверхностных и других венах. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда приводящие к легочной гипертензии. АФС (чаще первичный, чем вторичный) - вторая по частоте причина синдрома Бадда-Киари. Тромбоз центральной вены надпочечников может приводить к

# Клинические проявления

- Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам, - наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС.
- Рецидивирующие ишемические микроинсульты иногда протекают без ярких неврологических нарушений и могут манифестировать судорожным синдромом, мультиинфарктной деменцией (напоминающей болезнь Альцгеймера), психическими нарушениями. Вариантом АФС является синдром Снеддона. Это понятие включает рецидивирующие тромбозы мозговых сосудов, сетчатое ливедо, а также артериальную гипертензию (АГ).

# Клинические проявления

- Описаны другие неврологические нарушения. в том числе мигренозные головные боли, эпилептиформные приступы, хоррея, поперечный миелит, которые, однако, не всегда можно связать с сосудистыми тромбозом. Иногда неврологические нарушения при АФС напоминают таковые при рассеянном склерозе.

# Клинические проявления

- Одним из частых кардиологических признаков АФС является поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального или трикуспидального клапанов). У некоторых больных быстро развивается очень тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита.

# Клинические проявления

- Вегетации на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в подногтевое ложе и пальцами в виде "барабанных палочек", затрудняют дифференциальную диагностику с инфекционным эндокардитом. Описано развитие сердечных тромбов, имитирующих миксому сердца.



# Клинические проявления

- Тромбоз коронарных артерий является одной из возможных локализаций артериального тромбоза, связанного с синтезом АФЛА.
- Другой формой коронарной патологии при АФС является острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиокардиальных коронарных сосудов, развивающийся в отсутствие признаков воспалительного или атеросклеротического поражения основных ветвей коронарных артерий.
- Полагают, что этот процесс может вести к патологии миокарда, напоминающей кардиомиопатию с признаками регионарного или общего нарушения сократимости миокарда и гипертрофией левого желудочка.

# Клинические проявления

- Частым осложнением АФС является АГ, которая может быть лабильной, нередко ассоциирующейся с сетчатым ливедо и поражением церебральных артерий в рамках синдрома Снеддона, или стабильной, злокачественной, проявляющейся симптомами гипертонической энцефалопатии. Развитие АГ при АФС может быть связано со многими причинами, в том числе с тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты ("псевдокоарктация") и интрагломерулярным тромбозом почек. Отмечена связь между гиперпродукцией АФЛА и развитием фибромышечной дисплазии почечных артерий.

# Клинические проявления

Артериальная окклюзия	Гангрена конечности, инсульт, окклюзия аорты, инфаркты внутренних органов
Венозная окклюзия	Периферический венозный тромбоз, венозный тромбоз внутренних органов, включая синдром Бадда-Киари, тромбоз портальных вен и надпочечниковую недостаточность
Невынашивание беременности	Рецидивирующие необъяснимые спонтанные аборт в I триместре или потеря плода во II-III триместре: HELLP-синдром
Гематологические осложнения	Тромбоцитопения, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия
Кожные проявления	Сетчатое ливедо. язвы голени и др.
Неврологические (не связанные с инсультом)	Хорея, судороги, ишемия мозга, синдром, напоминающий рассеянный склероз, мигрень
Почечные нарушения	Почечная недостаточность, АГ
Поражения сердца	Поражение клапанов сердца, инфаркт миокарда, внутрисердечный тромбоз
Костные нарушения	Асептический некроз, транзиторный остеопороз (?)
Катастрофический АФС	Почечная недостаточность с АГ, легочная недостаточность, неврологические нарушения, респираторный дистресс-синдром, периферическая гангрена

# Дифференциальная диагностика

- Дифференциальная диагностика АФС проводится с широким кругом заболеваний, протекающих с сосудистыми нарушениями, в первую очередь с системными васкулитами.
- при АФС наблюдается очень большое количество клинических проявлений («псевдосиндромов»), которые могут имитировать васкулиты, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др.

# Дифференциальная диагностика

- АФС может сочетаться с различными заболеваниями, например, с системными васкулитами.
- АФС должен быть заподозрен в случаях развития тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией),
- тромбоцитопении и акушерской патологии у пациентов молодого и среднего возраста,
- при необъяснимом тромбозе у новорожденных,
- в случае некроза кожи на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами
- у больных с удлинённым АЧТВ при скрининговом исследовании.

# Профилактика, лечение

- Профилактика повторных тромбозов при АФС представляет сложную проблему.
- Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе АФС, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений.

# Профилактика, лечение

- Полагают, что риск рецидивирования тромбозов особенно высок у больных молодого возраста с персистирующим высоким уровнем АКЛ или ВА,
- при наличии рецидивирующих тромбозов и/или акушерской патологии в анамнезе
- и других факторов риска тромботических нарушений (АГ, гиперлипидемия, курение, прием оральных контрацептивов),
- при высокой активности патологического процесса (при СКВ).

# Профилактика, лечение

- Больным АФС назначают антикоагулянты непрямого действия и антиагреганты (низкие дозы аспирина), которые широко используются для профилактики тромбозов, не связанных с АФС.



# Профилактика, лечение

- ведение больных АФС имеет свои особенности.
- в первую очередь связано с очень высокой частотой рецидивирования тромбозов.
- У больных с высоким уровнем АФЛА в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе) можно ограничиться назначением небольших доз ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут).
- Эти пациенты требуют тщательного динамического наблюдения, так как риск тромботических осложнений у них весьма высок.

# Профилактика, лечение

- У больных как вторичным, так и первичным АФС, леченных высокими дозами непрямых антикоагулянтов (лучше всего варфарин), позволяющими поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне международного нормализованного отношения (МНО) более 3, отмечалось достоверное снижение частоты рецидивирования тромботических осложнений.

# Профилактика, лечение

- Однако использование высоких доз непрямых антикоагулянтов ассоциируется с увеличением риска кровотечений.
- повышение МНО на каждую единицу ассоциируется с 42% увеличением частоты кровотечений.
- у больных АФС часто наблюдаются спонтанные колебания МНО, что существенно затрудняет использование этого показателя для мониторинга лечения варфарином.

# Профилактика, лечение

- Имеются данные о том, что лечение непрямыми антикоагулянтами (варфарином) а дозе, позволяющей поддерживать МНО в пределах 2,0-2,9, столь же эффективно для профилактики рецидивирования тромбозов, как и терапия более высокими дозами препарата (МНО 3.0-4,5).

# Профилактика, лечение

- Лечение глюкокортикоидами и цитотоксическими препаратами, как правило, неэффективно, за исключением случаев катастрофического АФС.
- Более того, некоторые предварительные результаты указывают на то, что длительная кортикостероидная терапия может увеличивать риск рецидивирования тромбозов.

# Профилактика, лечение

- Умеренная тромбоцитопения, нередко наблюдаемая при АФС, как правило, не требует лечения или корректируется небольшими дозами глюкокортикоидов.
- Иногда при резистентных к глюкокортикоидам формах тромбоцитопении эффективны низкие дозы аспирина, дапсон, даназол, хлорохин, варфарин.
- У больных с тромбоцитопенией в пределах  $50-100 \times 10^9/\text{л}$  можно использовать небольшие дозы варфарина, а более существенное снижение уровня тромбоцитов диктует необходимость назначения глюкокортикоидов или в/в иммуноглобулина.

# Профилактика, лечение

- Использование варфарина во время беременности противопоказано, так как это приводит к развитию варфариновой эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов и гипоплазией носовой перегородки, а также неврологическими нарушениями. Лечение средними, высокими дозами глюкокортикоидов не показано из-за развития побочных реакций как у матери (синдром Кушинга, АГ, диабет), так и у плода.

# Профилактика, лечение

- Лечение гепарином в дозе 5000 ЕД 2-3 раза в день в сочетании с низкими дозами аспирина у женщин с привычным не вынашиванием беременности позволяет повысить частоту успешных родов примерно в 2-3 раза и существенно превосходит по эффективности гормональную терапию.
- необходимо иметь в виду, что длительная гепаринотерапия (особенно в сочетании с глюкокортикоидами) может приводить к развитию остеопороза.
- Сообщается об эффективности плазмафереза, в/в введения иммуноглобулина, препаратов простациклина, фибринолитических препаратов, препаратов рыбьего жира у женщин с акушерской патологией.



**Спасибо за внимание.**