



Городская
Клиническая
Больница
им. А.К.Ерамишанцева



Российский университет
дружбы народов
RUDN University

Катастрофический антифосфолипидный синдром и беременность

Козловская Н.Л.

XIV ОБЩЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РДО

21 -23 ноября 2019, г. Москва

Антифосфолипидный синдром (АФС) - симптомокомплекс, характеризующийся триадой клинических признаков:

- рецидивирующими венозными и/или артериальными тромбозами
- тромбоцитопенией
- привычным невынашиванием беременности и связанный с гиперпродукцией антител к фосфолипидам

G.R.V. Hughes et al, 1986

□ **Антифосфолипидный синдром** – системное аутоиммунное заболевание, обусловленное присутствием антител к фосфолипидам в сыворотке крови и характеризующееся генерализованным протромботическим состоянием (тромбозы) и патологией беременности

Miyakis S et al. Thromb Haemost 2006; 4:295-306, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys.// Seminars Arthritis Rheumatism – 2006 – Vol.35 – P.360-367

Антифосфолипидный синдром – аутоиммунная тромбофилия, обусловленная взаимодействием антител к фосфолипидами с компонентами свёртывающей системы крови, тромбоцитами и эндотелиальными клетками, что приводит к активации механизмов сосудистого повреждения и тромбообразования

Критерии акушерского антифосфолипидного синдрома

Лабораторные критерии	<ul style="list-style-type: none">•Стабильно высокий титр антител к кардиолипинам IgG или IgM*•Стабильно высокий титр антител к β2-гликопротеину-I IgG или IgM*•Устойчиво положительный волчаночный антикоагулянт *
Клинические критерии	<ul style="list-style-type: none">•Потеря беременности: ≥ 3 потери до 10 недель•Потеря беременности: ≥ 1 потеря после 10 недель•Преждевременные роды (≤ 34 недели) из-за преэклампсии, ВЗРП или дистресс-синдрома плода

* выявляемые, по крайней мере, дважды с интервалом не менее 12 нед

Акушерские проявления АФС

Роды



I триместр

II триместр

III триместр

Послеродовой период

Выкидыши

Гибель плода

Задержка внутриутробного развития

ПЭ/HELLP

Отслойка плаценты

Преждевременные роды

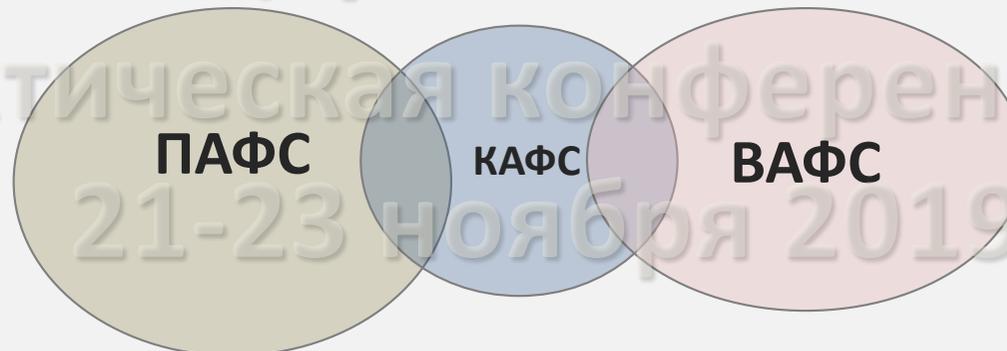
ТРОМБОЗЫ

В основе проявлений АФС во II-III триместрах лежит плацентарная недостаточность

- ✓ Частота репродуктивных проблем при АФС 50-70%
- ✓ Неудачные попытки ЭКО (риск неудачи ВРТ увеличен в 3 раза)

Клинические варианты АФС

1. Вторичный АФС (ВАФС) 46 %
 - ассоциированный с СКВ
 - ассоциированный с другими заболеваниями, в первую очередь, с системными
2. Первичный АФС (ПАФС) 54 %
3. Катастрофический АФС (КАФС) около 1%

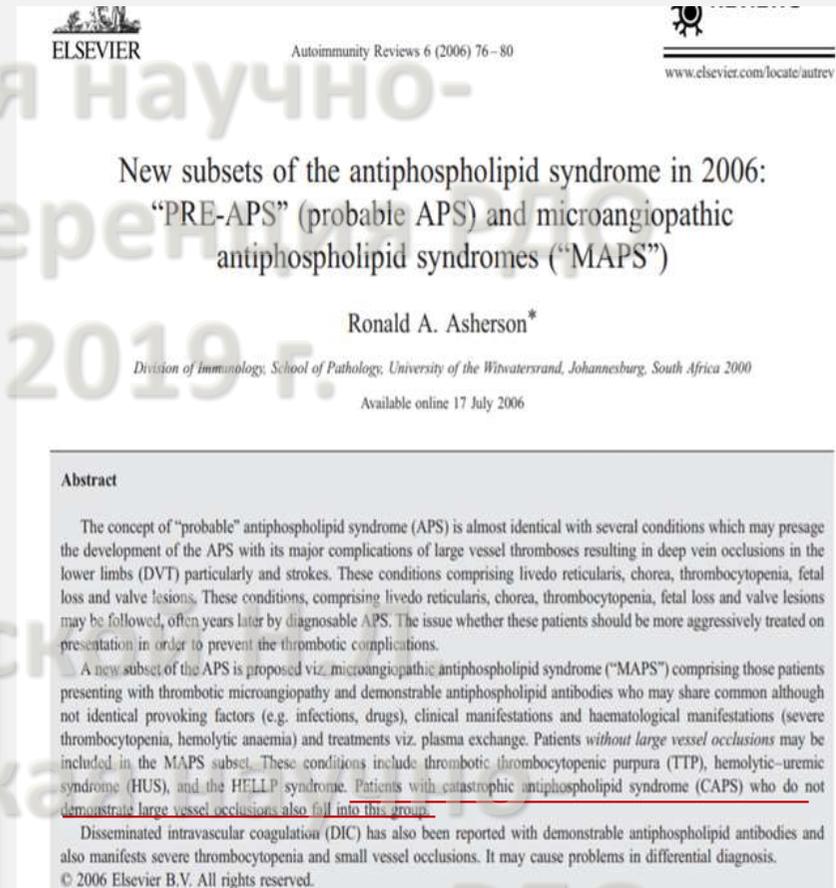


смертность
при КАФС
около 50%

Катастрофический АФС (синдром Asherson, 1992)

- **КАФС-острая полиорганная недостаточность** (не менее 3х органов одновременно) **вследствие тромботической окклюзии сосудов** **органа микроциркуляторного русла,** развивающаяся в сроки от нескольких часов до нескольких дней у пациентов с антифосфолипидными антителами

«Термин микроангиопатический АФС (МАФС) позволяет обсуждать закономерности в развитии отдельного фенотипического «подмножества» АФС, выделить предикторы, описать исходы и разработать тактику ведения»



Asherson RA, Cervera R, de Groot P et al. // Lupus 2003;12:530-534

Asherson R. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: “PRE-APS” (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes (“MAPS”). Autoimmun Rev. 2006;6(2):76-80.

Диагностические критерии КАФС (X Международный конгресс по АФС , Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь-октябрь 2002 г.)

1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов¹
2. Развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели.
3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе².
4. Серологическое подтверждение наличия АФА: волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к антикардиолипину, и/или анти-b2-гликопротеину I³

Диагнозу КАФС (definite CAPS = достоверный КАФС) соответствует наличие всех четырех указанных критериев.

Диагноз «Вероятный КАФС» (probable CAPS) можно предполагать при следующих комбинациях критериев:

- все четыре критерия, но в 1 – поражение только двух органов или систем ;
- всех четырех критериев при невозможности лабораторного подтверждения АФА через 12 нед. после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС);
- критериев 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически);
- критериев 1, 3, 4 (если поражение третьего и последующих органов развивается не в течение недели, а в срок до 1 мес, несмотря на антикоагулянтную терапию)

¹Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливают при увеличении уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза, артериальной гипертензии – более 180/110 мм рт. ст., протеинурии – более 500 мг/сут.

²При гистологическом исследовании выявляется тромбоз, хотя может обнаруживаться и васкулит.

³Если ранее диагноз АФС не ставился, для серологического подтверждения необходимо выявление АФА, по меньшей мере, в двух случаях с интервалом не менее 6 нед. (не обязательно во время клинических проявлений) (при последнем пересмотре классификации АФС рекомендуется увеличить интервал между серологическими анализами до 12 нед.

Особенности катастрофического АФС

- Необычные органные проявления : поражение органов ЖКТ (печень, кишечник, поджелудочная железа) и половых органов (яички)
- Клиническая картина КАФС определяется сочетанием тромботических проявлений с признаками синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), в основе которого лежит обширное ишемическое повреждение тканей с развитием множественных инфарктов органов
- Развитие острого ДВС-синдрома у 20-25% больных
- Развитие тяжёлой тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии
- Крайняя редкость повторных эпизодов (или рецидивов)

Триггерные факторы КАФС:

Доклад Козловской Н.Л.
 Общероссийская научно-практическая конференция РДО
 21-23 ноября 2019 г.



- Неизвестен
- Инфекция
- Изменение режима антикоагулянтной терапии
- Лекарства
- Диарея
- Беременность и роды
- Операция

Asherson RA Immunobiology 2005;210:727-733

КАФС, ассоциированный с беременностью - КАФС, развивающийся во время беременности или в течение 6 недель после родов или аборта

Hanouna G et al Rheumatology. 2013 Sep;52(9):1635-41

Как часто развивается КАФС, ассоциированный с беременностью?

Доклад Козловской Н.Л.

15
б-х

Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G et al. Catastrophic APS during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases Ann Rheum Dis. 2007; 66: 740-746 (Анализ 255 б-х Регистра КАФС. 2005г)

13
б-х

Hanouna G, Morel N, Thi Huong et al. Catastrophic APS and pregnancy Rheumatology 2013; 52: 1635-1641. (2002-2012гг)

17
б-х

Makatsariya AD, Khizroeva J, Bitsadze VO. Catastrophic antiphospholipid syndrome (Ronald Asherson syndrome) and obstetric pathology. J Perinat Med. 2018 May 24;46(4):387-400. (2001-2016гг)

5
б-х

Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Козловская Н.Л. (неопубликованные данные, апрель 2018-сентябрь 2019гг)

Большинство опубликованных работ, исключая упомянутые – описание единичных клинических наблюдений

Основные формы ТМА в акушерской практике

«Неакушерские»

Ассоциированные с
беременностью

ТГП

Преэклампсия:

аГУС

HELLP-синдром:

КАФС

ДВС

Родоразрешение не предотвращает
прогрессирование

Родоразрешение обуславливает
регресс симптомов

Особенности «акушерского» КАФС в соответствии с диагностическими критериями

- В большинстве случаев - вероятный КАФС, т.к. отсутствует гистологическое подтверждение ТМА, симптомы развиваются в срок больший, чем 1 нед., не всегда возможно соблюсти рекомендованный интервал между первым и повторным определением АФА
- Не определено окончательно, можно ли рассматривать плаценту как третий пораженный орган, если имеются симптомы поражения только 2х органов (например, почки и ЖКТ или печень и кожа и т.п.), а гистологическое исследование плаценты не выполнялось
- У пациенток с ранее установленным диагнозом АФС КАФС чаще развивается через несколько дней после родов. Полагают, что в этом случае триггером является отмена аспирина и перерыв в лечении антикоагулянтами

21-23 ноября 2019 г.

Клинические проявления катастрофического АФС, ассоциированного с беременностью

(Hanouna G et al Rheumatology. 2013 Sep;52(9):1635-41)

Акроцианоз, ливедо, ишемические язвы, дигитальная гангрена **(84,6%)**

Надпочечники **(23%)**
Печень **(84,6%)**
ЖКТ **(46,2%)**
Глаза **(23%)**



↓ Тахикардия, ОСН, АД, дилатационная кардиомиопатия, ОИМ **(61,5%)**

Доклад Козловской Н.Л.

ОПП, ТМА **(76,9%)**
АД (тяжелая/злокачественная АГ)



О.респираторный дистресс-синдром, геморрагический Альвеолит **(7,7%)**

Ступор, судороги, ОНМК, нарушения поведения, кома **(38,5%)**

21-23 ноября 2019 г.

МРТ головного мозга. Двусторонний инфаркт таламусов в результате тромбоза артерии Першерона у пациентки 19 лет со сроком беременности 16 нед. Госпитализирована с чрезмерной рвотой и угрозой выкидыша. После прерывания беременности в течение 3х суток развивается картина ПОН: кома, ОПП, ОРДС, артериальная гипотония, тромбоцитопения. При обследовании выявлен ВА. Диагностирован КАФС, которым манифестировал первичный АФС во время беременности. Заболевание осложнилось ДВС-синдромом. Лечение: ПВВГДФ, ИВЛ, трансфузии СЗП, преднизолон, НФГ – без эффекта. Летальный исход.

Илл. 1



Доклад Козловской Н.Л.
XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

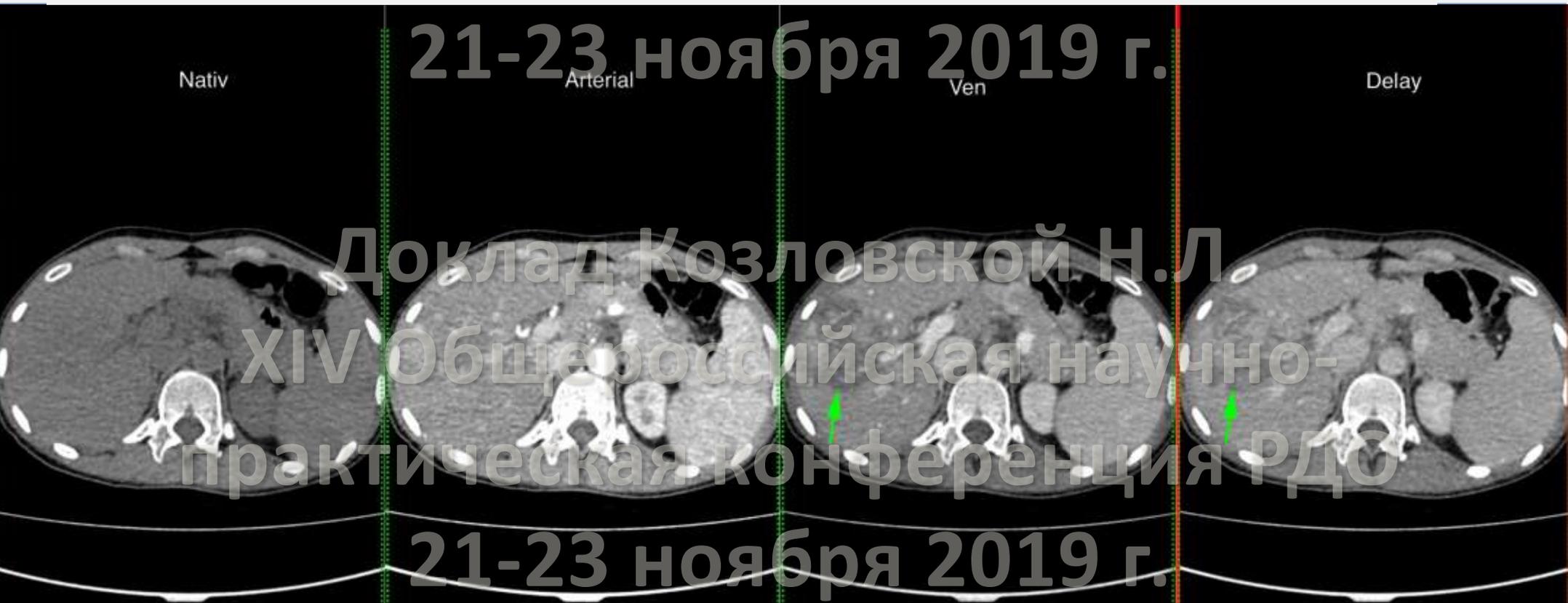
21-23 ноября 2019 г.

Пациентка 28 лет. Диагноз: СКВ с АФС, ремиссия в течение 2х лет. В анамнезе периферические венозные тромбозы, лакунарный инсульт в бассейне терминальных ветвей левой СМА. Первая беременность, срок 15 нед. С раннего срока гестации персистировала тройная позитивность по АФА. Иные клиничко-лабораторные симптомы отсутствовали. Получала НМГ и кардиомагнил. На сроке 15 нед. картина острого живота с развитием в течение последующих 2х дней МАГА, тромбоцитопении, значительного повышения АЛТ и АСТ, появления ПУ. Беременность прервана. Морфология плаценты – множественные тромбозы и инфаркты

МСКТ: картина двух крупных участков ишемии в правой доле печени (5,8 сегменты и 7 сегмент), вероятные формирующиеся инфаркты печени. Множественные конкременты желчного пузыря.

Диагноз: Беременность 15 нед. СКВ с АФС. HELLP с-м. КАФС

21-23 ноября 2019 г.



21-23 ноября 2019 г.

Доклад Козловской Н.Л.
XIV Всероссийская научно-практическая конференция РДО

МРТ той же пациентки: картина крупных очагов ишемии в правой доле печени (5,8 сегменты и 7 сегмент).
Множественные конкременты желчного пузыря.

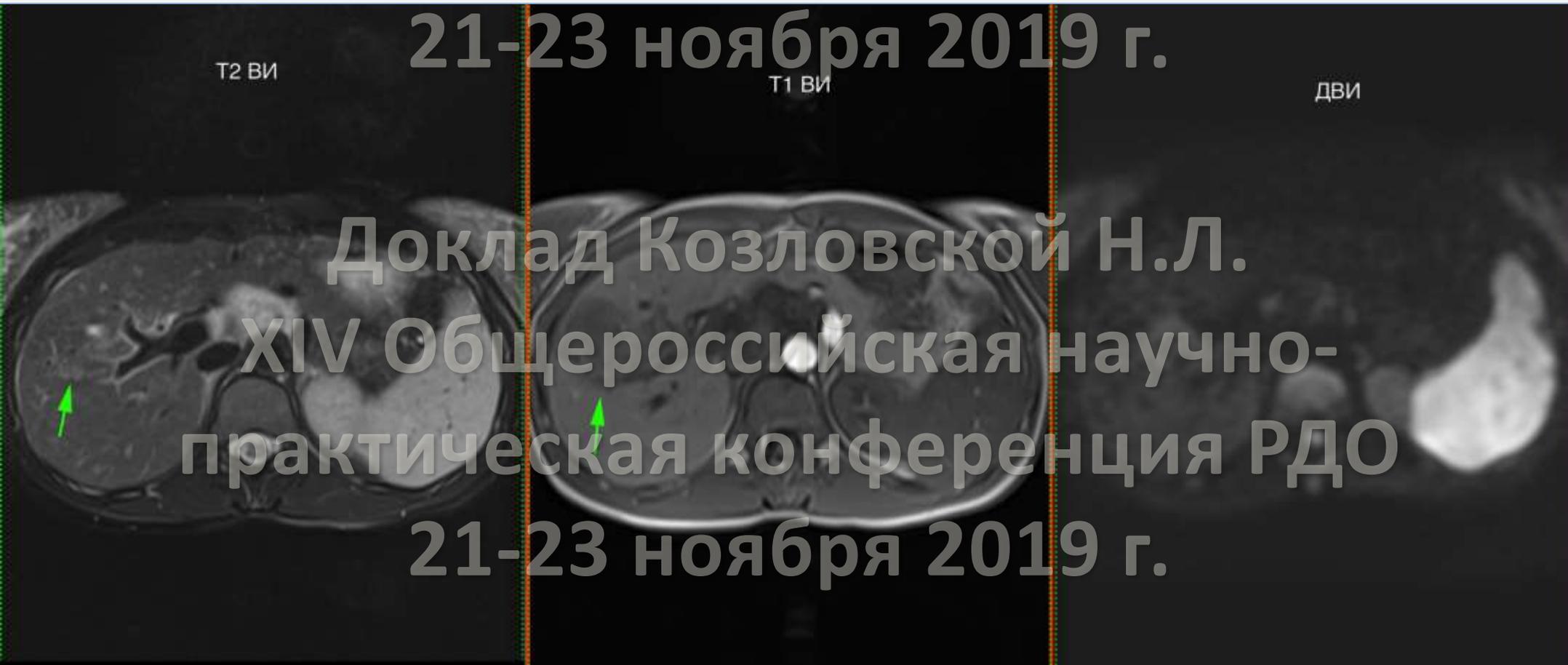
практическая конференция РДО

21-23 ноября 2019 г.

T2 ВИ

T1 ВИ

ДВИ



Доклад Козловской Н.Л.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Особенности клинического наблюдения

1. Персистирующая «тройная позитивность»
2. Ранний дебют HELLP-синдрома (15 нед.)
3. Тяжелое повреждение печени с формированием массивных (до 1/3 доли) инфарктов паренхимы печени
4. Минимально выраженное поражение почек (изолированная протеинурия без нарушения функции и артериальной гипертензии с нормализацией анализа мочи после купирования острой ТМА)

21-23 ноября 2019 г.

HELLP-синдром как триггер КАФС

MISCELLANEOUS

HELLP Syndrome and Its Relationship with Antiphospholipid Syndrome and Antiphospholipid Antibodies

Simone Appenzeller, MD, PhD,^{*} Fernando H.C. Souza, MD,[†] Alexandre Wagner Silva de Souza, MD, PhD,[‡] Yehuda Shoenfeld, MD, PhD,[§] and Jozeílio Freire de Carvalho, MD, PhD[¶]

Objective: To perform a systematic review of the association between antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome (APS), and HELLP syndrome (Hemolysis; Elevated Liver enzymes; Low Platelet count), describing clinical features, outcome, pathophysiological findings, and treatment.

Methods: We performed a literature search in PubMed using the following MeSH entry terms: HELLP syndrome, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies, and antiphospholipid syndrome. We limited our search to articles published in the English literature from 1994 to 2010.

Results: We identified 29 case reports/studies including a total of 51 pregnancies with HELLP syndrome in 50 patients. The majority of the cases occurred during the 28 to 36 weeks of pregnancy. Nausea, vomiting, epigastric, or right upper quadrant pain was the most frequently reported symptoms at disease onset. Elevated liver enzymes and low platelet count were reported in all studies. Concomitant hypertension and proteinuria

Анализ 29 публикаций с описаниями случаев HELLP-синдрома при 51 беременности у 50 пациенток с АФС

Наиболее частый дебют — боли в животе. В 33% случаев обнаружены инфаркты печени

Исходы:
Живые дети 39,2%
Аntenatal. смерть 31,4%
Смерть новорожд. 7,8%

Материнский исход:
Умерли 2, обе — КАФС
Повторный HELLP -7

RHEUMATOLOGY

Original article

Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases

Guillaume Hanouna^{1,*}, Nathalie Morel^{1,*}, Du Le Thi Huong¹, Laurence Josselin², Danièle Vauthier-Brouzes³, David Saadoun¹, Adrien Kettaneh², Kateri Levesque¹, Véronique Le Guern⁴, François Goffinet⁵, Bruno Carbonne⁶, Zahir Amoura¹, Jean-Charles Piette¹, Jacky Nizard³ and Nathalie Costedoat-Chalumeau¹

Abstract

Objective. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is a life-threatening disease caused by the onset of rapidly progressive and widespread small-vessel thromboses in the presence of aPLs. The aim of this study was to examine pregnancy-related CAPS.

Methods. Retrospective series of 13 patients with pregnancy-related CAPS with special focus on the follow-up.

Results. Eleven patients had known APS and had been treated with low-molecular-weight heparin ($n=10$), aspirin ($n=8$), oral anticoagulants ($n=1$), HCQ ($n=3$) and/or steroids ($n=1$) during pregnancy. The most

Hoayek JG, Moussa HN, Rehman HA et al, **Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):3950-5. doi: 10.3109/14767058.2016.1160047. Epub 2016 Mar 29.

Частота развития
HELLP-синдрома при АФС
3-21%

Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D et al. **Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases.** *Rheumatology (Oxford).* 2013 Sep;52(9):1635-41. doi: 10.1093/rheumatology/ket167. Epub 2013 May 15.

- У 12 из 13 пациенток (92,3%) КАФС дебютировал HELLP-синдромом, который у 6 из них осложнил предшествующую преэклампсию, а у 3 развился одновременно с ней
- У 11 женщин диагноз АФС был установлен до беременности, у 9 из них диагностирован ПАФС, у 2 – СКВ с ВАФС. У 2 пациенток КАФС оказался первым проявлением АФС

21-23 ноября 2019 г.

Возникновение HELLP-синдрома до 20-й недели беременности, чаще всего связано с антифосфолипидным синдромом (АФС) или триплоидными хромосомными аномалиями.

21-23 ноября 2019 г.

17
нед

Berry EL, Iqbal SN. **HELLP Syndrome at 17 Weeks Gestation: A Rare and Catastrophic Phenomenon.** J Clin Gynecol Obstet. 2014 Dec;3(4):147-150

17
нед

Bornstein E, Barnhard Y, Atkin R, Divon MY. **HELLP syndrome: a rare, early presentation at 17 weeks of gestation.** Obstet Gynecol. 2007;110(2 Pt 2):525–527.

15
нед

Tsirigotis P, Mantzios G, Pappa V et al. **Antiphospholipid syndrome: a predisposing factor for early onset HELLP syndrome.** Rheumatol Int. 2007;28(2):171–174.

Попытка дифференциальной диагностики КАФС и HELLP-синдрома

Симптомы	АФС/КАФС	HELLP- синдром
Тромбозы	Часто	Не характерны (?)
АФА	100%	11-29%
Тяжелое поражение печени	Редко (?)	Разрыв в 1% случаев
Повышение АЛТ и АСТ	Редко	Характерно
Ливедо	Характерно	Редко
Артериальная гипертензия	+	++
Тромбоцитопения	Характерна	Характерна
МАГА	Да, 30%	Да, 62-90%
Ответ на родоразрешение	Нет	Да
Эффективность ГКС	- (???)	++

Факторы риска осложнений беременности и развития КАФС у пациенток с антифосфолипидными антителами (АФА)

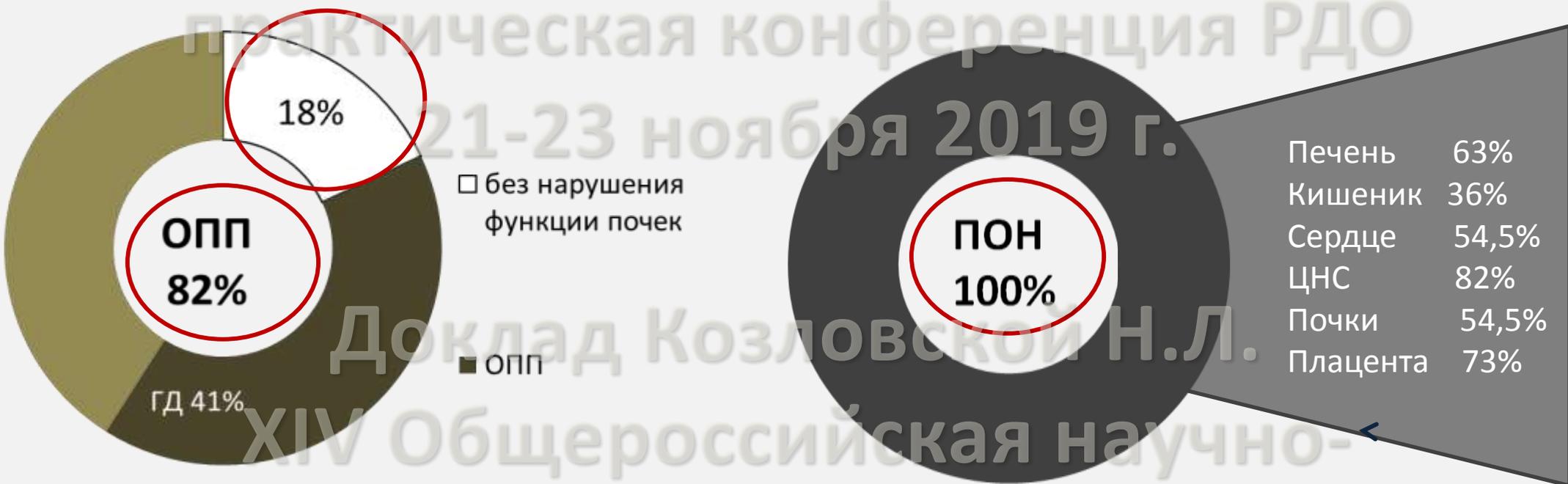
Факторы риска	Параметры
Маркеры АФС	<ul style="list-style-type: none">• Волчаночный антикоагулянт (+++)• «Тройная позитивность» АФА (ВА+АКЛ+β_2ГП-1)
Другие протромботические факторы риска	<ul style="list-style-type: none">• Тромбозы в анамнезе• СКВ
Дополнительные факторы риска	<ul style="list-style-type: none">• Осложнения беременности в анамнезе• Низкий уровень комплемента• Ожирение, курение, гиперлипидемия
Приверженность к лечению	<ul style="list-style-type: none">• Низкая приверженность
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none">• Крайне высокий риск КАФС!!!

С апреля 2018 г (1,5 года) в центре помощи беременным женщинам с патологией почек верифицировано 5 случаев КАФС

	Диагноз до беременности	Срок гестации, нед	Дебют	ПОН	АФА	Диагноз	Исход для матери и плода
1	-	23	ОПП, кома	+	+	ПАФС	Умерла, ребенок умер
2	Вторичный АФС	17	HELLP	+	+	Вторичный АФС	Восстановление /улучшение показателей, ребенок умер
3	-	16	поражение ЖКТ (некроз желчного пузыря), кома	+	+	ПАФС	Умерла, ребенок умер
4	-	23	Поражение ЦНС (психоз)	+	+	СКВ, Вторичный АФС	Восстановление /улучшение показателей, ребенок жив
5	-	п/р	поражение ЖКТ (некроз кишечника), ОПП	+	+	ПАФС	Восстановление /улучшение показателей, ребенок жив

Среди различных форм акушерских ТМА (n=134), проанализированных за период с 2012 по 2019 гг, диагноз КАФС верифицирован у 11 пациенток

Течение акушерского КАФС (n=11)



Современный алгоритм терапии КАФС

Антикоагулянты
+
глюкокортикоиды

I линия

+

Плазмообмен
и/или вв Ig G

II линия

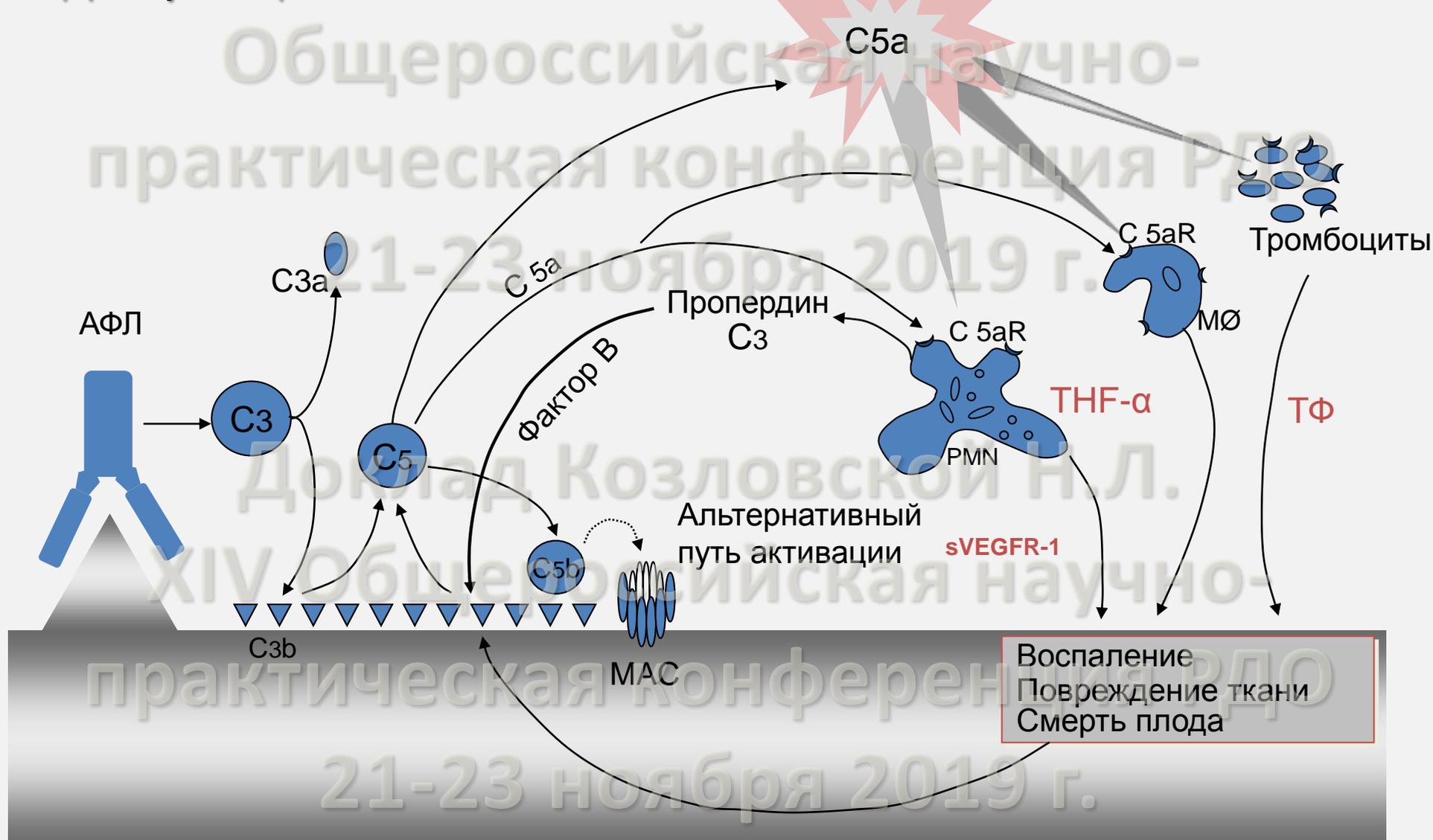
+

Циклофосфан
или

III линия

ритуксимаб

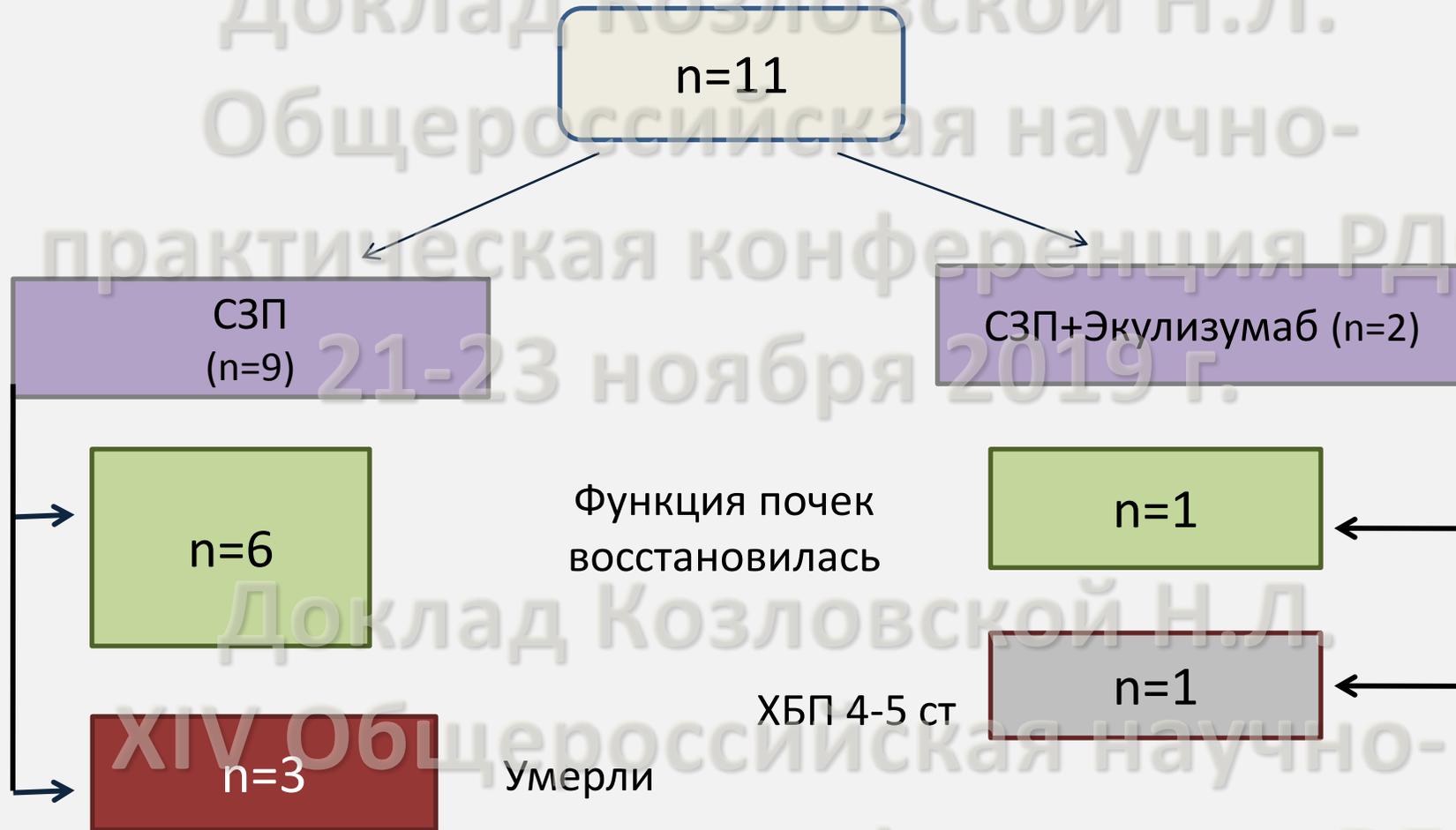
Роль комплемента в развитии синдрома «потери плода» у пациенток с АФС



Ключевые ссылки, демонстрирующие активацию комплемента при АФС и HELLP-синдроме (потенциальное расширение показаний к применению экулизумаба)

Заболевание	Пациенты	лечение	Основные моменты	ссылка
АФС	Первобеременная 22 лет	Экулизумаб	<p>Тройная позитивность АФА, множественные артериальные тромбозы в анамнезе, ишемия н/к во время беременности. Значительный риск КАФС. Экулизумаб вводили дважды перед КС (32 нед) Уровень Со нормализовался в течение недели после обеих доз экулизумаба.</p> <p>Беременность может влиять на фармакодинамику и фармакокинетику экулизумаба. Предлагается индивидуальный подход.</p>	Gustavsen A. et al. <i>Medicine</i> 2017 , <i>96</i> , e6338
	Первобеременная 30 лет. Диагноз: АФС + мутация Лейден В анамнезе ТЭЛА	Экулизумаб	<p>Тройная позитивность АФА. Острая ТМА (МАГА, тромбоцитопения, ОПП) на 30 нед +6дн., несмотря на лечение АЗА, НМГ, плаквенилом. Введен экулизумаб, беременность пролонгирована на 9 дн. На 33 нед.-кесарево. Ребенок 1640г, APGAR 4/7</p> <p>Вторая инфузия экулизумаба через неделю с быстрой нормализацией уровня гемоглобина, количества тромбоцитов, функции почек.</p>	Rovere-Querini P. et al. <i>Medicine</i> 2018 , <i>97</i> , e12584.

Общий и почечный материнский исход при КАФС



Заключение

- Беременность может быть триггером КАФС у пациенток с АФС или носительством аФА
- КАФС, ассоциированный с беременностью, представляет собой редкое, но крайне тяжелое заболевание с неблагоприятным исходом для матери и плода /новорожденного
- У пациенток с АФС HELLP-синдром ассоциирован с высоким риском развития КАФС
- Пациентки с «тройной позитивностью» аФА входят в группу высокого риска развития акушерских осложнений даже при адекватной профилактике последних в течение всего срока гестации
- У пациенток с диагнозом АФС развитие акушерских осложнений возможно в более ранние, нетипичные для этих осложнений, сроки гестации
- Доказанная роль активации комплемента в патогенезе АФС в целом и КАФС в частности позволяет обосновать применение комплемент-блокирующей терапии Экулизумабом не только для лечения, но и для профилактики КАФС у пациенток, страдающих АФС

Доклад Козловской Н.Л.
Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Спасибо за внимание!

Доклад Козловской Н.Л.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.