



АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ (АФС)

клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также другие разнообразные неврологические, кожные, сердечно-сосудистые и гематологические нарушения.

В основе АФС лежит появление аутоантител к фосфолипидам (аФЛ) и фосфолипидсвязывающим белкам.

ОСНОВНЫЕ СИНДРОМЫ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

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, 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:

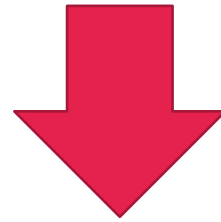
- Цитомегаловирус
- β -гемолитический стрептококк гр.А
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria gonorrhoea*

2. Генетический фактор

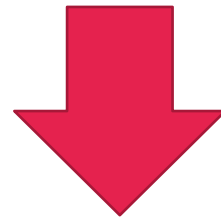
- связь между гиперпродукцией аФЛ и аллелями HLA
- связь между гиперпродукцией аФЛ и генетически обусловленным дефектом в системе комплемента
- точечные мутации

ПАТОГЕНЕЗ АФС

АТ к фосфолипидам связываются с фосфолипидами в присутствии кофактора, которым служит β_2 -гликопротеин I - белок



подавление синтеза антикоагулянтных и усиление образования прокоагулянтных медиаторов



индуцируется активация эндотелия (экспрессия молекул адгезии) и тромбоцитов, происходит дегрануляция нейтрофилов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- 1) Венозный тромбоз** (глубокие вены нижних конечностей; почечные вены; печеночные вены)
- 2) 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; мигреноподобные головные боли; хорейя; поперечный миелит; прогрессирующие слабоумие)

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

Поражение клапанов сердца

Формирование внутрисердечных тромбов

-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

3) Акушерская патология

привычное невынашивание беременности

рецидивирующие спонтанные аборты

внутриутробная гибель плода

Преэклампсия

4) Тромбоцитопения - гематологический признак АФС.

Как правило, связано с сопутствующим

дефектом факторов свертывания крови

патологией почек

передозировкой антикоагулянтов.

ДИАГНОСТИКА АФС

Сосудистый тромбоз

- 1 или более эпизодов тромбоза сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. За исключением тромбоза поверхностных вен, тромбоз должен быть подтвержден с помощью ангиографии, УЗИ или морфологическим методом. При морфологическом подтверждении признаки тромбоза должны наблюдаться в отсутствие выраженной воспалительной инфильтрации сосудистой стенки.

Акушерская патология

- 1 или более необъяснимая гибель морфологически нормального плода до 10-го мес гестации
- 1 или более гибели морфологически нормального плода до 34-й нед гестации в связи с выраженной преэклампсией или эклампсией или тяжёлой плацентарной недостаточностью
- 3 и более необъяснимых последовательно развивающихся спонтанных аборта до 10-й недели гестации при исключении анатомических и гормональных

нарушений репродуктивной системы матери или хромосомных нарушений у матери или отца


- АТ к кардиолипину класса IgG или IgM в средних или высоких титрах, определённые по крайней мере 2 раза в течение 6 нед с помощью ИФА; АТ к β_2 -гликопротеину
- Волчаночный антикоагулянт, выявляемый по крайней мере 2 раза в течении 6 нед стандартизованным методом
- Удлинение фосфолипид-зависимого свертывания крови при использовании скрининговых тестов (АЧТВ, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела, протромбиновое время, текстариновое время)
- При смешивании с нормальной плазмой без тромбоцитов удлинение времени свертывания крови по данным скрининговых тестов сохраняется
- Нормализация времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов
- Исключение других коагулопатий (ингибиторы фактора VIII или гепарина)

Для постановки достоверного диагноза АФС необходимо сочетание, по крайней мере, одного клинического и одного лабораторного критерия.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Основывается на выявлении в плазме крови титров антител к кардиолипину класса IgG/IgM и волчаночного антикоагулянта.

Диагноз считается подтвержденным, если положительный анализ получен дважды на протяжении 6 недель.



CADASIL - СИНДРОМ

CADASIL - СИНДРОМ

- Это «церебральная (C) аутосомно-доминантная (AD) артериопатия (A) с субкортикальными инфарктами (SI) и лейкоэнцефалопатией (L)», характеризующаяся повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой, субкортикальной деменцией, а также аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности
- - является наследственным заболеванием, приводящим к развитию сосудистой энцефалопатии и деменции, редко диагностируется
- - распространенность - 1 случай на 100 000 населения
- - причиной является мутация в гене Notch3 на 19-й хромосоме
- - патогенез : предполагается, что основным механизмом является артериопатия с прогрессирующей окклюзией мелких перфорирующих сосудов белого вещества головного мозга

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ CADASIL-СИНДРОМА

- **Ишемический инсульт** является самым частым и облигатным симптомом CADASIL-синдрома, развиваются в любом возрасте (средний возраст 49 лет) :
 1. возникает при отсутствии сосудистых факторов риска
 2. имеет рецидивирующее течение
 3. характеризуется наличием классических синдромов лакунарного инсульта
 4. характеризуется полной клинической ремиссией через несколько дней или недель
 5. по данным нейровизуализации не является обширным
- Вторым по частоте клиническим симптомом является **деменция лобно-подкоркового характера**, развивается в возрасте 50-60 лет, и характеризуется:
 1. нарушением памяти, речи, внимания
 2. поведенческими расстройствами
 3. частым сочетанием с пирамидными симптомами, псевдобульбарным синдромом
 4. нарушением походки и недержанием мочи

Третьим клиническим проявлением CADASIL-синдрома являются **аффективные нарушения в виде депрессии и тревожности**

1. критерии достоверного CADASIL-синдрома

**1.1. наличие критериев вероятного CADASIL-синдрома
2.1. выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы.**

2. критерии диагностики вероятного CADASIL-синдрома

**2.1. возраст и дебют заболевания моложе 50 лет.
2.2. наличие хотя бы двух из следующих клинических симптомов: инсульт, мигрень, нарушение настроения, субкортикальная деменция
2.3 отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями
2.4. очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи
2.5. поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ**

3. критерии диагностики возможного CADASIL-синдрома

**3.1. возраст в дебюте заболевания старше 50 лет;
3.2. имеются инсульты, нарушения настроения, деменция;
3.3. выявлены сосудистые факторы риска в виде легкой артериальной гипертензии, гиперлипидемии, курения или приема оральных контрацептивов;
3.4. отсутствуют сведения о состоянии здоровья родственников;
3.5. имеется нетипичное поражение белого вещества при МРТ головного мозга**

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА CADASIL - СИНДРОМ

- **МРТ головного мозга** обнаруживает характерные для этого заболевания: --
 - *Субкортикальные инфаркты и лейкоэнцефалопатию у 78% больных*
 - *Лейкоареоз в области височных долей обнаруживается у всех больных*
 - *Лейкоареоз, захватывающий область наружной капсулы, встречается у 65% больных*
- **ДНК-диагностика:** мутация в гене Notch3 на 19-й хромосоме
- **Биопсия кожи** является наиболее простым методом подтверждения диагноза. При электронной микроскопии обнаруживают специфические гранулярные осмиофильные включения среди дегенерировавших гладкомышечных клеток стенки артериол дермы. Биопсия мышцы и периферического нерва также может быть использована с диагностической целью.



MELAS - СИНДРОМ

MELAS - СИНДРОМ

(Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes, митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды) - прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся проявлениями, перечисленными в названии, и сопровождается полиморфной симптоматикой – сахарным диабетом, судорогами, снижением слуха, сердечными заболеваниями, низким ростом, эндокринопатиями, непереносимостью физических нагрузок и нейропсихиатрическими отклонениями.

- Распространенность – в зависимости от популяции 10,2 до 16,3 на 100000 взрослого населения.
- Относится к митохондриальным заболеваниям.
- Развивается в результате точечных мутаций митохондриальной ДНК. Выявлена локализация трех точечных мутаций – две в тРНК и одна в цитохром с-оксидазе.
- Чаще наследуется по материнской линии.

ДИАГНОСТИКА MELAS - СИНДРОМА

Основные критерии

- Материнский тип наследования
- Прогрессирующее течение
- Возраст манифестации – до 40 лет
- Мигреноподобная головная боль с тошнотой и рвотой
- Инсультоподобные эпизоды
- Судороги
- Непереносимость физических нагрузок
- Миопатический симптомокомплекс (мышечная слабость, быстрая утомляемость, иногда гипотрофия)
- Прогрессирующая деменция
- Глухота
- Низкорослость

Дополнительные критерии

- Атаксия
- Коматозные состояния
- Пигментный ретинит
- Атрофия зрительных нервов
- Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
- Сердечная недостаточность
- Прогрессирующая наружная офтальмоплегия
- Нарушение проводимости сердца
- Сахарный диабет

ДИАГНОСТИКА MELAS - СИНДРОМА

Данные лабораторных и функциональных исследований

- ДНК-диагностика: поиск точечных мутаций в митохондриальной ДНК, в большинстве случаев обнаруживается мутация в нуклеотиде 3243, где происходит замена аденина на гуанин в гене tРНК
- Биопсия: «рваные» красные волокна в биоптатах скелетных мышц
- КТ или МРТ головного мозга: зоны инфарктов, кальцификация базальных ганглиев, атрофия коры головного мозга
- Электронейромиография: изменения характерные для первичной мышечной патологии и для генерализованной сенсорной невропатии первично демиелинизирующего характера
- Церебральная ангиография: увеличение калибра сосудов (артерий, вен, капилляров)
- ЭКГ: могут выявляться нарушения сердечной проводимости, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
- В крови и спинномозговой жидкости: лактоацидоз (повышение уровня молочной и пировиноградной кислот)
- В моче: повышение уровня органических кислот, протеинурия

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА MELAS - СИНДРОМ

- В крови и спинномозговой жидкости: лактатацидоз (повышение уровня молочной и пировиноградной кислот)
- Электронейромиография: изменения характерны для первичной мышечной патологии и для генерализованной сенсорной невропатии первично демиелинизирующего характера.
- Молекулярно-генетическое исследование:
 - Наиболее частая мутация - замена А на G в 3243-м положении. В результате инактивируется транскрипционный терминатор, заключённый внутри гена tРНК. Следовательно, в результате однонуклеотидной замены наступает изменение транскрипционного соотношения рРНК и мРНК и снижение эффективности трансляции.
 - На втором месте по частоте стоит мутация Т на С в 3271-м положении мДНК, приводящая к развитию синдрома MELAS.
- Биопсия мышцы: «рваные» красные волокна в биоптатах скелетных мышц