

Некритериальный антифосфолипидный синдром

Екатерина Юрьевна Печёрина

Лаборатории ЦИР

Центр иммунологии и репродукции

Антифосфолипидный синдром

- Антифосфолипидный синдром - это состояние, при котором иммунная система ошибочно вырабатывает антитела, которые атакуют ткани организма, проявляется тромбозами и акушерскими осложнениями.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Первичный и вторичный АФС

- Антифосфолипидный синдром может быть как самостоятельной патологией – первичный АФС, так и осложнением других аутоиммунных заболеваний (например, системной красной волчанки, системного склероза, синдрома Шегрена и других) – вторичный АФС. Сервера и соавторы обнаружили, что из исследованных пациентов с антифосфолипидным синдромом у 53,1% был «первичный АФС», у 36,2% – системная красная волчанка, у 5,0% – волчаночноподобный синдром, у 2,2% – первичный синдром Шегрена, у 1,8% – ревматоидный артрит, у 0,7% – системная склеродермия, у 0,7% – системный васкулит и 0,5% имели дерматомиозит.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

- Основой АФС является циркуляция антифофолипидных антител (АФА), которые выявляются у 1–5% здоровых женщин репродуктивного возраста ^[5]. 10–29% женщин с плохими акушерскими исходами являются носителями АФА ^[6].

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Акушерский АФС - oAPS

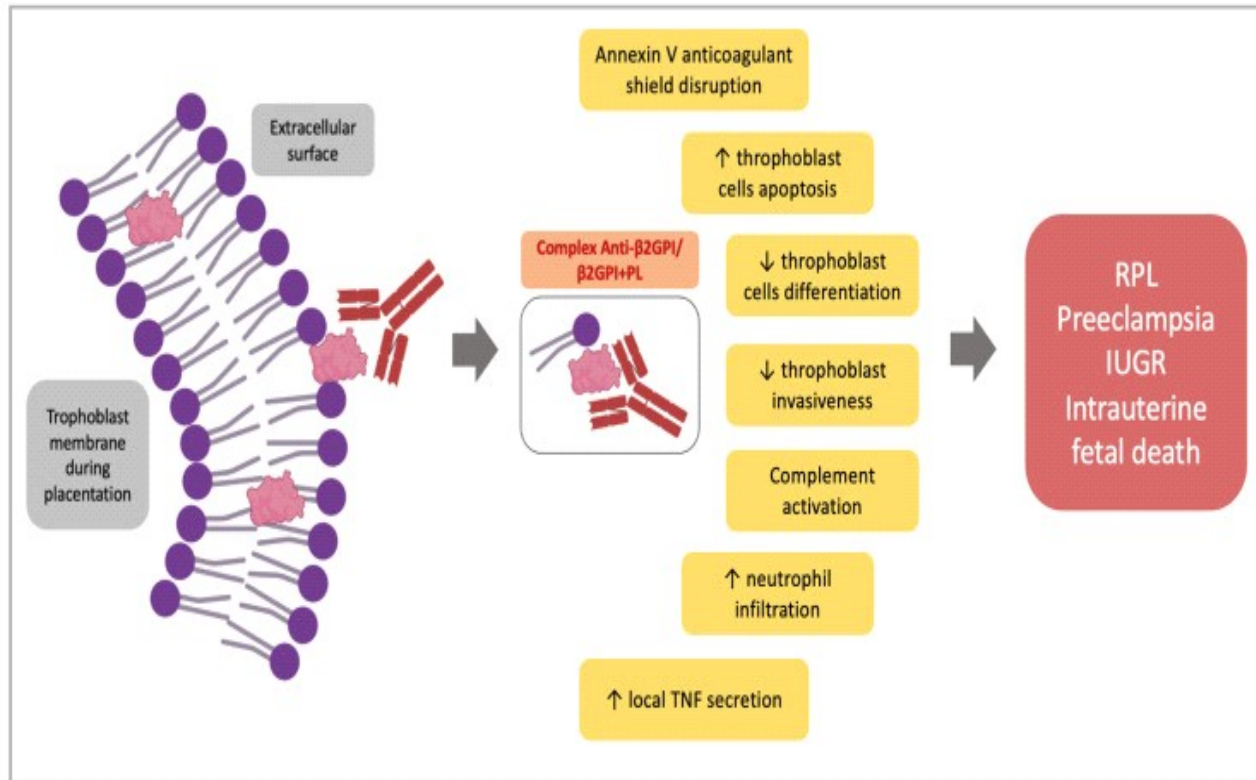
- Раньше считалось, что клиническим проявлением антифосфолипидного синдрома являются в основном тромбозы и сопутствующее невынашивание беременности на разных сроках. Однако в настоящее время принято отдельно выделять акушерский антифосфолипидный синдром, который имеет не только свою клиническую картину, но и особенности развития и диагностики. Обычно он не сопровождается тромбозами (хотя риск их развития повышается), а проявляется только в акушерской патологии.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

- Несмотря на то, что синдром первоначально был описан как единое заболевание, различие между акушерским и сосудистым АФС четко установлено в течение последних 10 лет на основании следующих наблюдений:
- в плацентах женщин с антифосфолипидными антителами редко наблюдаются признаки внутрисосудистых или межворсинчатых тромбов;
- антитела IgG от чистых пациентов с акушерским АФС по-разному влияют на трофобласты человека;
- несмотря на в целом сходные антитела и биохимические профили, пациенты с тромбозами в анамнезе имеют гораздо более высокий риск повторных тромботических событий, чем пациенты, у которых были только осложнения беременности ^[8].

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Действие АФА



Подробнее читайте в **ЦИРопедии** <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

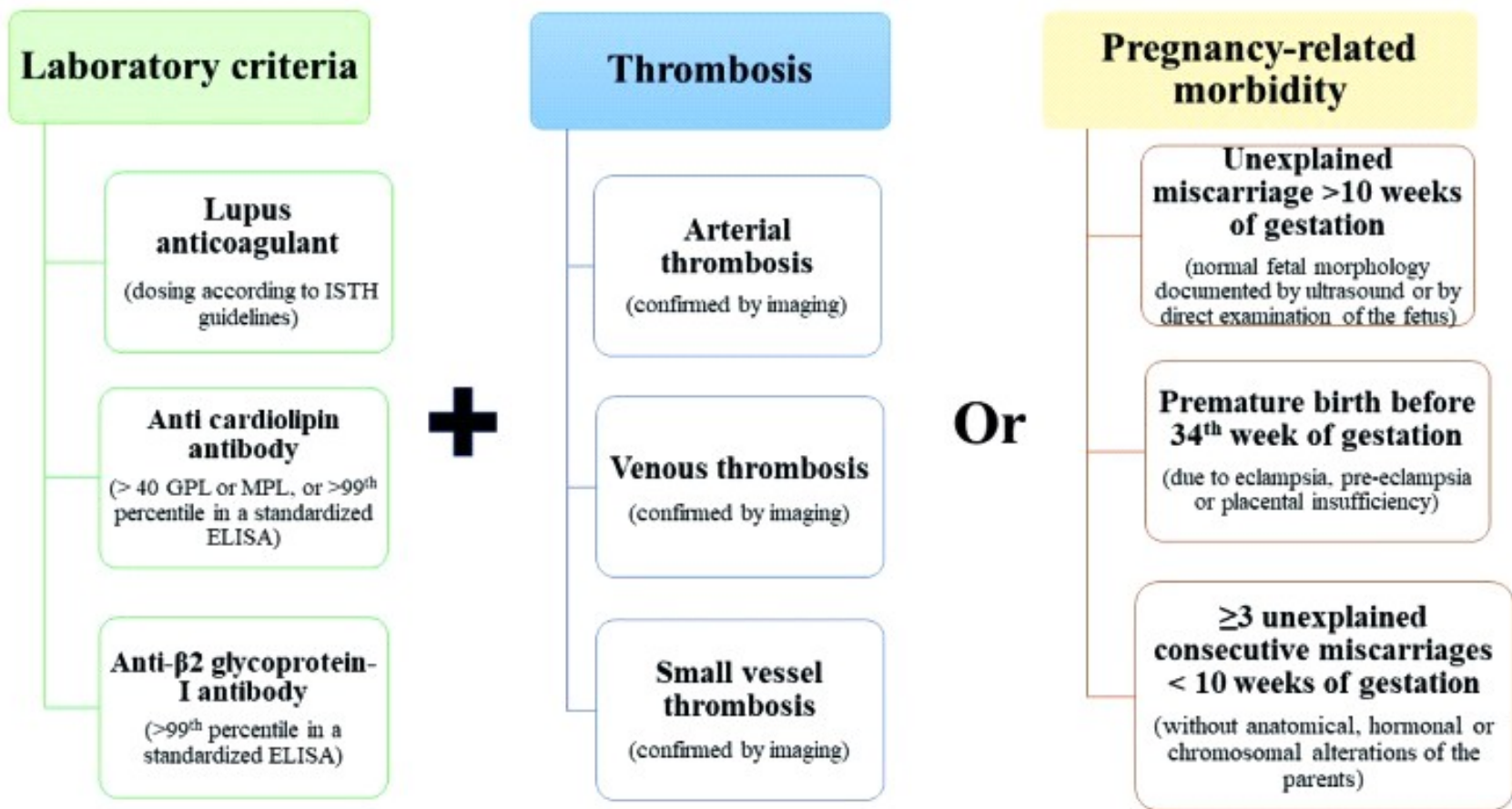
Гены

- **Гаплотипы, предрасполагающие к развитию аутоиммунных заболеваний**
 - DR7-DQ2.2. – самый древний гаплотип, который есть у человечества. Является сильным вариантом, который предрасполагает к антифосфолипидному синдрому.
 - DR7-DQ9, DR3-DQ2.5, DR4-DQ7.3, DR4-DQ8.1, DR4-DQ4.3. Из них DR3 и DR4 – сильные факторы, которые предрасполагают к аутоиммунным заболеваниям, к сахарному диабету первого типа.
 - DR4 – повышает риск развития ревматоидного артрита.
 - Очень многие гены и гаплотипы здесь связаны с непереносимостью злаков, чувствительностью к глютену. Непереносимость злаков практически всегда присутствует в сильном гаплотипе по риску аутоиммунных нарушений. Так и здесь: и DQ2.5, и DQ2.2, и DQ9, и DQ8 – это аллели, которые предрасполагают к непереносимости злаков.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Классические критерии антифосфолипидного синдрома

- Постановка диагноза антифосфолипидный синдром основана на сочетании определенных клинических и лабораторных признаков, впервые сформулированных в 1998 году в Саппоро и пересмотренных в 2006 году в Сиднее ^[20].



ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Лабораторные критерии АФС

- Классическими лабораторными критериями АФС являются: обнаружение волчаночного антикоагулянта (LA), антикардиолипиновых антител IgG/IgM (aCL) с титрами >40 GPL или MPL или >99-го перцентиля или антител IgG/IgM против β 2-гликопротеина-1 (a β 2GPI) с титрами > 40 AU или >99-го перцентиля. Для постановки диагноза классического АФС положительный результат хотя бы по одному из упомянутых параметров должен быть обнаружен не менее двух раз с интервалом в 12 недель

Классификация по лабораторным критериям

- I. Присутствует более одного лабораторного критерия (любая комбинация).
- IIa. присутствует только LA
- IIб. Антитела aCL присутствуют отдельно
- IIв. Антитела против гликопротеина 1- β 2 присутствуют отдельно

Клинические критерии АФС

- Клиническими факторами постановки диагноза сосудистого антифосфолипидного синдрома являются:
 - Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра, в любой ткани или органе;
 - Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием, или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов;
 - Морфологическое подтверждение должно быть представлено изменениями сосудистой стенки без наличия значительного воспаления.

Клинические критерии АФС

- При акушерском антифосфолипидном синдроме клиническими признаками для постановки диагноза являются:
 - Три и более потери беременности на ранних сроках подряд без иных причин;
 - Одна потеря беременности на сроке более 10 недель;
 - Одни или более преждевременных родов на сроке до 34 недель в связи с преэклампсией или плацентарной недостаточностью.

Европейский регистр акушерского антифосфолипидного синдрома (EUROAPS)

- привычные выкидыши (38,6%)
- за которыми следовали потеря плода (25,3%)
- недоношенность (28,5%)
- мертворождение (23%)
- преэклампсия с ранним началом наблюдалась в 18,1%;
- с поздним присутствовала у 4,6% ^[22].

Акушерский АФС может проявляться различными симптомами на любом сроке беременности

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria

Антифосфолипидный синдром может быть диагностирован при наличии как минимум 3 баллов на основании клинических критериев и как минимум 3 баллов на основании лабораторных критериев.

Критерии включения

По крайней мере один клинический критерий (приведены ниже, разделы 1-6)

+ положительный тест на антифосфолипидные антитела (в течении 3-х лет от возникновения клинических критериев):

- волчаночный антикоагулянт
- АТ к кардиолипину (средний или высокий титр)
- АТ к β 2-гликопротеину (IgG или IgM)

Если критерии включения отсутствуют, диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС) исключается. Если есть критерии включения, применяются дополнительные критерии (представлены ниже).

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Клинические критерии

Баллы

1. Поражение крупных сосудов: венозная тромбоземболия (ВТЭ)

Есть высокий риск ВТЭ (см. приложение 2)

1

Нет высокого риска ВТЭ (см. приложение 2)

3

2. Поражение крупных сосудов: артериальный тромбоз

Артериальный тромбоз при наличии высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (см. приложение 2)

2

Артериальный тромбоз при отсутствии высокого риска ССЗ (см. приложение 2)

4

3. Микрососудистые поражения

Предполагаемые признаки (один или более):

2

- livedo racemosa (при объективном исследовании)

- ливедоидная васкулопатия (при объективном исследовании)

- острая/хроническая АФС-нефропатия (по данным объективного или лабораторного исследования)

- легочное кровотечение (симптомы или рентгенологическое исследование)

Доказанные признаки (один или более):

- ливедоидная васкулопатия (гистология)

- острая/хроническая АФС-нефропатия (гистология)

- легочное кровотечение (БАЛ или гистология)

- поражение миокарда (визуализирующие методы исследования или гистология)

- кровоизлияние в надпочечники (визуализирующие методы исследования или гистология)

4. Акушерская патология

>3 последовательных префетальных (<10 нед.) и/или ранних выкидышей/внутриутробных смертей (10 нед. 0 дн. - 15 нед. 6 дн.)

1

Гибель плода (16 нед. 0 дн. - 33 нед. 6 дн.) при отсутствии тяжелой преэклампсии или тяжелой плацентарной недостаточности

1

Тяжелая преэклампсия (<34 нед.) или тяжелая плацентарная недостаточность (<34 нед.) с гибелью плода или без нее

3

Тяжелая преэклампсия (<34 нед.) и тяжелая плацентарная недостаточность (<34 нед.) с гибелью плода или без нее

4

5. Поражение клапанов сердца

Утолщение створок

2

Вегетация

4

6. Гематологические проявления

Тромбоцитопения ($20-130 \times 10^9 / \text{л}$)

2

Акушерская патология

Префетальная смерть (выкидыш эмбриона): никак иначе не объяснимое самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш) на сроке до 10 нед. 0 дн. беременности.

Гибель плода: никак иначе не объяснимое самопроизвольное прерывание беременности на сроке от 10 нед. 0 дн. до 15 нед. 6 дн. (ранняя внутриутробная смерть) или от 16 нед. 0 дн. до 34 нед. 0 дн.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Тяжёлая преэклампсия:

Преэклампсия определяется как повышение систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. в 2 измерениях с интервалом не менее 4 часов после 20 недель беременности у ранее нормотензивной пациентки или пациентки с хронической гипертензией* и появление одного из признаков: а) протеинурия $\geq 0,3$ мг/мг (30 мг/ммоль) в случайном образце мочи или б) уровень белка $\geq 2+$, если количественные измерения недоступны и один или несколько из следующих «серьезных признаков»:

- Значительное повышение АД: систолическое АД ≥ 160 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст. в 2 измерениях с интервалом не менее 4 часа, пока пациентка соблюдает постельный режим (антигипертензивная терапия может быть начата сразу при подтверждении тяжелой гипертензии, и в этом случае критерии серьезного повышения АД уже имеются, нет необходимости ждать 4 часа).
- Осложнения со стороны ЦНС: впервые возникшая головная боль, не поддающаяся лечению и не предполагающая альтернативных диагнозов.
- Нарушение зрения
- Отёк легких
- Нарушение функции печени: повышение печёночных ферментов более чем в два раза от верхней границы нормы или сильная постоянная боль в правом подреберье / эпигастральной области, не поддающаяся лечению и не предполагающая альтернативных диагнозов.
- Нарушение функции почек: концентрация креатинина в сыворотке $> 1,1$ мг/дл или удвоение концентрации креатинина в сыворотке при отсутствии других заболеваний почек.
- Тромбоцитопения: количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/л$.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Тяжелая плацентарная недостаточность:

Задержка внутриутробного развития плода диагностируется при расчетной массе плода менее 10-го перцентиля для гестационного возраста или при массе тела при рождении менее 10-го перцентиля для гестационного возраста при отсутствии фетально-неонатальных синдромов или генетических состояний, связанных с задержкой роста и один или несколько из следующих «серьезных признаков»:

- Отклонения от нормы в тестах наблюдения за плодом, указывающие на гипоксемию плода (например, нереактивный нестрессовый тест)
- Отклонения от нормы при доплеровском исследовании, указывающие на гипоксемию плода, например, отсутствие конечно-диастолического кровотока в пупочной артерии.
- Тяжелая задержка внутриутробного развития плода, предполагаемая по данным биометрии плода и указывающая на то, что предполагаемая масса плода или постнатальная масса тела при рождении <3-го перцентиля для гестационного возраста.
- Маловодие: индекс околоплодных вод ≤ 5 см или максимальный вертикальный карман <2 см.
- Нарушение кровообращения у матери (материнская сосудистая мальперфузия) по данным гистологии плаценты. Данный диагноз подозревается на основании тромбоза/инфаркта плаценты, неадекватного ремоделирования спиральных маточных артерий (децидуальная васкулопатия), уменьшения васкулосинцитиальных мембран, увеличения синцитиальных узлов или децидуального воспаления.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Лабораторные критерии (выявление антифосфолипидных антител).	Баллы
Требуется выявление АФЛ как минимум дважды с интервалом не менее 12 недель	
7. Волчаночный антикоагулянт	
Положительный однократно	1
Положительный постоянно	5
8. АТ к кардиолипину и/или АТ к бета-2 гликопротеину методом ИФА	
Один из тестов умеренно или высоко положительный (IgM)	1
Один из тестов умеренно положительный (IgG)	4
Один из тестов высоко положительный (IgG)	5
Оба теста высоко положительные (IgG)	7

Подробнее читайте в **ЦИРопедии** <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Некритериальные проявления АФС

Диагноз некритериального акушерского АФС считают имеющимся, если у пациентки имеется: а) сочетание некритериальные клинические проявления с международными согласованными лабораторными критериями; или б) международные согласованные клинические критерии с некритериальными лабораторными проявлениями

- два необъяснимых выкидыша (до 10-й недели беременности);
- три непоследовательных необъяснимых выкидыша (до 10-й недели беременности);
- отслойка плаценты и поздние преждевременные роды (до 34-й недели беременности);
- преэклампсия/эклампсия после 34 недель беременности (преэклампсия с поздним началом);
- преждевременные роды после 34 недель беременности (поздние преждевременные роды);
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты на поздних сроках беременности, которая может случиться на фоне какого-то события-триггера или же без него
- преждевременный разрыв плодных оболочек;
- необъяснимая рецидивирующая неудача имплантации при оплодотворении *in vitro* (неудачный перенос как минимум 3 эмбрионов хорошего «качества»).

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Невынашивание беременности

- АФС может проявляться невынашиванием беременности на ранних сроках.
Привычное невынашивание беременности на ранних сроках является наиболее частым акушерским осложнением, связанным с АФС (38,6%). Атакующая клетки трофобласта, антифосфолипидные антитела препятствуют имплантации и развитию оплодотворенной яйцеклетки.

Срок больше 10 недель

- При АФС может наблюдаться остановка развития плода на сроке 16-20 недель, когда проявляются различные аутоиммунные нарушения.
- Большинство экспертов считают, что внутриутробная гибель плода и мертворождение являются специфическими клиническими особенностями АФС.
- Ряд исследований показали увеличение риска мертворождения в 3-5 раз при повышенных уровнях антифосфолипидных антител ^[26,27].

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Преэклампсия

- Преэклампсия осложняет около 10–17% беременностей с АФС. Однако только преэклампсия с ранним началом (<34 недель беременности) относится к клиническим критериям АФС. Сходство патофизиологии преэклампсии с ранним началом и АФС подчеркивает связь этих двух синдромов. В целом, оба являются результатом дефектной инвазии трофобласта и децидуальной трансформации на ранних сроках беременности.

Задержка внутриутробного развития

- Данные показали, что у 50% беременных пациенток у которых наблюдалась преэклампсия или задержка развития плода (ЗРП) в анамнезе были обнаружены АФА.
- В другом исследовании показано, что среди женщин, родивших с тяжелой преэклампсией или плацентарной недостаточностью >10% случаев были положительными на АФА по сравнению с <2% в контрольной группе.

Преждевременные роды

- Женщины с АФС подвергаются повышенному риску преждевременных родов.

Проявления АФС вне беременности

- Мигрень
- Боли в суставах
- Повышение уровня глюкозы, вследствие аутоиммунного поражения поджелудочной железы и дефицита инсулина
- Кожные проявления (мраморная окраска кожи, сетчатое ливедо и др.), возникающие из-за различных нарушений в микроциркуляторном русле (спазм, тромбоз)
- Тромбоз поверхностных вен
- Тромбоцитопения
- Почечная микроангиопатия
- Поражение сердечного клапана
- Хорея, судороги и миелит
- Некроз костей
- Ускоренный атеросклероз.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Лабораторные некритериальные проявления

- низкий титр антикардиолипидных антител IgG/IgM (между 95-м и 99-м перцентилем)
- низкий титр антител IgG/IgM против гликопротеина I b2 (между 95-м и 99-м перцентилем)
- Иммуноглобулины класса А
- периодическое появление антител IgG/IgM к кардиолипину и/или IgG/IgM к гликопротеину I b2 и/или волчаночного антикоагулянта, обнаруженных с интервалом 6–12 недель.
- Могут присутствовать или обнаруживаться некритериальные антитела против фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидной кислоты, комплекса виментин/кардиолипид, аннексина V, протромбина, протеина S и протеина C, плазминогена, антитромбина III.

Подробнее читайте в ЦИРопедии <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Некритериальные антитела

- Антитела к фосфатидилсерину ингибировали развитие и инвазию трофобласта, снижали уровни ХГЧ и замедляли образование синцитиотрофобласта на моделях *in vitro*.
- В одном из исследований у 87 из 866 женщин с отрицательным результатом на антитела к кардиолипину был положительный результат на один из других видов АФА
- Во втором исследовании с участием 872 женщин с ПНБ 49 (3,6%) были отрицательными как на антитела к кардиолипину, так и на волчаночный антикоагулянт, но положительными антитела к фосфатидилсерину. В этом втором исследовании наличие антител к ФС имело положительную корреляцию с количеством последовательных потерь беременности.
- В одной из публикаций были проанализированы осложнения как у пациенток с классическим акушерским АФС так и у пациенток при низком титре или некритериальных антителах. У первой группы пациенток наиболее частым осложнением была недоношенность (24,1%), тогда как у пациенток второй группы наиболее частым осложнением был выкидыш (19,4%).
- Наличие некритериальных антител может приводить к неблагоприятным акушерским исходам.
- Лечение в группе серонегативных женщин снижает частоту осложнений беременности [40].

Подробнее читайте в **ЦИРопедии** <https://www.cironline.ru/ciropedia/>

Некритериальный АФС

- Серонегативный АФС: пациенты, соответствующие клиническим критериям плюс «некритериальные» проявления, со стойко отрицательными антифосфолипидными антителами;
- Клинический некритериальный АФС: пациенты с «некритериальными» проявлениями плюс положительный результат по антифосфолипидным антителам, отвечающий критериям классификации;
- Неполный лабораторный АФС: пациенты, соответствующие клиническим критериям плюс положительные антифосфолипидные антитела, но не соответствующие критериям классификации (низкий титр АФС);
- Лабораторный некритериальный АФС: пациенты, соответствующие клиническим критериям, с отрицательным или низким титром критерия АФА, плюс положительный «некритериальный» АФА.

Серонегативный АФС

- изменчивость антифосфолипидных антител из-за терапии препаратами гепарина, преднизона или гидроксихлорохина
- беременность может вызвать колебания, снижение или падение титров антифосфолипидных антител .
- до 50% женщин с акушерским АФС могут иметь более низкие ACL и/или A β 2GPI в отсутствие LA по сравнению с женщинами с тромботическим АФС ^[49].
- использование различных тестов для проведения анализов.