

A 3D rendering of a cell membrane bilayer. The membrane is composed of phospholipids with blue heads and yellow tails. Several large, brown, textured proteins are embedded in the bilayer. Some proteins have small, colorful protrusions (pink, green, blue) extending from the surface. The background is dark with some faint white specks.

Антифосфолипидный синдром

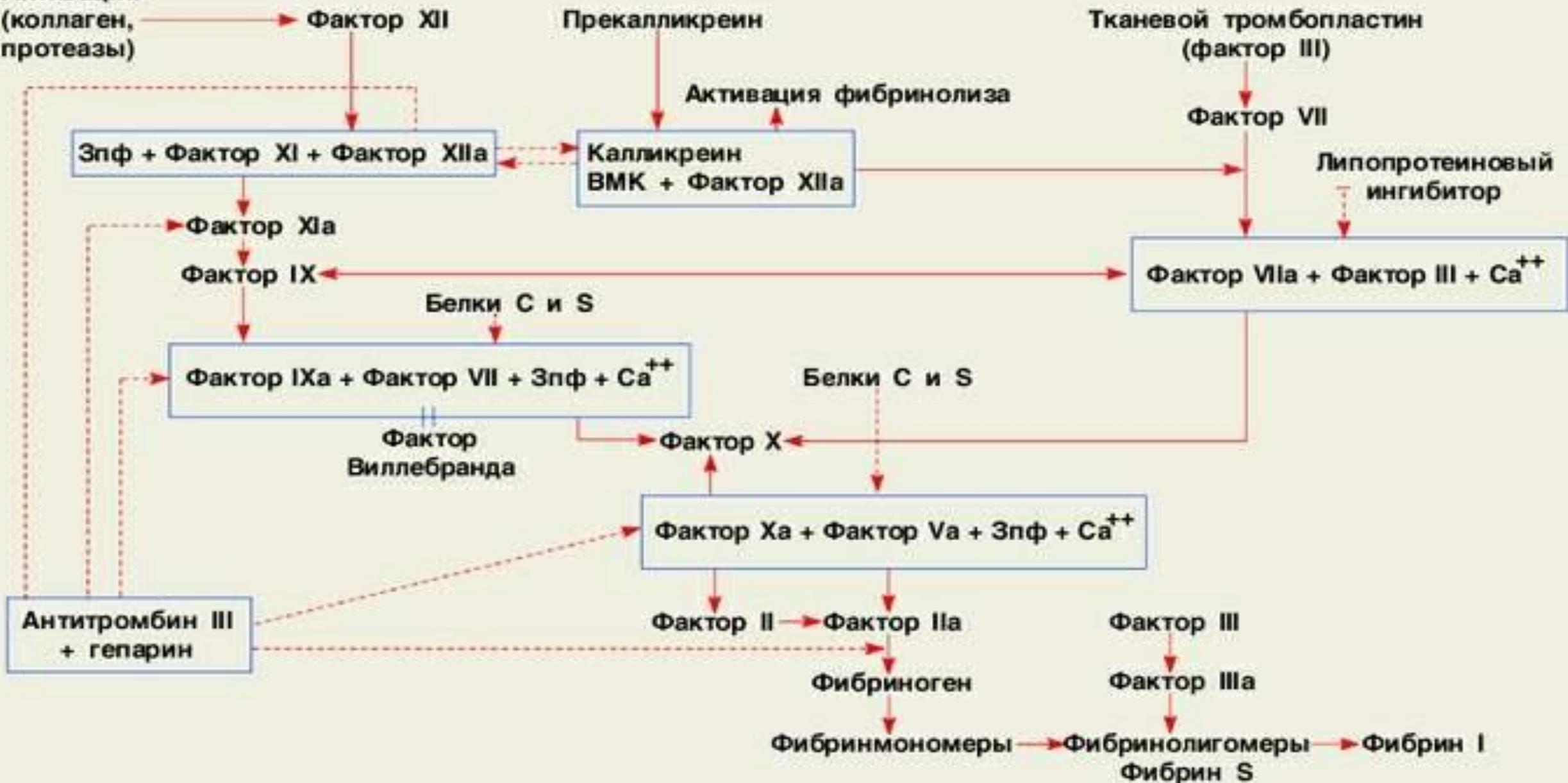
Ключникова Х.А. 8 группа, 6 курс

Антифосфолипидный синдром (АФС) - симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипидных антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к β_2 -гликопротеин I (анти- β_2 -ГП I).

АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям

Внутренний механизм

Активация
(коллаген,
протеазы)



Внешний механизм

Тканевой тромбопластин
(фактор III)

Фактор VII

Липопротеиновый
ингибитор

Фактор VIIa + Фактор III + Ca⁺⁺

Белки C и S

Фактор
Виллебранда

Антитромбин III
+ гепарин

Фактор II → Фактор IIa

Фактор III

Фактор IIIa

Фибриноген

Фибринмономеры → Фибринолигомеры → Фибрин I

Фибрин S

Эпидемиология

Распространенность АФС в популяции составляет около 5 %. Заболевание чаще развивается в молодом возрасте, может быть даже у детей и новорожденных. Женщины болеют в 5 раз чаще мужчин, однако при первичном АФС половые различия нивелируются.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

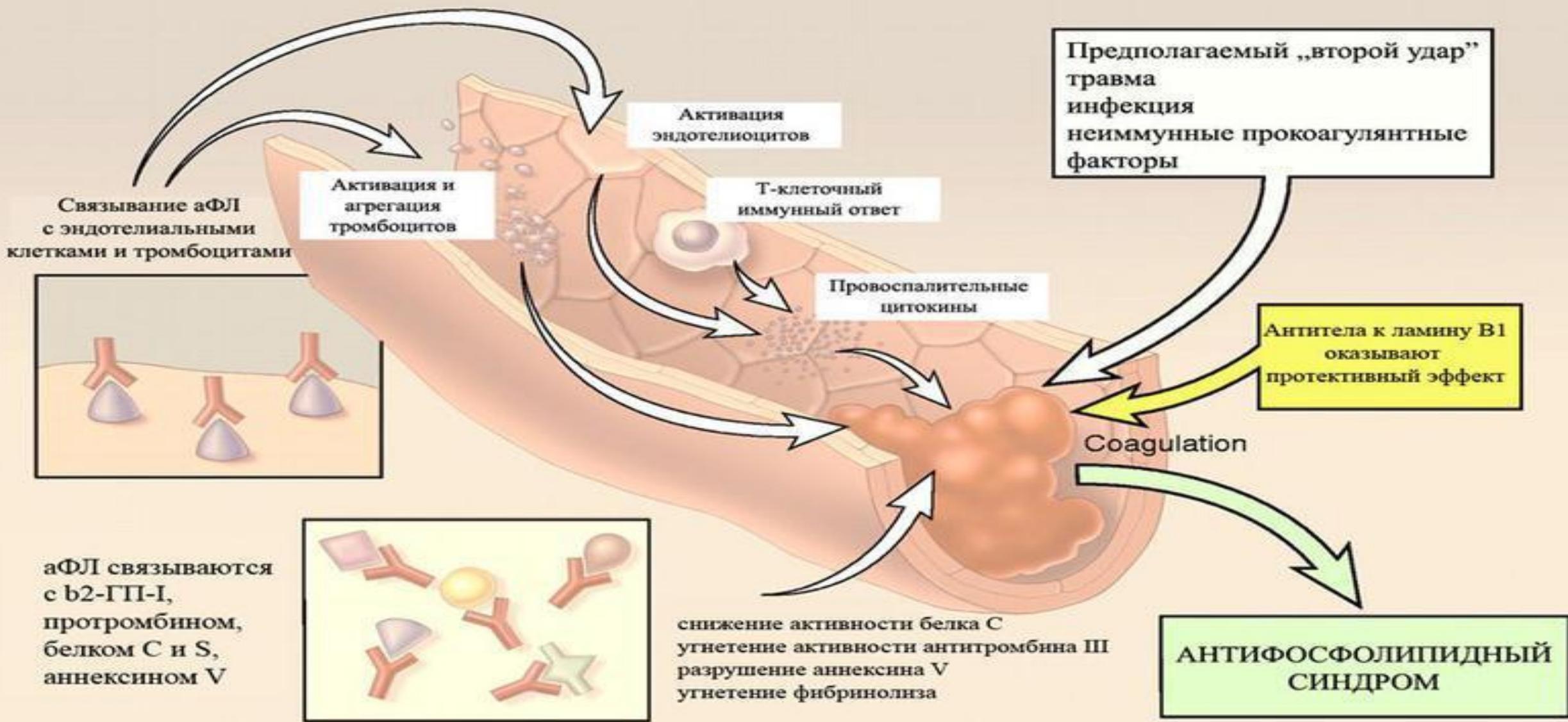
АФА — серологический маркер и вероятный патогенетический медиатор АФС. Причины их синтеза до конца не ясны, частота выявления в популяции колеблется от 0 до 14 %. Они нередко обнаруживаются в крови здоровых людей, причем данные о клиническом значении этого противоречивы. В семейство АФА входят антитела, обуславливающие Б-ЛПРВ, ВА, антитела к $\alpha\beta 2$ -ГП-1, АКЛ, антитела к протромбину, аннексину V, протеинам C и S и др.

- ВА представляет собой группу поликлональных аутоантител, которые относятся к иммуноглобулинам класса G и/или M и обладают способностью ингибировать процесс свертывания крови.
- АКЛ относятся к 3 классам иммуноглобулинов — IgG, IgM и IgA, но основное клиническое значение имеет определение IgG. Они нарушают образование протромбинактивирующего комплекса, который состоит из фактора X и V, фосфолипидов, тромбоцитов и кальция.
- Для взаимодействия АФА и фосфолипидов необходим сывороточный кофактор — $\alpha\beta 2$ -ГП-1. Он обладает антикоагулянтной активностью *in vivo*, присутствует в нормальной плазме в концентрации примерно 200 мкг/мл в ассоциации с липопротеинами. АФА распознают антигенные детерминанты не фосфолипидов, а конформационные детерминанты в молекуле $\alpha\beta 2$ -ГП-1 в процессе ее взаимодействия с фосфолипидами. При этом $\alpha\beta 2$ -ГП-1-зависимое связывание АФА и эндотелиальных клеток приводит к активации эндотелия: гиперэкспрессии молекул адгезии (E-селектин, VCAM-1, ICAM-1), увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия.
- $\alpha\beta 2$ -ГП-1 классов IgG и IgM *in vitro* индуцируют экспрессию E-селектина (ELAM-1) на мембране эндотелиальных клеток и секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6) и простагландина E₂. Наряду с $\alpha\beta 2$ -ГП-1 мишенью для АФА могут являться отдельные протеины, регулирующие коагуляционный каскад, такие как протеин C и S, тромбомодулин, экспрессирующиеся на мембране эндотелиальных клеток. АКЛ связываются с белком S только в присутствии $\alpha\beta 2$ -ГП-1 и кардиолипина. Это вызывает дефицит свободного протеина S, что является одним из важных патогенетических механизмов развития тромбозов при АФС.

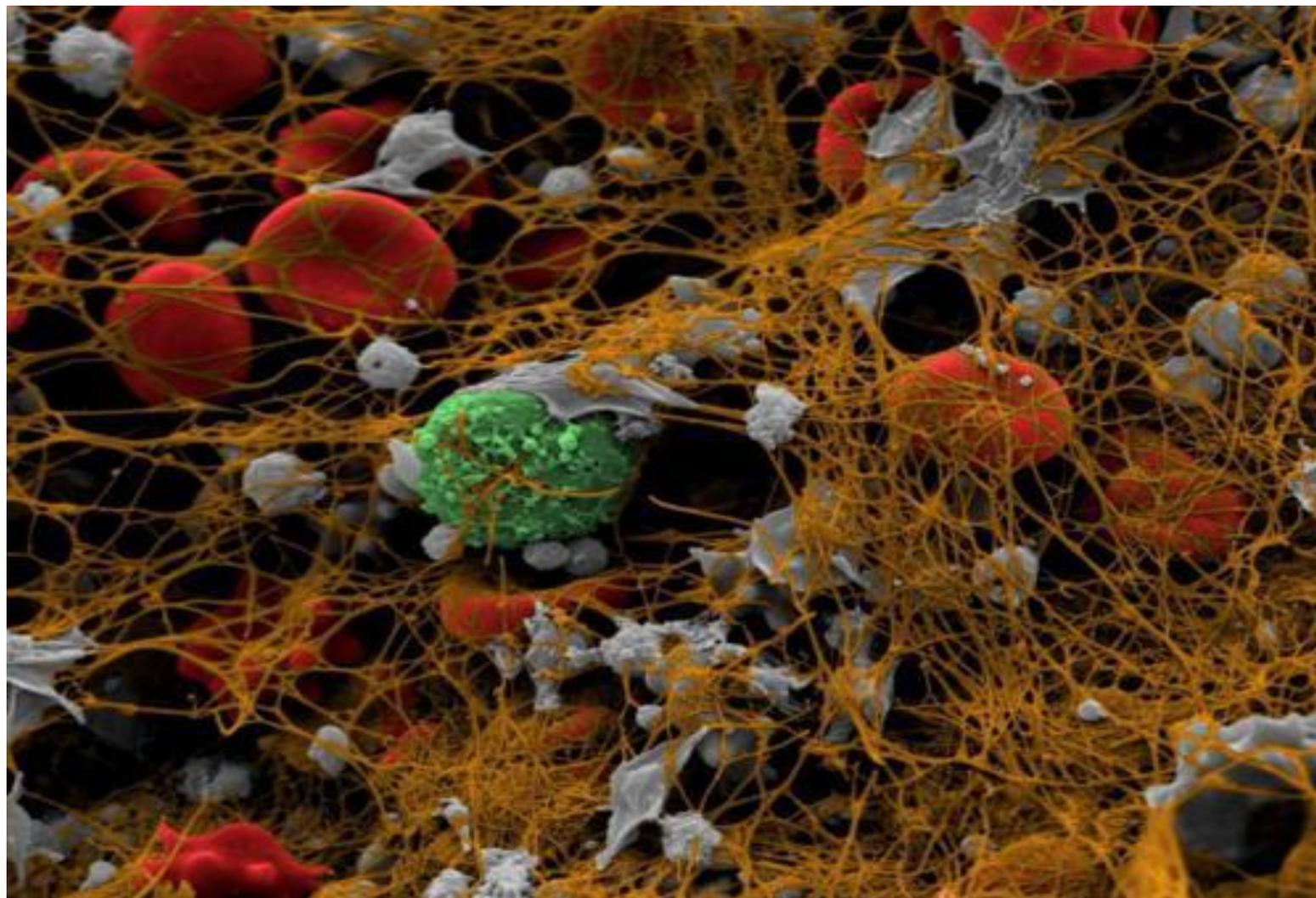
- Антитела к аннексину V классов IgG и IgM вытесняют аннексин V с поверхности эндотелиоцитов и клеток трофобласта, что приводит к гиперкоагуляции и развитию тромбозов и инфарктов плаценты.
- Антитела к протромбину классов IgG и IgM напрямую ингибируют факторы коагуляции, что приводит к удлинению времени фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов. Протромбин (фактор II свертывания) — витамин K-зависимый гликопротеин синтезируется в печени и участвует в свертывании крови. Протромбин обеспечивает создание на мембране поврежденных клеток комплекса факторов Va, Xa и фосфолипидов. В результате этого образуется протромбиназный комплекс, который осуществляет расщепление протромбина до тромбина, что в дальнейшем приводит к превращению фибриногена в фибрин. Протромбин является кофактором действия VA

Патогенез

- подавление активности прокоагулянтных белков (протеина С, S, антитромбина III, $\alpha\beta 2$ -ГП-1);
- подавление фибринолиза: увеличение ингибитора активатора плазминогена, подавление фактор II-зависимого фибринолиза;
- активация/повреждение эндотелиальной клетки: усиление прокоагулянтной активности эндотелиальной клетки, усиление экспрессии тканевого фактора и молекул адгезии, нарушение синтеза простациклина, увеличение синтеза фактора Виллебранда, индукция апоптоза;
- активация тромбоцитов: усиление синтеза тромбоксана и факторов агрегации тромбоцитов, агрегация и нарушение функциональной активности тромбоцитов;
- изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта, подавление продукции хорионического гонадотропина.



Агрегация тромбоцитов



Классификация

- Выделяют следующие виды АФС:
- I. Первичный.
- II. Вторичный АФС, который развивается на фоне:
 - 1) аутоиммунных заболеваний: а) системных — СКВ, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, системной склеродермии; васкулитов — узелкового полиартериита, гигантско-клеточного артериита, артериита Такаясу, болезни Бехчета, недифференцируемых заболеваний соединительной ткани; б) органоспецифичных — сахарного диабета, болезни Крона;
 - 2) злокачественных опухолей: а) солидных — тимомы, карциномы; б) гематологических — лимфомы, лейкемии, макроглобулинемии Вальденстрема, миелопролиферативных заболеваний;
 - 3) приема лекарственных препаратов — фенотиазинов, прокаина-мида, хлоротиазида, этосукцимида, оральных контрацептивов, α -интерферона, фенитоина, хинина, хинидина, гидралазина;
 - 4) инфекционных заболеваний — сифилиса, ВИЧ-инфекции, малярии;
 - 5) других состояний — терминальной стадии почечной недостаточности.
- III. Другие варианты: 1) серонегативный АФС;
- 2) катастрофический АФС;
- 3) другие микроангиопатические синдромы — тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром;
- 4) ДВС-синдром;
- 5) синдром волчаночной антикоагулянт-опосредованной гипопротромбинемии. Г

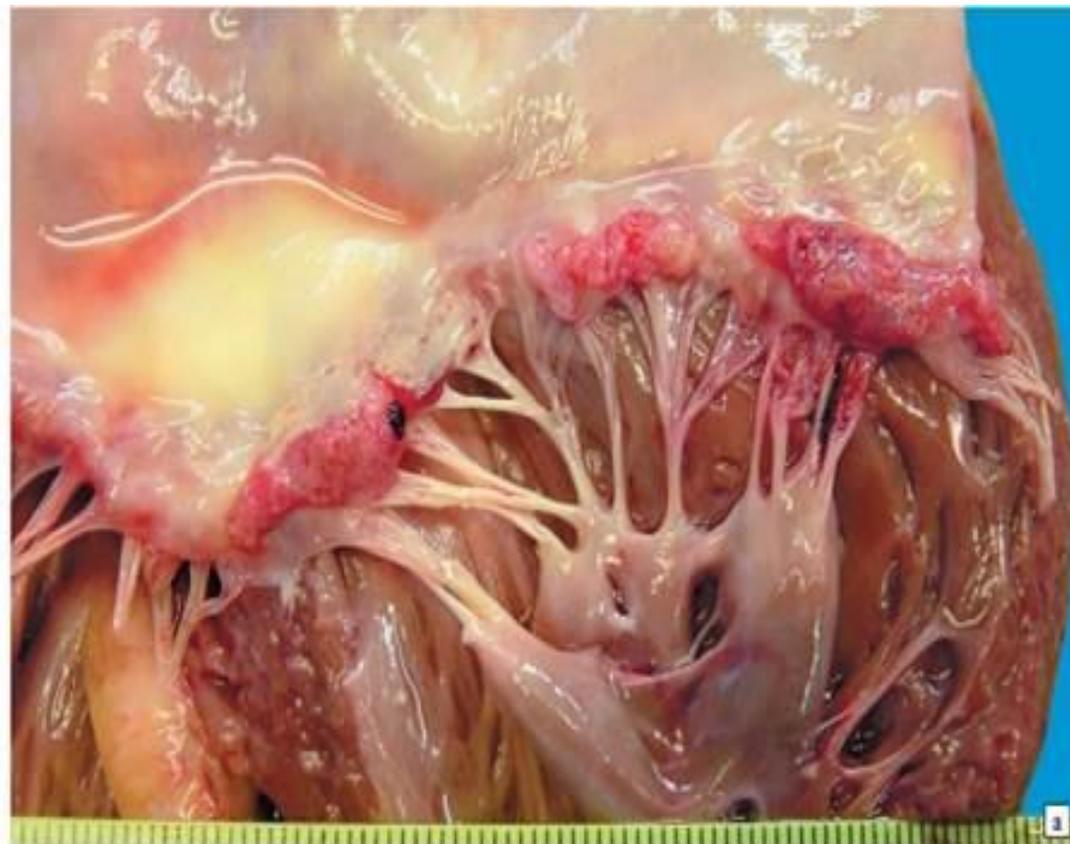
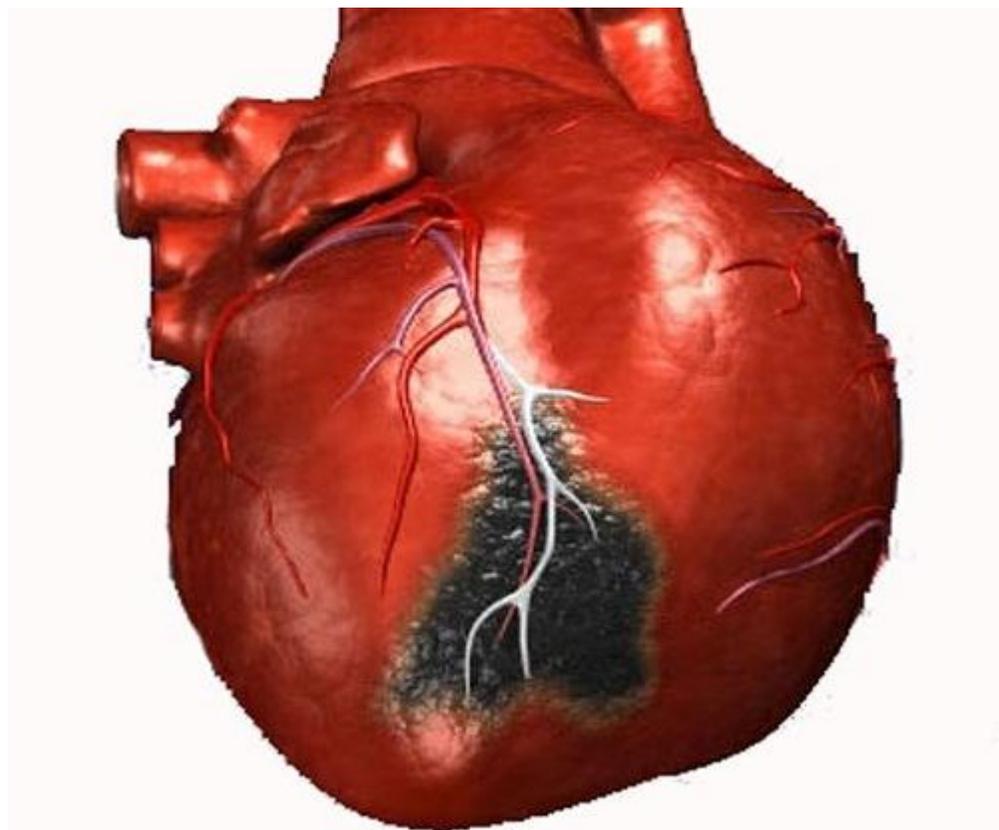
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В основе сосудистой патологии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации — от капилляров до крупных сосудов (включая аорту). По- этому спектр клинических проявлений АФС чрезвычайно разнообразен. Самой тяжелой формой АФС является катастрофический АФС. Этот синдром носит имя Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел его в клиническую практику, и проявляется множественными тромбозами 11 жизненно важных органов и развитием синдрома полиорганной недостаточности на фоне высокого титра АФА.

Венозные и артериальные тромбозы



Поражения сердечно-сосудистой системы



Поражение почек



Поражение кожи

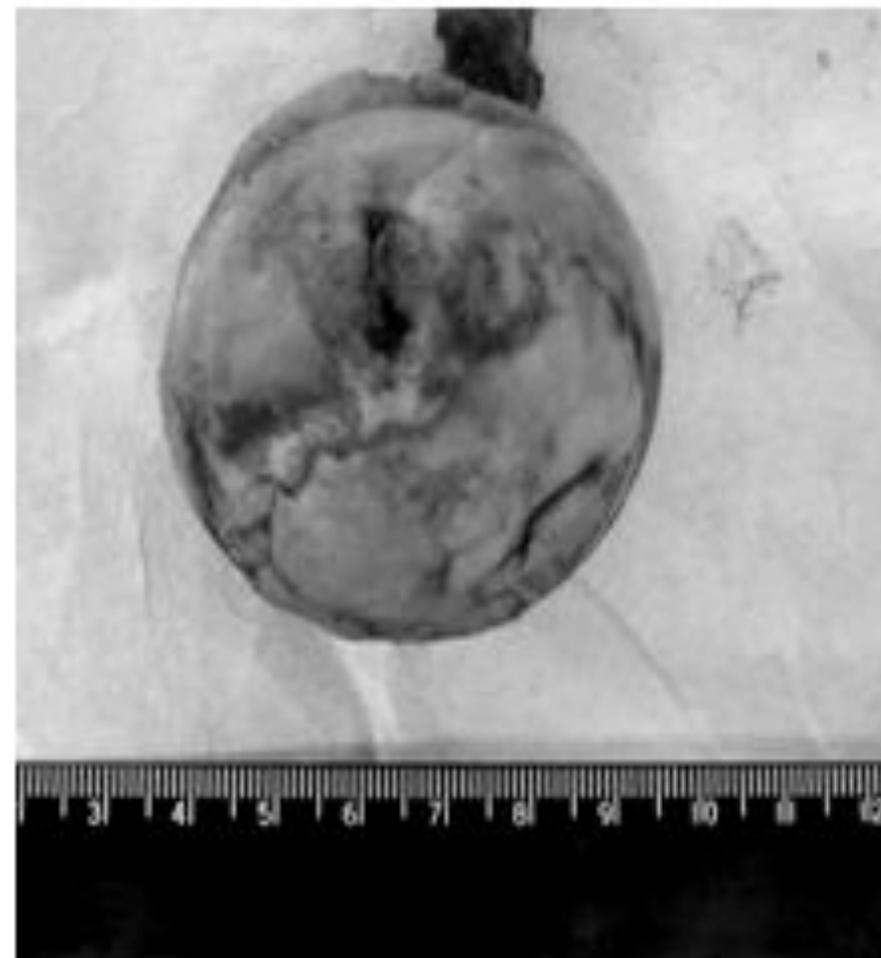


Поражения глаз



Рис. 7. Комбинированная окклюзия цилиоретинальной артерии и центральной артерии сетчатки

Поражение костей



Акушерская патология



ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

- Риск развития первичного АФС имеют пациенты со следующими заболеваниями и патологическими состояниями:
- инфарктами миокарда или мозга в возрасте до 40 лет;
- акушерской патологией (внутриутробная гибель морфологически нормального плода после 10 недель беременности; преждевременные роды морфологически нормального ребенка до 34 недель беременности вследствие преэклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности; необъяснимые самопроизвольные аборты);
- патологией нервной системы (мигрени, тромбозы венозных синусов, состояния, сходные с поперечным миелитом, рассеянным склерозом, судорожные синдромы);
- дилатационной кардиомиопатией, асептическими вегетациями на клапанах сердца;
- флеботромбозами периферических сосудов;
- тромбозом легочной артерии;
- легочной гипертензией;
- сетчатым ливедо;
- необъяснимым удлинением АЧТВ.
- Риск развития вторичного АФС имеют пациенты: 1) с ревматическими и аутоиммунными заболеваниями (СКВ, ревматоидный артрит, другие диффузные болезни соединительной ткани, аутоиммунный тиреоидит); 2) инфекционными заболеваниями; 3) опухолевыми процессами; 4) принимающие некоторые лекарственные препараты (гидралазин, прокаинамид).

Диагностика

- **Клинические критерии:**
- **Сосудистый тромбоз**
- Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.
- **Патология беременности**
- а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или
- б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или
- в) три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

Диагностика

- **Лабораторные критерии**

- Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.
- Антитела к β 2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течении 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.
- Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам)
- а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время
- б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой
- в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов
- д) исключение других коагулопатий, как, например ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови)

Лечение

Таблица 2. Общие рекомендации по профилактике и лечению тромбозов у пациентов с аФЛ [2,7]

Группы пациентов	Рекомендации
Без клинических признаков АФС, но с высоким уровнем аФЛ	Низкие дозы АСК (гидроксихлорохин? (вторичный АФС) Варфарин (МНО<2) + гидроксихлорохин?
• Без факторами риска • С факторами риска	
С венозным тромбозом	Варфарин (>2 МНО<3) ± гидроксихлорохин?
С артериальным тромбозом	Варфарин (МНО>3) + гидроксихлорохин ± АСК в низких доз (в зависимости от риска рецидивирования тромбозов или кровотечений)
С рецидивирующими тромбозами	Варфарин (МНО>3) + гидроксихлорохин + низкие дозы АСК



Клинические рекомендации при рефрактерном АФС

- Несмотря на проведение антикоагулянтной терапии варфарином с поддержанием средне-интенсивного уровня гипокоагуляции (2,0-3,0) и даже высокого уровня (выше 3,0) у некоторых больных отмечаются рецидивы тромбозов. В рекомендациях сформулированных экспертами 13-го Международного Конгресса по аФЛ подобным больным альтернативой длительного приёма варфарина предлагаются низкомолекулярные гепарины.
- В одном из исследований было показано, что больные получавшие длительно подобную терапию не имели рецидива тромбоза. В тоже время все антикоагулянты, используемые многие годы, имеют ряд побочных действий и далеки от “идеальных” антикоагулянтов.
- Предполагается, что новые антикоагулянты с селективной точкой приложения на факторы свёртывания будут более эффективными и безопасными по сравнению с гепаринами и варфарином. Эти новые препараты в настоящее время одобренные или, находящиеся в испытании, для лечения и профилактики венозного тромбоза действуют непосредственно на активный участок тромбина (прямой ингибитор тромбина) – дабигатран этемзилат, и прямые ингибиторы фактора Ха: ривароксабан, апиксабан, эндоксабан и бетриксабан. Проведение рандомизированных контролируемых исследований по лечению АФС этими препаратами экспертами считается целесообразным. Подключение в лечение подобных больных с АФС гидроксихлорохина и статинов считается оправданным.