

АО « Медицинский Университет Астана»

Кафедра : Детская ревматология

# Презентация

Тема: Антифосфолипидный синдром. Современный подход к лечению и диагностике

Выполнила: Ыбыраева К.О 631 ОМ  
Проверила: Доскенова Б.К

Астана 2015 год

# 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



# 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

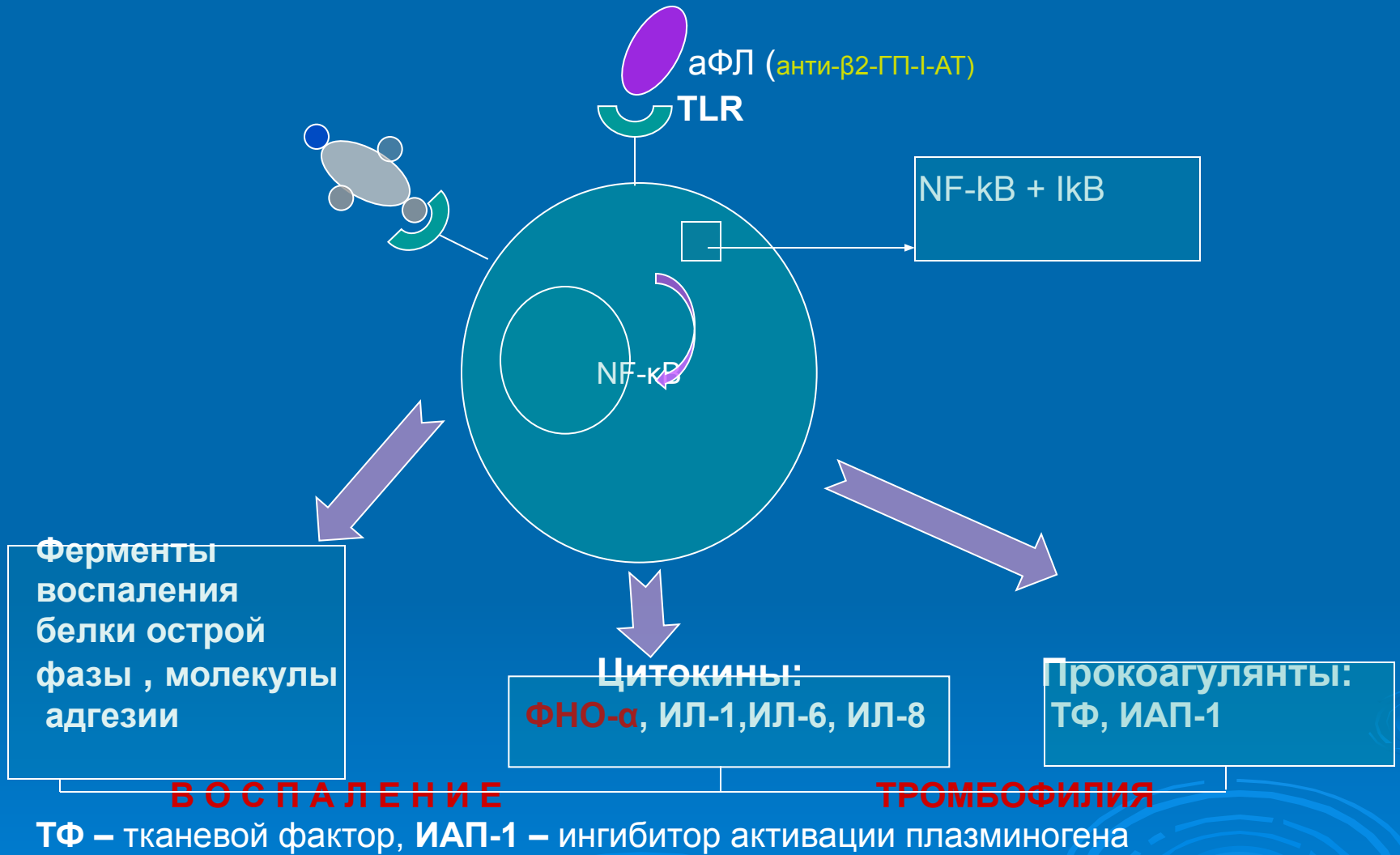
Нарушение функции белков системы свертывания и др. ф-ров коагуляции

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

# МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АФС



# 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



# Лабораторная диагностика

- Тромбоцитопения — типичное гематологическое проявление, как правило, носящее умеренный характер и не требующее специального лечения.
- Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия, реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии). Среди показателей коагулограммы обращают внимание на удлинение АЧТВ.
- У больных с АФС выявляют волчаночный антикоагулянт, аКЛ, антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину I, а также антинуклеарный фактор, антитела к ДНК (редко) [1]. ВА обладает более высокой специфичностью, аКЛ — большей чувствительностью. С клиническими проявлениями АФС лучше всего коррелируют IgG анти- $\beta 2$ -ГП I, особенно если они обнаруживаются в высоких титрах. Присутствие аФЛ сопровождается 40%-ным риском развития тромбозов. Увеличение уровня антител, реагирующих с  $\beta 2$ -ГП I, коррелирует с развитием тромбозов лучше, чем аКЛ. Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений в большинстве случаев не связаны с изменением титров аФЛ.

# Диагностика

- В 2006 г. в Сиднее на рабочем совещании МОТГ (Международное общество тромбозов и гемостаза) были внесены некоторые дополнения в существующие критерии АФС (Саппоро, 1999) [11].
- В раздел «Лабораторные критерии» в отдельную подрубрику введено определение антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I. Уточнены диагностически значимые уровни ВА — средние и высокие титры (более 40 GPL или MPL<sub>\*</sub>) и антител к 2-гликопротеину I (более 99 percentil), которые должны быть выявлены 2 и более раз с интервалом 12 недель.
- Предложено:
  - 1. Учитывая наметившуюся тенденцию к гипердиагностике АФС, интервал времени, на протяжении которого аКЛ должны оставаться повышенными, продлить с 6 до 12 недель.
  - 2. Не исключать возможность развития синдрома у лиц, имеющих иные факторы риска тромбоза (возраст, АГ, сахарный диабет, повышение холестерина ЛПНП, снижение холестерина ЛПВП, курение, наследственные тромбофилии, опухоли, микроальбуминурия, оральные контрацептивы, нефротический синдром, иммобилизация, хирургические вмешательства, клубочковая фильтрация менее 60 в 1 мл), но обозначать их в отдельной рубрике.
  - 3. Классифицировать лиц с АФС в зависимости от лабораторных показателей на следующие категории:
    - · категория 1 — наличие более одного лабораторного критерия;
    - · категория 2А — при выявлении только ВАК;
    - · категория 2В — при выявлении только аКЛ;
    - · категория 2С — при выявлении антител к 2 $\beta$ -гликопротеину I.
  - 4. Не разделять АФС на первичный и вторичный.

# Лечение

- При высоком уровне аФЛ без клинических признаков АФС и отсутствии факторов риска, в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе, профилактика тромбозов заключается в приеме ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (75—100 мг/сут) и тщательном динамическом наблюдении [10].
- Наличие высокопозитивных аФЛ (Ig G > 65 GPL; Ig M аКЛ > 45 MPL) у пациентов без клинических проявлений АФС ассоциируется со значительным риском тромбообразования и требует проведения комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой в малых дозах (75—100 мг/сут) и гидроксихлорохином (200 мг/сут) [9]. Применение гидроксихлорохина, по результатам выполненных исследований, значительно снижает риск тромботических осложнений, что обусловлено его противовоспалительным, гиполипидемическим и антитромботическим (за счет подавления агрегации и адгезии тромбоцитов, уменьшения размера тромба) эффектами [9]. Антитромботическое действие гидроксихлорохина подтверждено при экспериментальном моделировании тромбоза у мышей, индуцированного введением аФЛ человека [10]. Известно, что хороший антитромботический препарат обладает и противовоспалительным действием. Уровень воспалительных цитокинов (интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли) у больных СКВ, принимавших гидроксихлорохин 3 мес и более, был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой.
- Тактика ведения пациентов с высоким уровнем аФЛ, наличием факторов риска и отсутствием клинических проявлений АФС заключается прежде всего в устранении потенциально контролируемых факторов риска. Рекомендуется отказаться от курения, женщинам исключить прием эстрогенсодержащих лекарственных препаратов, при наличии АГ — подобрать адекватную гипотензивную терапию, а также снизить активность заболевания, на фоне которого развился АФС.