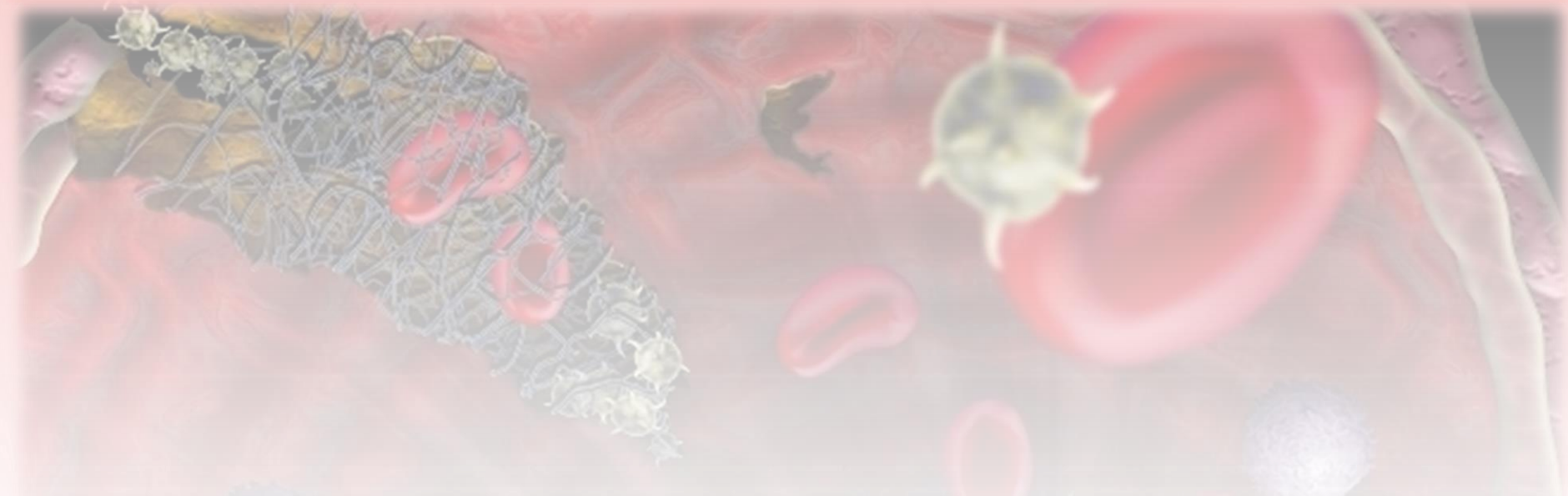


Тромбофилии и  
антифосфолипидный  
синдром

This 3D illustration depicts a cross-section of a blood vessel. A dark, mesh-like thrombus is attached to the vessel wall, trapping several red blood cells. The surrounding blood contains various components: red blood cells, platelets (small purple spheres), and leukocytes (greenish-yellow cells with granules). The vessel wall is shown in a reddish-pink hue, and the overall scene is set against a dark background.



✚ Тромбофилия не является какой либо болезнью, но представляет собой патологическое состояние, вызванное комбинацией постоянных и/или временных факторов риска, реализованных развитием тромбоза (тромбозов), объективные сведения о котором (которых) могут быть получены в настоящий момент или по данным индивидуального анамнеза

В основу классификации факторов тромбогенного риска положена **длительность** воздействия на организм человека и **управляемость** со стороны пациента или с помощью средств современной медицины для снижения вероятности формирования состояния тромботической готовности и последующего тромбоза

**К факторам тромбогенного риска следует относить**

- **постоянные** (генетически обусловленные)
- **временные** (вторичные, действующие в определенный промежуток времени) отклонения и индивидуальные особенности человека, способные в различных сочетаниях привести к развитию тромботической готовности и в последующем - появлению тромбозов, тромбоземболий, ишемий и инфарктов органов

## ДЕФИНИЦИЯ

✚ **Неуправляемые факторы риска:** возраст, семейный и личный тромботический анамнез, носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов, гиподинамия, связанная с тяжелой травмой, не «0» группа крови и др. - *не поддаются коррекции и сопровождают человека пожизненно.*

- ✚ **Временные и более управляемые факторы риска:**
- Связанные с образом жизни (вредные привычки, гиподинамия, физические перегрузки)
  - Обусловленные индивидуальными особенностями (беременность, мужской пол)
  - Обусловленные болезнью или патологическим состоянием (сахарный диабет, атеросклероз, аритмии)
  - Ятрогенные (операция, наложение сосудистого катетера, назначение ряда медикаментов)

# Клинические проявления тромбофилии

- Тромбоз поверхностных или глубоких вен, ТЭЛА
- Тромбоз атипичной локализации (например, церебральные, печеночные, мезентериальные и почечные вены, вены верхних конечностей, портальная, яичниковая вена и др.)
- Привычное невынашивание беременности, акушерская патология, обусловленная тромбозом плацентарных сосудов
- Артериальный тромбоз (например, инсульт, острый инфаркт миокарда)
- Молниеносная пурпура (новорожденные или взрослые)
- Варфарин индуцированный некроз кожи

# Тромбофилии с наиболее высоким абсолютным риском развития первичной ВТЭ

1. Мутация фактора V Лейден
2. Мутация в гене протромбина
3. Дефицит антитромбина
4. Дефицит протеина C
5. Дефицит протеина S

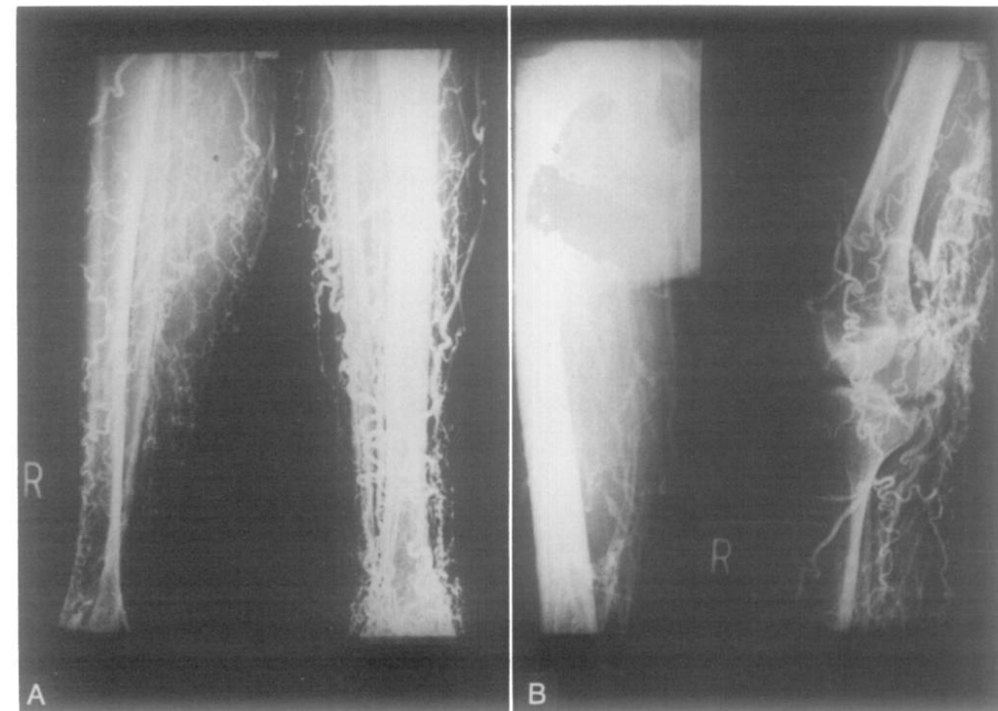
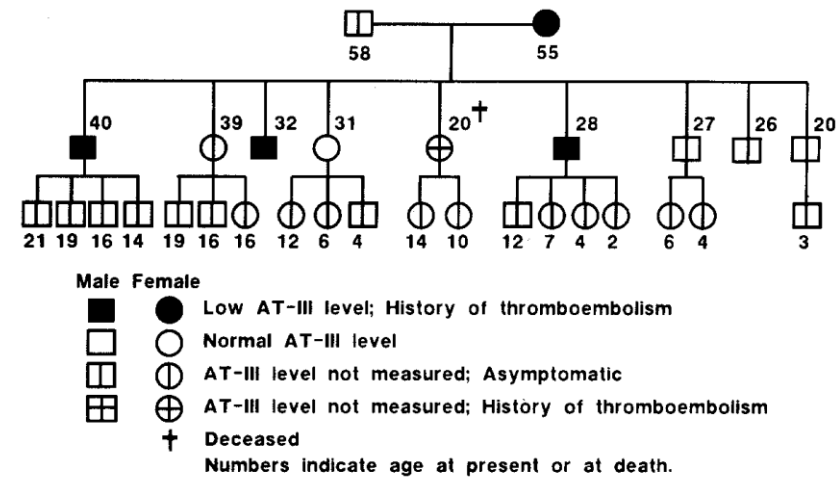
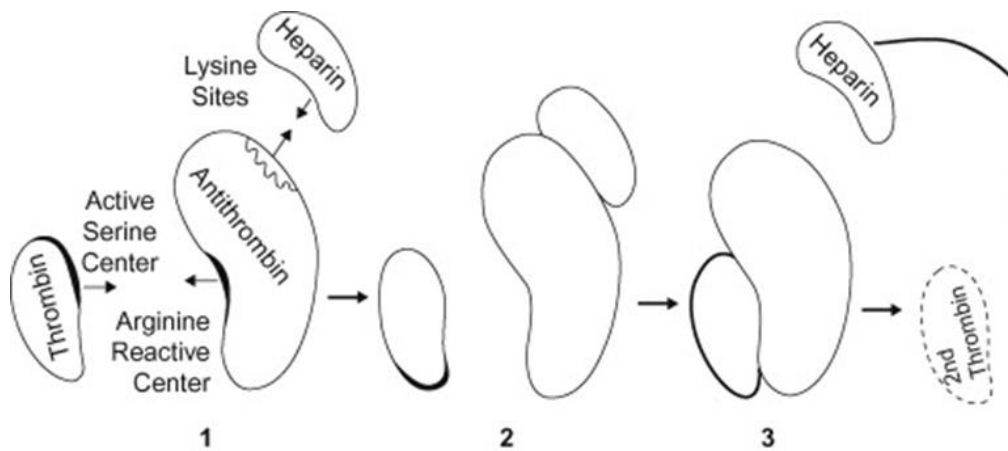
# Распространенность и риски развития тромбозов у лиц с наследственной тромбофилией и АФЛС

Тромбофилия	Распространенность в популяции	Относительный (абсолютный аннуализированный) риск первого эпизода ВТЭО	Относительный риск повторного тромбоза
Фактор V Лейден, гетерозиготное носительство	2—7%	3,48—5,51 (0,05—0,2%)	1,1—1,8
Фактор V Лейден, гомозиготное носительство	0,06—0,25%	6,79—19,29 (0,8%)	1,8
Мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготное носительство	1—2%	2,25—3,48 (0,13%)	0,7—2,3
Мутация гена протромбина G20210A, гомозиготное носительство	Редко	2,19—20,72	Не определен
Сочетание мутации фактора V Лейден и мутации гена протромбина G20210A (компаунд гетерозигота)	0,1%	1,13—5,04% (0,42%)	2,7
Дефицит протеина C	0,2—0,5%	10 (0,4—2,3%)	1,8
Дефицит протромбина S	0,1—1,7%	9,6 (0,7 – 3,2%)	1,0
Дефицит антитромбина	0,02%	10—30 (1,2—4,4%)	2,6
Антифосфолипидный синдром	2%	7	1,5—6,8

# Наследственный дефицит АТIII

- Впервые описан в 1965 г. О. Эгебергом в норвежской семье
- Существуют 2 типа дефицита:
  - I тип - снижение синтеза и концентрации в крови биологически активного ингибитора ( количественный дефицит)
  - II тип - биологическая активность снижена, а концентрация нормальная ( функциональный дефицит)
- Наследование аутосомно-доминантное, гомозиготные состояния не описаны
- у гетерозигот концентрация может колебаться от 25 до 50% от нормы
- Первые тромботические эпизоды наблюдаются в возрасте 20-40 лет
- В 50% случаев тромбозы спонтанные, в 50% - после операций, травм, родов
- Наиболее частая локализация тромбозов - вены ног, таза, брыжеечные, артериальные тромбозы реже.





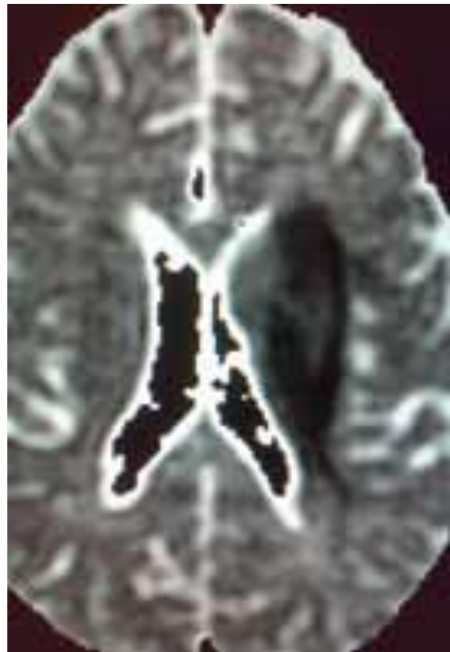
A. Восходящая венограмма - хронические окклюзии и обширные коллатерали на уровне «ноги» у пациента.

B, восходящая венограмма - множественные окклюзии и обширные коллатерали на уровне колена и бедра у пациента

# Дефицит протеина С

- I тип - количественный дефект - снижение концентрации в крови и снижение его антикоагулянтной активности (чаще)  
II тип - функциональный дефект молекулы при нормальной концентрации
- Впервые описан в 1981 г. Дж. Гриффином в США, затем в Англии и Голландии
- Риск возникновения тромбозов в семьях у лиц в возрасте от 30 до 40 лет около 50%
- Наследование аутосомно-доминантное
- Гетерозиготный тип - фактор риска, на фоне которого др. факторы риска легче индуцируют тромбогенез
- При гомозиготном типе - тромбозы возникают у новорожденных в виде молниеносной пурпуры с тромботизацией микроциркуляции, некрозом тканей и смертью
- Наиболее частая локализация тромбозов - вены ног
- Первые тромботические эпизоды в 20-40 лет

Протеин С функция -15.10% от нормы (70.0-140.00), протеин S функция 82.00% от нормы (70.00-150.00) гомоцистеин сыворотки 10.4  $\mu\text{mol/l}$ (0.0-15.0).



МРТ DW1 : поражение левой теменной области, базальных ганглиев, corona radiata и центрального полуовального региона s/o острые инфаркты .

многочисленные фокусы овреждения сигнала гиперинтенсивного T2, T2 FLAIR левой теменной области, базальных ганглиев, corona radiata и центрального полуовального региона s/o острые инфаркты .

Случай 35-летнего мужчины с дефицитом протеина С и острым правосторонним гемипарезом с правосторонним параличом лицевого нерва из-за артериального тромбоза. Артериальный тромбоз редко наблюдается при дефиците протеина С.

# Дефицит протеина S

- Впервые описан в 1984 г. П. Компом и С. Эсмоном
- Тип I - снижение концентрации свободного и общего протеина (чаще)  
Тип II - функциональный дефект молекулы протеина  
Тип III - концентрация общего нормальная, а свободного снижена (только свободная форма обладает антикоагулянтной активностью)
- Наследование аутосомно-доминантное
- Тромбозы в семьях с генетическим дефектом возникают до 50 лет у 50%
- предрасполагает и к артериальным тромбозам

	Total PS	Free PS	PS Function
Type 1	↓	↓	↓
Type II a	N	↓	↓
Type II b	N	N	↓

## Частота F V Leiden:

В европейских популяциях – 2%-7%

Северо-Запад России – 3%

У пациентов с тромбозами – до 20%

Резистентность к активированному протеину С

**АПС-резистентность**

Повышение уровня фактора VIII

Антифосфолипидные антитела

Оральные контрацептивы

Беременность

Гипергомоцистеинемия

Дефицит фосфолипидных компонентов плазмы крови

95% - F V Leiden

F V Leiden



Риск тромбоза ↑ 7-80 раз

Rees D.C. et al, 1995;  
Rosendaal F.R. et al, 1995;  
Шейдина А.М. и др., 2005

АПС-резистентность фактора V к активированному протеину С (фактор V Leiden)

## Резистентность фактора V к активированному протеину C (фактор V Leiden)

- Описана впервые в 1993 г. шведом Бьерном Дельбеком - отсутствие ответа плазмы больного на добавление к ней активированного протеина C - APC-резистентность (фактор V Leiden)
- Фактор риска венозного и артериального тромбоза, превалирует в популяции над др. врожденными факторами риска
- Однако, **если этот фактор риска не взаимодействует с другими генетическими или приобретенными факторами риска, тромбоз может не возникнуть на протяжении всей жизни**
- Может сочетаться с дефицитом АТ III, протеина C и протеина S

# Мутация гена протромбина F2 - G20210A

- Описана в 1996 г. S.R.Poort с соавт. в виде замены G (гуанина) на A (аденин) в позиции 20210 регуляторной области гена - генетический маркер F2 G20210A
- Локализация гена на хромосоме - 11p11.2
- Ген кодирует свертывающий фактор II (F2), или протромбин, - гликопротеин, в неактивной форме присутствующий в плазме крови и являющийся предшественником тромбина
- Ассоциирует с увеличением уровня протромбина и частотой возникновения венозных тромбозов
- Риск тромбоза увеличивается по сравнению с нормальным протромбином в 3-4 раза
- Ассоциирует с преждевременным возникновением ИБС

# Гипергомоцистеинемия

- Врожденные дефекты гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (C677T мутация с заменой аланина на валин) в зрелом возрасте приводит к гипергомоцистеинемиям промежуточного и среднего уровня
- Приобретенная гипергомоцистеинемия (дефицит фолата, кобаламина, пиридоксина, которые являются необходимыми кофакторами для метаболизма ГЦ), использование таких лекарственных препаратов как теофиллин, метотрексат и пр.



# Наследственная тромбофилия и акушерские осложнения

	F VL	F II	Пр. С	Пр. S	AT
Повторные дефекты имплантации	-/+	-	0	0	0
Повторные РП в I тр. (≥3-х)	+	+	0	0	0
РП во II и/или в III тр. (≥1)	+	+	0	+	0
Преэклампсия	-/+	-/+	0	0	0
Синдром задержки роста плода	-/+	-/+	0	0	0
Преждевременная отсл. плаценты	-/+	-/+	0	0	0
ВТЭ	++	++	+	+	++

0 – недостаточно  
данных

S.A.Liatsiros,P.Tsicouras,B.Manav,R.Csorba et al.Inherited thrombophilia and reproductive disorders J. Turk.Ger Gynecol.Ass.2016; 17(1): 45 - 50

# Теория «двойного удара»

- Инфекция
- Эндотоксемия
- Лекарственные воздействия

- Аутоиммунные заболевания
- Опухоли
- Метаболические нарушения

- Операции
- Травмы
- Беременность
- Иммобилизация
- Застой крови

**Наследственная ТФ**

**Тромбоз**

# Факторы риска ВТЭ – шкала J. Caprin

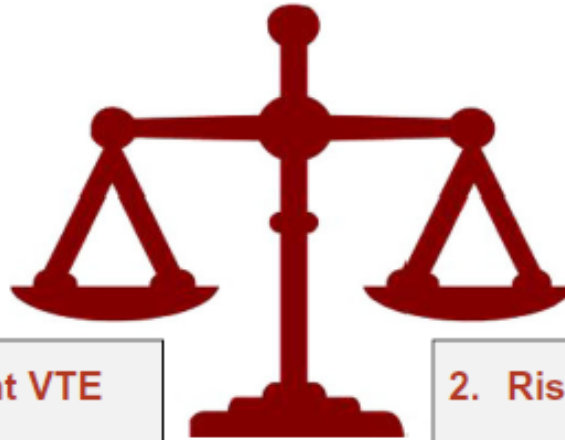
1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 41-60 лет</li> <li>• Малая операция</li> <li>• ИМТ &gt; 25</li> <li>• Отек н/к</li> <li>• Варикозное расширение вен</li> <li>• Беременность или послеродовой период</li> <li>• Невынашивание беременности в анамнезе</li> <li>• Прием эстрогенов/гестагенов</li> <li>• Сепсис (&lt; 1 мес.)</li> <li>• Тяжелое заболевание легких, в т.ч., пневмония (&lt; 1 мес.)</li> <li>• Нарушение функции дыхания</li> <li>• Острый инфаркт миокарда</li> <li>• Застойная сердечная недостаточность (&lt; 1 мес.)</li> <li>• Анамнез воспалительного заболевания кишечника</li> <li>• Терапевтический пациент на постельном режиме</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 61-74 лет</li> <li>• Артроскопическая операция</li> <li>• Большая открытая операция (&gt; 45 мин)</li> <li>• Лапароскопическая операция (&gt; 45 мин)</li> <li>• Онкология</li> <li>• Постельный режим (&gt; 3сут)</li> <li>• Гипсовая повязка</li> <li>• Катетер в центральной вене</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;74 лет</li> <li>• Анамнез ВТЭО</li> <li>• Семейный анамнез ВТЭО</li> <li>• Мутация фактора V Лейден</li> <li>• Мутация в гене протромбина</li> <li>• Волчаночный антикоагулянт</li> <li>• Антитела к кардиолипину</li> <li>• Повышение уровня гомоцистеина в плазме</li> <li>• Гепарининдуцированная тромбоцитопения</li> <li>• Другие тромбофилии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инсульт (&lt;1 мес. назад)</li> <li>• Замена крупного сустава</li> <li>• Перелом бедра, костей таза, голени,</li> <li>• Травма спинного мозга (&lt; 1 мес. назад)</li> </ul>

# Степени риска по шкале Каприни

Antithrombotic Therapy for VTE Disease:  
CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016

<b>Очень низкий</b>	<b>- 0 баллов</b>
<b>Низкий</b>	<b>- 1-2 балла</b>
<b>Умеренный</b>	<b>- 3-4 балла</b>
<b>Высокий</b>	<b>&gt; 5 баллов</b>

# Факторы, влияющие на принятие решения «Как долго проводить антикоагулянтную терапию»? у пациентов с ВТЭ



## 1. Risk factors for recurrent VTE

(a)....., (b)....., (c) .....

## 2. Risk factors for bleeding

(a)....., (b)....., (c) .....

## 3. Patient preference

“Warfarin hate factor” or

“DOAC dislike factor”

VTE = venous thromboembolism; DOAC = direct oral anticoagulant

# Фазы антикоагулянтной терапии после первого эпизода ВТЭ (АССР 2012, 2016)



У пациентов, получающих терапию неопределенно долго, показано регулярно оценивать необходимость продолжения лечения (например, ежегодно)

## Рекомендуемая длительность антикоагулянтной терапии (АССР 2016)

проксимальный ТГВ или ТЭЛА, спровоцированные хирургическим фактором

3

проксимальный ТГВ или ТЭЛА, спровоцированные транзиторным нехирургическим фактором

3

>3

*дистальный* ТГВ, вызванным хирургическим или транзиторным нехирургическим фактором риска

3

неспровоцированные ТЭЛА, ТГВ (дистальный и проксимальный)

min

3

- первый эпизод неспровоцированного тромбоза, риск кровотечения: низкий и средний / высокий
- второй эпизод неспровоцированного тромбоза, риск кровотечения: низкий и средний / высокий

$\infty$  / 3

$\infty$  / 3

ТГВ и ТЭЛА у пациентов с активным раком («рак-ассоциированный тромбоз»)

$\infty$

**3** – длительная терапия – 3 мес.

> **3** – продленная – определена конкретная длительность терапии >3 мес. (напр. 6, 12, 24 мес.)

>  $\infty$  – неопределенно долгая – не определена дата прекращения терапии

# Риск рецидива ВТЭ (Nicolaides, 2016)

Высокий (> 20% рецидивов за 2 года)	Умеренный (5 – 20% -за 2 г)-	Низкий (< 5% - за 2 г.)
Неспровоцированные ≥2-х ВТЭ	Неспровоцированный ТГВ	Клинически спровоцированный тромбоз(операция, травма, постельный режим, иммобилизация, беременность, эстрогены)
Илефemorальный тромбоз Жизнеугрожающая ТЭЛА	Мужской пол	
«Опасная тромбофилия»	Ожирение	
Активный рак Воспалительное заболевание кишечника		
Остаточная обструкция по УЗДС >40%		

**Повышенный уровень D-димера  
через 1 – 3 мес после завершения  
терапии**



# Показания для обследования на тромбофилии при ВТЭ

- ВТЭ у лиц до 50 лет (особенно – при неспровоцированных тромбозах)
- ВТЭ при приеме оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии или беременности
- Рецидивирующие ВТЭ

**Уровень доказательности 1С**

# Направление на генетический анализ:

- Осознанное представление о больном, дальнейшие цели и задачи лечения и профилактики
- **НЕ** требуется скрининг в общей популяции, у детей и подростков без клинических симптомов, как **РУТИННЫЙ ТЕСТ** при планировании беременности, назначении ОК и ГЗТ, в пренатальной диагностике

# Скрининг на тромбофилию не показан:

- При однократном эпизоде спровоцированного ВТЭ
- После эпизода неспровоцированного ВТЭ, если есть другие основания для продления антитромботической терапии (негативные результаты тестирования - недостаточное основание для прекращения лечения)
- Бессимптомным членам семьи пациентов с ВТЭ или наследственной тромбофилией (должны получать профилактику в ситуациях тромботического риска в любом случае)

# Тестирование может быть полезным:

- При планировании приема комбинированных оральных контрацептивов или беременности асимптомной женщиной с отягощенным семейным анамнезом по ВТЭ или при установлении ТФ у родственников 1-й линии родства (если это может влиять на выбор лечебной тактики)
- Но следует помнить, что отягощенный семейный анамнез – это уже повышенный риск, даже если ТФ не найдены!

**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  $\beta_2$ -гликопротеин I (анти- $\beta_2$ -гп I)

АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям

# История изучения антифосфолипидных антител

- 1906 г. - A. Wassermann с соавт. разрабатывают лабораторный метод диагностики сифилиса
- K. Landsteiner с соавт. усовершенствуют реакцию Вассермана, выделяют «сифилитический антиген» из тканей человека и др. млекопитающих
- 1952 г. - C.L.Conley и R.C.Hartmann описывают **циркулирующий антикоагулянт** в плазме больных **СКВ с ложно-положительной РВ** (фактор, ингибирующий *in vitro* реакцию свертывания крови)
- 1983 г. - E.N.Harris с соавт. - разрабатывают твердофазный **радиоиммунный метод** для определения антител к кардиолипину
- 1984-1985 гг. - разрабатывают твердофазный **иммуноферментный метод** для определения антител к кардиолипину

# Эпидемиология

- Частота обнаружения различных аФЛ: антител к кардиолипину (аКЛ) и волчаночного антикоагулянта (ВА) – в крови здоровых людей варьирует от 0 до 14% (в среднем 1-5%; в высокой концентрации — менее чем у 0,2%) и увеличивается у лиц пожилого возраста, особенно с хроническими заболеваниями
- чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1)
- Обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет)

*(Антиф осф олипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) Т.М. Решетняк)*



# Кофакторный белок - протромбин

Антитела к протромбину, подавляющие фосфолипид-зависимые коагуляционные реакции, называются **волчаночным антикоагулянтом**.

Открыт в 1991 году.

Маркер низкого риска повторных тромбозов

- Увеличение АЧТВ
- Повышение времени свертывания при добавлении каолина и фосфолипидов
- Повышение рептилазного времени свертывания



# Фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови



## Dilute Russell's Viper Venom Time (dRVVT)

□ dRVVT : Для скрининга и подтверждения ВА

- Показатель зависимости ВА от содержания фосфолипидов
- Достижение максимальной чувствительности для ВА

### □ **dRVVT основаны на:**

- РЕАГЕНТ ДЛЯ СКРИНИНГА: СОДЕРЖИТ ЛИМИТИРОВАННУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ ФЛ В ЯДЕ РАССЕЛА (Russell's Viper Venom)
- РЕАГЕНТ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ: СОДЕРЖИТ ДОБАВОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ФЛ В РАЗВЕДЕНИИ С ЯДОМ, ЧТОБЫ ПОДТВЕРДИТЬ НАЛИЧИЕ ФОСФОЛИПИД-ЗАВИСИМОГО ВА

## Принцип определения dRVVT для ВА

- Яд гадюки Рассела непосредственно активирует фактор V и X в присутствии фосфолипидов и ионов кальция, минуя фактор VII внешнего пути и контактного и воздействие факторов антигемофилических на внутренний путь
- В нормальной плазме в отсутствии ВА, факторы V и X прямо активируется ядом гадюки Рассела, который в присутствии фосфолипидов и ионов кальция приводит к образованию тромба

# АФС – заболевание с «неправильным» именем

1990

- Антифосфолипидные антитела вырабатываются НЕ к фосфолипидам, а к белкам, связанных с отрицательно заряженными фосфолипидами
- Волчаночные антикоагулянты – являются прокоагулянтами
- Критерии диагноза приняты в 1999г (Sapporo) и 2006г.(Sydney)

# Проявления АФС носят системный характер:

- Фосфолипиды являются универсальным компонентом клеточных мембран и митохондрий, принимают участие в формировании цитолеммы тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудов, нейронов, трофобластов и других клеток.
- Входят в состав протеазных комплексов плазменного звена гемостаза.

# Антитела к фосфолипидам

Гетерогенная популяция антител, принадлежащая к различным изотипам (Ig G, Ig A, Ig M) и реагирующая с фосфолипидами различной химической и конформационной специфичности:

- **отрицательно заряженными**

- кардиолипин ( КЛ)

- фосфатидилсерин ( ФС)

- фосфатидилинозитол ( ФИ)

- фосфатидная кислота ( ФК)

- **нейтральными**

- фосфатидилхолин ( ФХ)

- фосфатидилэтаноламин ( ФЭ)

Результат - нарушение функции или анатомической целостности клеточных мембран, что приводит к потере эндотелием атромбогенных свойств, нарушению его рецепторной функции, цитопении, изменению электрогенеза нейронов и т. д.

**IgG** возрастание его титра повышает риск осложнений и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе

**IgM, IgA** не имеют прогностического значения

Особенностью антифосфолипидных антител является их способность реагировать не только непосредственно с фосфолипидами, но и с **комплексом фосфолипид - кофакторный белок**

## Наиболее важные кофакторные белки

- В2 - гликопротеин 1
- Протромбин
- Протеин С и протеин S

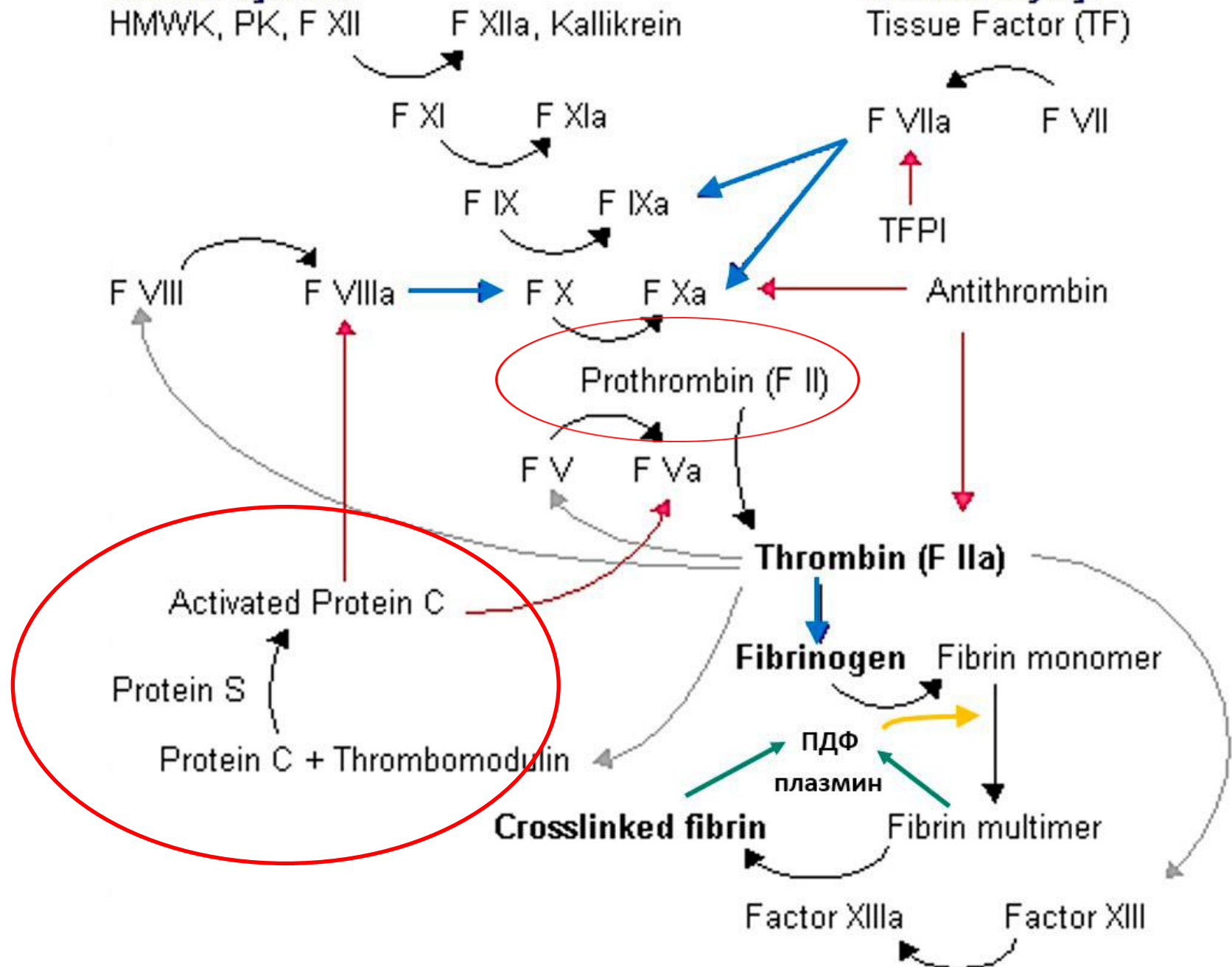
**Contact system:**

HMWK, PK, F XII

F XIIa, Kallikrein

**Cellular injury:**

Tissue Factor (TF)



Prothrombin (F II)

Thrombin (F IIa)

Fibrinogen

Fibrin monomer

пдФ  
плазмин

Fibrin multimer

Crosslinked fibrin

Factor XIIIa

Factor XIII

Activated Protein C

Protein S

Protein C + Thrombomodulin

# Протеин С и протеин S

- Кофакторные белки для некоторых АФЛ
- Это естественные антикоагулянты, которые инактивируют V и VIII факторы свертывания крови
- Выработка к ним антител вызывает гиперкоагуляционное состояние

# Механизмы действия антифосфолипидных антител

## ПРОКОАГУЛЯНТНЫЙ ЭФФЕКТ:

Антитела к В2 - гликопротеину 1 или к комплексу фосфолипид - В2 гликопротеин 1

- Ингибирование активации протеина С
- Активация пути тканевого фактора
- Ингибирование антитромбина III
- Ингибирование антикоагулянтных свойств В2 - гликопротеина 1
- Активация эндотелиальных клеток, увеличение экспрессии ими молекул адгезии
- Усиление активации и агрегации тромбоцитов
- Активация и дегрануляция нейтрофилов
- Усиление связывания протромбина с мембраной
- Стимуляция синтеза фактора Виллебранда
- Стимуляция моноцитов с выделением ими потенциального прокоагулянтного активатора
- Подавление синтеза простациклина

## АНТИКОАГУЛЯНТНЫЙ ЭФФЕКТ:

Выработка волчаночного антикоагулянта - антител к протромбину

- Ингибирование перехода протромбина в тромбин
- Ингибирование перехода фибриногена в фибрин
- Ингибирование активации X фактора



# Значение антител к фосфолипидам

- Выделение АФС позволили выделить больных, ранее наблюдавшихся с диагнозом тромботическая болезнь
- Серологический маркер и критерий АФС
- Фактор риска и патогенетический медиатор тромбоза
- Фактор риска потери беременности
- Фактор риска и патогенетический медиатор атеротромбоза

# Заболевания, при которых описан АФС

## Системные аутоиммунные заболевания:

СКВ, РА, СС, перв. СШ, дермато- и полимиозит, васкулиты (УП, МПА, ГКА, болезнь Бехчета, рецидивирующий полихондрит, лейкокластический васкулит

Инфекции: вирусные (ВИЧ, мононуклеоз, краснуха, гепатит А, В, С, свинка), бактериальные (сифилис, болезнь Лайма, туберкулез, лепра, инфекционный эндокардит, ревматическая лихорадка, Klebsiella), протозойные (малярия, токсоплазмоз).

## Злокачественные новообразования:

солидные опухоли (легких, кишки, шейки матки, простаты, печени, почки, тимуса, пищевода, верхней челюсти, яичника, груди), гематологические (миелоидные и лимфоидные лейкозы, ИТ, МФ), ЛПЗ

(ЛХ, НХЛ, кожная Т-клеточные лимфомы), парапротеинемии (моноклональные гаммапатии, МВ, ММ).

## Незлокачественные гематологические

заболевания: ИТП, СКА, пернициозная анемия.

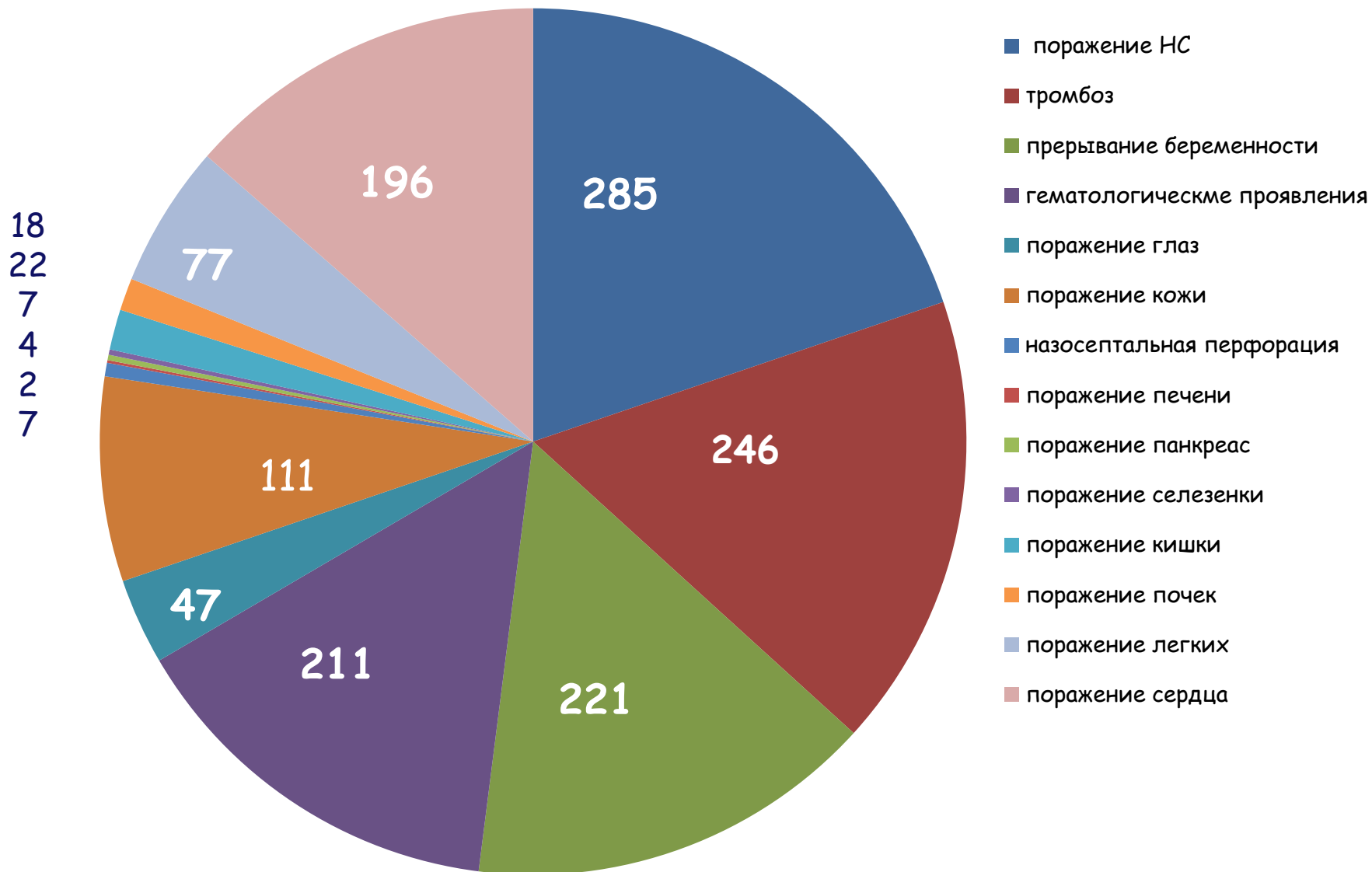
Лекарственные: прокаинамид, фенотиазины, этосуксимид, хлортиазид, хинин, оральные контрацептивы, анти-TNFα терапия.

Другие состояния: СД, аутоиммунный тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника, диализ, синдром Кляйнфельтера, синдром Элерса-Данло.

# Основные клинические проявления АФС

Артериальная окклюзия	Гангрена конечностей, 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 аборты 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

# Клиническая манифестация 1454 больных с АФС



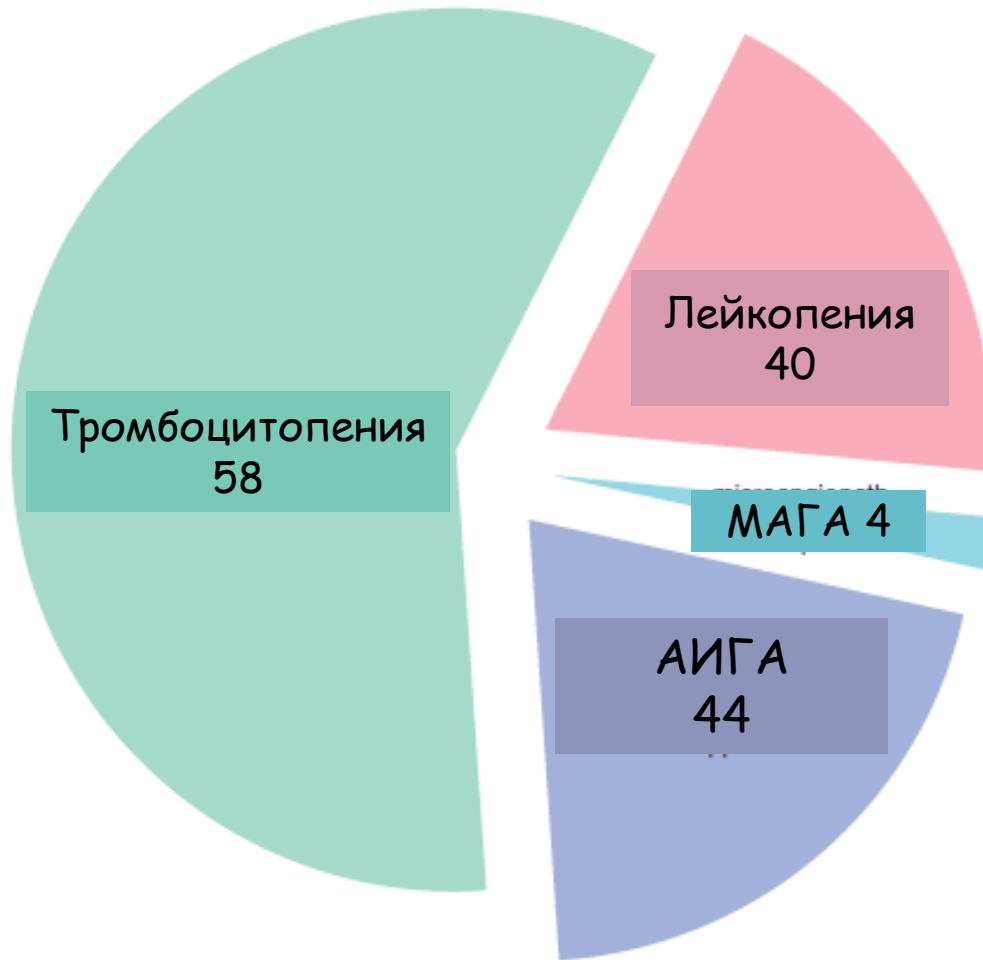
# Ассоциации между местом тромбоза и

Локализация тромбоза	Ассоциированное гиперкоагуляционное состояние
Илеофemorальный тромбоз	<ul style="list-style-type: none"><li>• Дефицит протеина C, S, ATIII</li><li>• Фактор V Leiden</li><li>• G20210A мутация в гене протромбина</li><li>• <b>Антифосфолипидные антитела</b></li><li>• Гомоцистеин</li><li>• Опухоли</li><li>• Беременность</li></ul>
Мигрирующие тромбофлебиты	Опухоли
Портальная и печеночная вена	<ul style="list-style-type: none"><li>• Опухоли</li><li>• <b>Антифосфолипидные антитела</b></li><li>• Миелопролиферативные заболевания</li><li>• ПНГ</li><li>• Дефицит протеина C, S, ATIII</li></ul>
Церебральный венозный тромбоз	<ul style="list-style-type: none"><li>• Фактор V Leiden</li><li>• G20210A мутация в гене протромбина</li><li>• Оральные контрацептивы</li></ul>
Тромбоз ретинальных вен	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Антифосфолипидные антитела</b></li></ul>



Частота неврологической манифестации АФС

# Вовлечение системы крови в АФС



# Клиническая манифестация поражения сердца при АФС более чем 1000 больных





## Поражения почек

- Почечная тромботическая микроангиопатия
- Инфаркт почки

## Поражение легких

- Тромботическая легочная гипертензия
- Рецидивирующие венозные эмболии
- Местный тромбоз легочных сосудов
- Легочный капиллярит, альвеолярные геморрагии

# Критерии диагностики

## Клинические признаки:

- Венозные тромбозы
- Артериальные тромбозы
- Повторные выкидыши
- Тромбоцитопения

## Лабораторные признаки

- IgG aКЛ в умеренном/высоком титре
- IgM aКЛ в умеренном/высоком титре
- Положительный тест на ВА

# Диагностические критерии АФС

## 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) 1 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) 1 или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или
- в) 3 или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 недель гестации (*исключение - анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения*)

# Показания к определению аФЛ

- Рецидивирующие тромбозы в молодом возрасте (до 45 лет)
- Необычная локализация тромбоза в молодом возрасте
- Необъяснимый неонатальный тромбоз
- Наличие родственников с тромбозом в молодом возрасте
- Необъяснимое удлинение АЧТВ
- Рецидивирующие спонтанные аборты
- Идиопатическая тромбоцитопения
- Системная красная волчанка
- Системные васкулиты

# Диагностические критерии АФС

## Лабораторные критерии

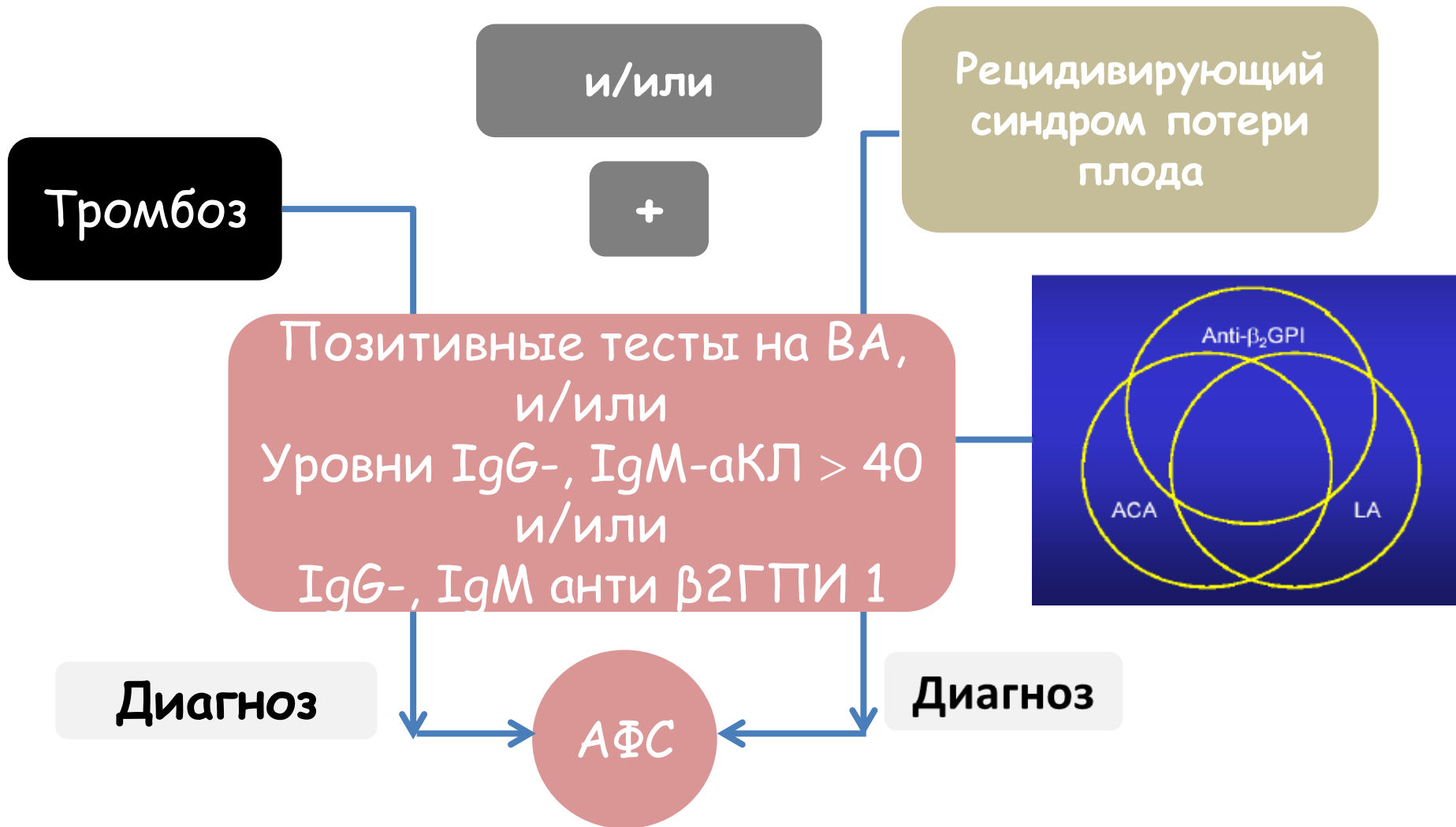
- Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед., с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.
- Антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину IgG и/или IgM изотипа, выявляемые в сыворотке в средних или высоких 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)

# Диагностические критерии

## Лабораторные критерии

- а) Удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых 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 фосфолипидзависимые тесты свертывания крови)

# Диагностические критерии АФС



# Основные препараты, применяемые для лечения АФС

- Антикоагулянты: варфарин, фпиксабан, ривароксабан, дабигатран
- Антиагреганты: аспирин, клопидогрель
- Иммуномодуляторы: ритуксимаб, экулизумаб, статины, сиролимус



## Antithrombotic Therapy in Antiphospholipid Syndrome

### Anticoagulant Drugs

Inhibits clotting factors II, VII, IX, X and regulatory proteins C and S

Warfarin

Directly inhibits free or clot-bound factor Xa

Apixaban

Directly inhibits free or bound factor Xa (prothrombinase complex)

Rivaroxaban

Directly inhibits thrombin (factor IIa)

Dabigatran

### Anti-platelet Drugs

Aspirin

Inhibits both COX1 and COX2, which produce inflammatory PGs

Clopidogrel

Inhibits the ADP receptor on platelet membranes

### Immunomodulatory Drugs

Rituximab

Binds to the widely expressed CD20 protein on the B cell surface

Eculizumab

Inhibits the cleavage of C5 to C5a and C5b

HCQ

Inhibits TLR9 and reduces inflammatory processes

Statins

Blocks cholesterol synthesis by inhibiting HMG-CoA reductase

Sirolimus

Blocks B and T cell activation by inhibiting mTOR

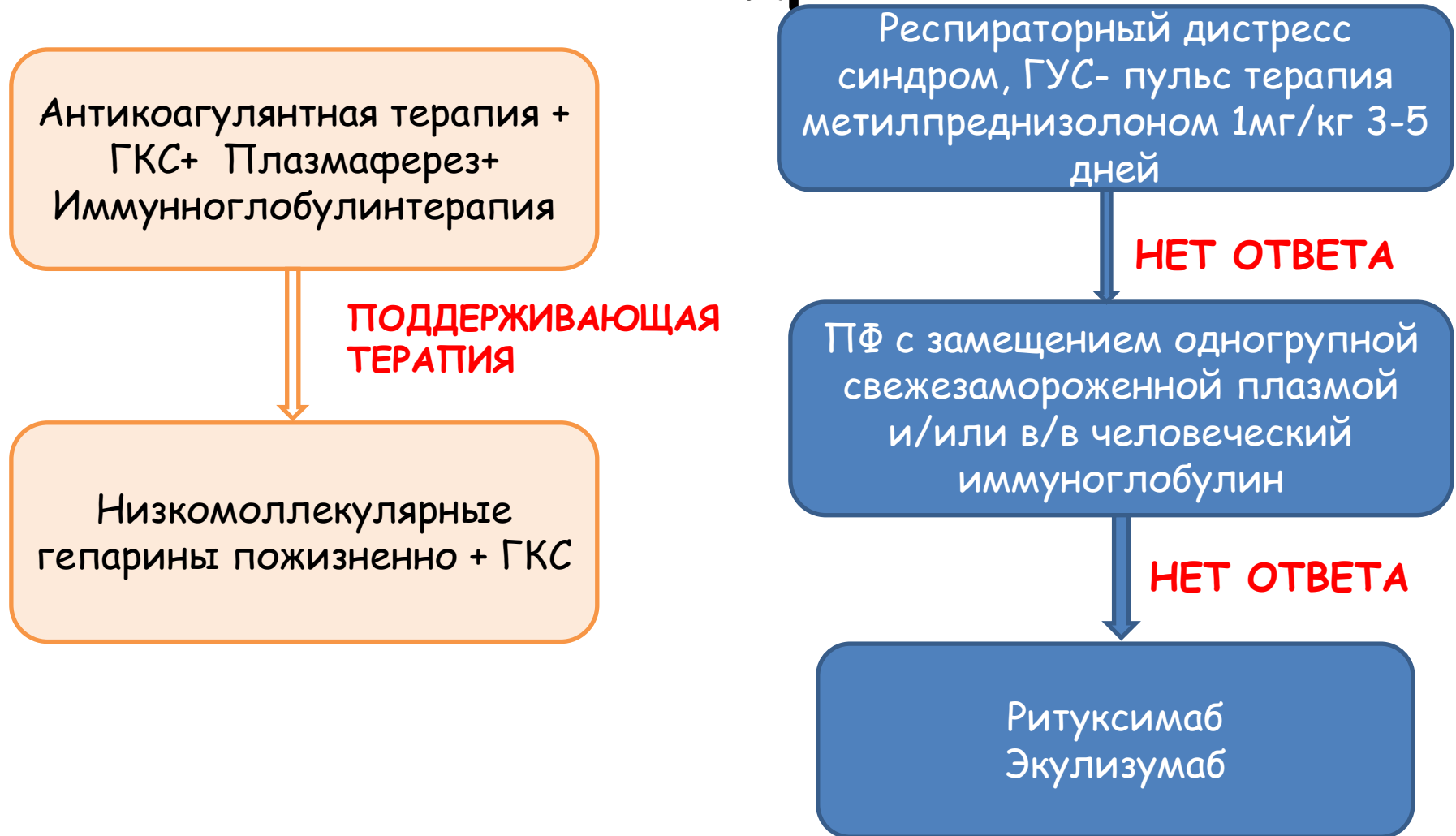
# Предварительные классификационные критерии катастрофического АФС

1. Поражение не менее 3 органов, систем и/или тканей\*
2. Одномоментное развитие клинико-лабораторных нарушений в течение менее 1 недели
3. Гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов по крайней мере в одном органе/ткани\*\*
4. Лабораторное подтверждение АФС, основанное на обнаружении аФЛ (ВА, и/или аКЛ, и/или аβ<sub>2</sub>-ГП-I)\*\*\*

Определенный катастрофический АФС — наличие у больного всех 4 критериев

Вероятный катастрофический АФС — все 4 критерия, но поражение только 2 органов, систем и/или тканей — все 4 критерия, но при отсутствии лабораторного подтверждения наличия аФЛ по крайней мере через 6 недель после получения положительных результатов первого исследования (вследствие ранней гибели пациентов, которым ранее не проводилось определение аФЛ) — 1, 2 и 4 критерия — 1, 3 и 4 критерия в сочетании с развитием третьего тромбоза за период более 1 недели, но менее 1 месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию

# Клинические рекомендации при катастрофическом антифосфолипидном синдроме



# Профиль риска аФЛ для последующих тромбозов (1В)

## Высокий риск

Позитивность по волчаночному антикоагулянту (ВА)

Позитивность трёх типов антифосфолипидных антител (ВА + антител к кардиолипину (аКЛ) + анти- $\beta 2$ - гликопротеина1 антитела (а- $\beta 2$ -ГП1))

Изолированная постоянная позитивность по аКЛ в высоких и средних уровнях \*

## Низкий риск

Изолированное периодически повышение каждого из аФЛ в средних и низких уровнях

\* Исследовано только для системной красной волчанки (СКВ)

# Первичная тромбопрофилактика у больных с аФЛ

Группы больных	Первичная профилактика
С СКВ и ВА и/или постоянно позитивными аКЛ	Гидроксихлорохин и низкие дозы аспирина
С акушерским АФС	Гидроксихлорохин Низкие дозы аспирина или при учёте риска тромбоза – без терапии
Носители аФЛ без АФС	Без терапии или низкие дозы аспирина + гидроксихлорохин при высоком риске тромбоза
Все больные с аФЛ	Строгий контроль факторов риска тромбоза
Ситуации, связанные с высоким риском тромбоза (хирургия, послеродовой период, иммобилизация)	Адекватная тромбопрофилактика

аФЛ – антифосфолипидные антитела; ВА – волчаночный антикоагулянт

Ruiz-Irastorza G. et al. Lancet. 2010;376:1498, в модификации

# Рекомендации по вторичной тромбопрофилактике у больных с аФЛ и тромбозом

Группы больных	Вторичная профилактика
С определённым АФС и 1 эпизодом венозного тромбоза*	Длительная гипокоагуляция с целевым МНО 2,0- 3,0
С определённым АФС и артериальным тромбозом*	Длительная гипокоагуляция с целевым МНО 3,0 -3,5 или в комбинация с антитромбоцитарными препаратами
С определённым АФС и рецидивирующими тромбозами несмотря на терапию варфарином с целевым МНО 2,0-3,0	Длительная гипокоагуляция с целевым МНО 3,0 -3,5 или в комбинация с антитромбоцитарными препаратами
С венозными тромбозами и одним из аФЛ или с аФЛ в низком уровне	Гипокоагуляция до 6 месяцев с целевым МНО от 2,0-3,0
С артериальным тромбозом и одним из аФЛ или с аФЛ в низком уровне	Низкие дозы аспирина или другие антитромбоцитарные препараты

# Прогноз

- При отсутствии антикоагулянтной терапии частота рецидивирования тромбозов при АФС достигает 55%
- На фоне антикоагулянтной терапии риск повторных тромбозов весьма высок (9 на 100 пациентов в год)
- 15-летняя выживаемость у пациентов с СКВ и АФС составила 65%, а у пациентов с СКВ без АФС — 90% ( $p=0,03$ )
- У пациентов с АФС наблюдается существенное нарастание послеоперационной летальности (20%) при операциях на клапанах сердца (У. Verkm и соавт.)
- Из 136 пациентов с катастрофическим АФС, непосредственная летальность составила 46%. Примечательно, что у 36% выживших пациентов наблюдались повторные тромботические эпизоды (несмотря на антикоагулянтную терапию). (D. Erkan и соавт)

# Дифференциальный диагноз АФС

## **Системные васкулиты**

- Узелковый полиартериит
- Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера-Винивартера),
- Геморрагический васкулит ,
- Височный артериит (болезнь Хортона)
- Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу)
- МАП: ТТП (болезнь Мошковица), гемолитико-уремический синдром
- Кожный васкулит

## **Ревматические заболевания**

- Острая ревматическая лихорадка      Формирование пороков сердца, тромбозы сосудов различной локализации (чаще ЦНС и конечностей) по механизму кардиогенной тромбоэмболии
- СКВ
- Склеродермия

## **Тромбофилии**

- Наследственные
- ДВС-синдром      Тромбоэмболические осложнения, тромбоцитопения, кожные язвы

## **Инфекционные заболевания**

- Туберкулез, вирусные гепатиты и др.



# Причины тромботических осложнений

- Тромбофилии - врожденные и приобретенные
- ХМТТЗ
- АФЛС
- ПНГ
  
- Требуют неотложной диагностики и адекватного лечения



