

# ***Современные критерии диагностики антифосфолипидного синдрома.***

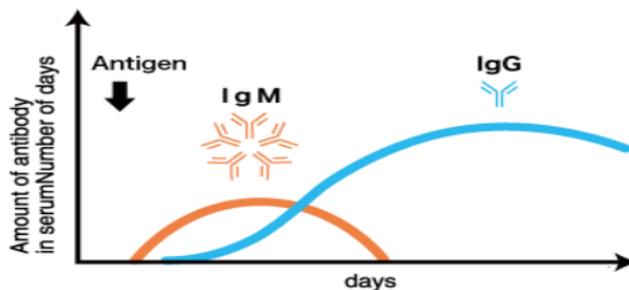
***научный консультант  
лаборатории Medilab Immun (Алматы)  
к.б.н. Романов Сергей Владимирович***

- При инфекциях наблюдается **умеренное транзитное образование аутоантител**, а при аутоиммунных заболеваниях - стойкая **выраженная гиперпродукция**.
- Для аутоиммунных заболеваний характерно одновременное присутствие нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемый «**профиль аутоантител**»»
- Оценка профиля аутоантител существенно **увеличивает диагностическую ценность** определения аутоантител

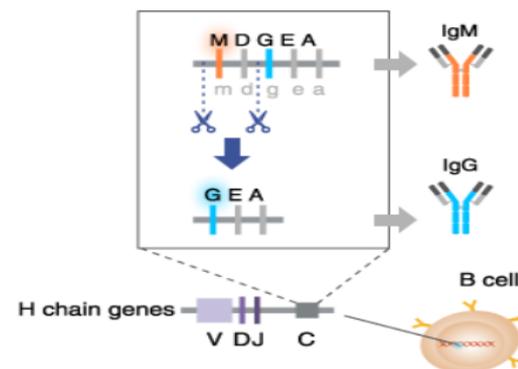
Interleukin 5 (IL5) stimulates class switching from IgM/IgD to IgA

\*Interleukins are a type of cytokine that is produced by leukocytes and lymphocytes during the immune response.

Levels of circulating antibodies to a specific antigen



Class switching



Анна Стюарт (1665, Лондон – 1714) – королева Англии, Шотландии и Ирландии с 8 марта 1702 года. Первый монарх соединённого Королевства Великобритании. Последняя представительница династии Стюартов на английском престоле.



- \* Потеряла 17 детей. В большинстве случаев - спонтанные аборт и мертворожденные.
- \* Специалисты склоняются, что это был СПНБ (синдром привычного невынашивания беременности) на фоне АФС и/или СКВ.

12 May 1684 First Miscarriage	Mary + Anne Sophia 1 June 1685 - 12 May 1686 8 Feb 1687 - 2 Feb 1687
21 June 1687 Miscarried Son	22 Oct 1687 Stillborn Son
16 April 1688 Miscarriage	Prince William, Duke of Gloucester 24 July 1688 - 30 July 1700
Mary 14 Oct 1690 Lived for 2 Hours	George 17 April 1692 Lived for Only Minutes
24 March 1693 Miscarried Daughter	21 Jan 1694 Miscarriage
1694/5 Hysterical Pregnancy	20 Feb 1696 Stillborn Daughter
25 March 1697 Miscarriage	2 Dec 1697 Miscarried Twin Sons
15 Sep 1698 Miscarried Son	25 Jan 1700 Stillborn Son

Emson, H. E. (23 May 1992). *"For The Want Of An Heir: The Obstetrical History Of Queen Anne"*, *British Medical Journal*, vol. 304, no. 6838, pp. 1365–1366

# Антифосфолипидный синдром

(согласно международным критериям, принятым в 2006 г.)



Термин АФС введен в 1986 Hugues, (второе название - синдром Хьюса).

Антифосфолипидный синдром (АФС) - аутоиммунное заболевание, как правило, характеризуется наличием в крови ВА или IgG/IgM-аутоантител к кардиолипину или b2-гликопротеину I, при этом **ОБЯЗАТЕЛЬНО** имеет **клинические проявления**.

- АФС может проявляться различными формами клинических патологий:
- венозные и/или артериальные тромбозы,
- различные формы акушерской патологии (СПНБ)

*(тромбоцитопения, неврологические, кожные, сердечно-сосудистые, гематологические нарушения - это возможные проявления АФС, но они не являются современными клиническими критериями АФС (см. критерии 2006 года)).*

# Показания к определению диагностике АФС

## У женщин

- Необъяснимый выкидыш или внутриутробная гибель плода через 10 недель беременности
- Выраженная задержка роста плода
- Тяжелая преэклампсия < 34 нед беременности
- 3 и более необъяснимых спонтанных аборта до 10 недель гестации

## У женщин и мужчин

- Ложно-положительная реакция Вассермана
- Тромбоэмболия в анамнезе
- Инсульт
- СКВ
- Гемолитическая анемия
- Сетчатое ливедо
- Необъяснимое удлинение АЧТВ
- Необъяснимая тромбоцитопения
- Положительная реакция на АНФ
- Семейный анамнез по АФС

# Международные лабораторные критерии АФС (Сидней, 2006)

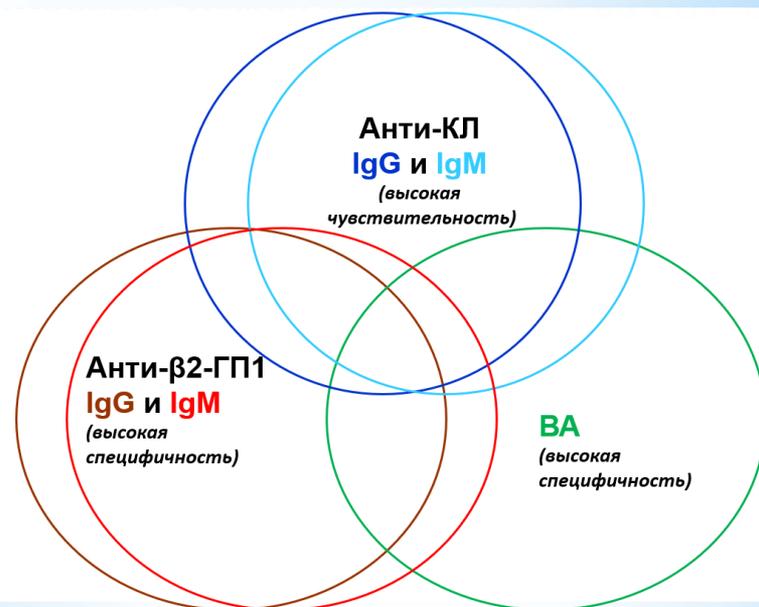


В качестве достаточного лабораторного критерия может быть *любой из пяти компонентов*, определяемый на протяжении не менее **12 недель** после клинических проявлений.

1) «Волчаночный Антикоагулянт» должен определяться не менее 2 раз на протяжении **12 недель**;

2) IgG и IgM к кардиолипину должны определяться не менее 2 раз в течение не менее **12 недель** в концентрациях выше **40 GPL/мл** или **40 MPL/мл** либо выше 99-ого перцентиля от нормы;

3) IgG и IgM к  $\beta$ 2-Гликопротеину I должны определяться не менее 2 раз в течение не менее **12 недель** в концентрациях выше **99-ого перцентиля от нормы**



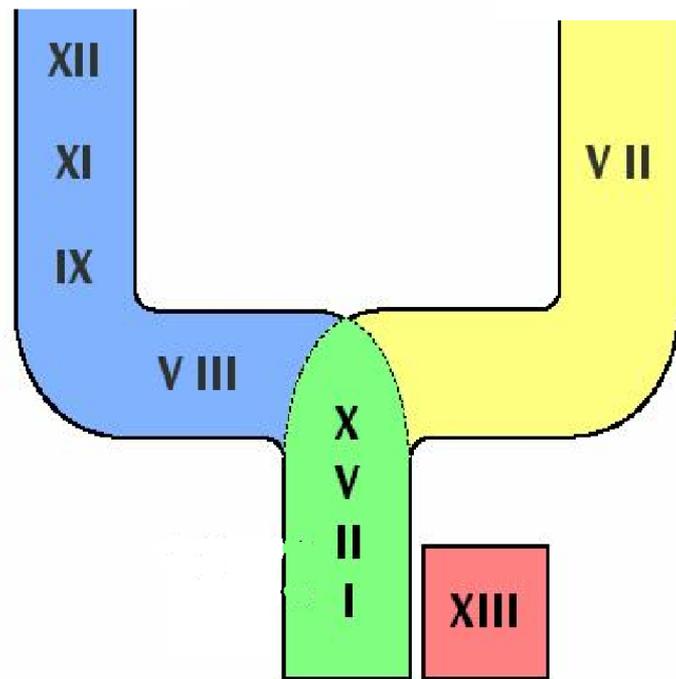
Наибольшая прогностическая значимость при наличии у пациента положительных результатов по всем независимым тестам

# \* Ошибки диагностики ВА

Исследование качества диагностики по схеме NEQAS показало, что ошибочный диагноз АФС был поставлен у больных с дефицитом фактора IX (Великобритания).	26% лабораторий
В анализе по системе ECAT было показано, что при наличии слабого ингибитора фактора VIII ошибочная диагностика ВА (Arnont, 2001).	20% лабораторий
Удлинение времени свёртывания, связанное с антикоагулянтной терапией, например, гепариновой терапией.	

Фосфолипидная  
поверхность

Тканевой фактор



## Антифосфолипидный синдром (АФС)

### Согласно международным критериям АФС

<b>В06.257 .005</b>	<b>Определение Ig G к кардиолипину в сыворотке крови ИФА-методом</b>	<b>В06.239 .005</b>	<b>Определение Ig G к В2-Гликопротеину I в сыворотке крови ИФА-методом</b>
<b>В06.281 .005</b>	<b>Определение Ig M к кардиолипину в сыворотке крови ИФА-методом</b>	<b>В06.273 .005</b>	<b>Определение Ig M к В2-Гликопротеину I в сыворотке крови ИФА-методом</b>

### *Дополнительные тесты АФС, есть в тарифах ОСМС*

<b>В06.214 .005</b>	<b>Определение Ig A к кардиолипину в сыворотке крови ИФА-методом</b>	<b>В06.212. 005</b>	<b>Определение Ig A к В2-Гликопротеину I в сыворотке крови ИФА-методом</b>
-------------------------	--	-------------------------	--

<b>В03.359.002</b>	<b>Определение компонентов комплемента С3 в сыворотке крови на анализаторе</b>	<b>В03.360.0 02</b>	<b>Определение компонентов комплемента С4 в сыворотке крови на анализаторе</b>
--------------------	--	-------------------------	--

## Иммунологические критерии АФС формально равнозначны, но риск СПНБ коррелирует в большей степени с АТ к b2-ГП-I.

Наличие АТ к b2-гликопротеина I у женщин у которых было не менее 2 спонтанных аборт (СА) ассоциировано с показателем риска - 9,5. По наличию АТ к кардиолипину сложнее судить о степени риска: показатель значительно ниже - 3,5.

- В группу риска СПНБ включены женщины у которых обнаружен ВА.
- \* 15 женщин (контрольная группа) после с нормальной беременности и родов.
- \* 24 женщины с СПНБ (2 и более случаев).

## Риск развития тромбоза не полностью коррелирует с риском СПНБ.

Интересно, что склонность к тромбозам была выше у группы рожавших женщин (87%) по сравнению с группой со СА (75%).

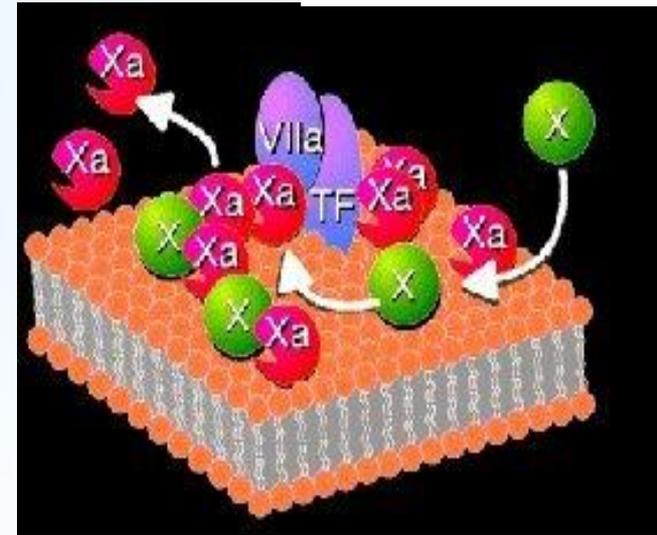
- \* Anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with pregnancy loss in women with the lupus anticoagulant. - Sailer T - Thromb Haemost - 01-MAY-2006; 95(5): 796-801

## \* АФС - корректный термин?

\* При АФС главными мишенями антител являются не сами отрицательно-заряженные фосфолипиды, а ассоциированные с ними плазменные белки (кофакторы). Комплекс кофактор-фосфолипид является «неоэпитопом», к которому вырабатываются специфичные аутоантитела.

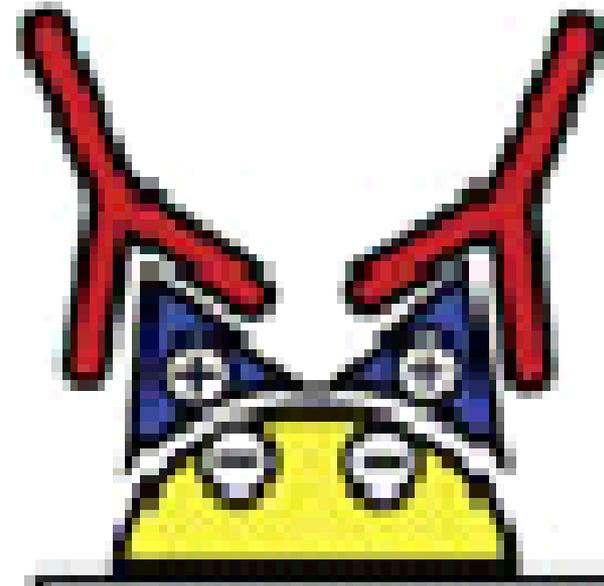
## \* Почему другие кофакторы не включены в критерии АФС?

- \* АТ к комплексу «β<sub>2</sub>-ГП I-кардиолипин» наиболее изученный и признанный лабораторный критерий АФС.
- \* Возможны и другие кофакторы: протромбин, протеин С, протеин S, аннексин V.
- \* И другие фосфолипиды (фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и т.д.).



## Почему IgA не включены в критерии АФС?

- \* Также показана диагностическая ценность определения **IgA** для IgM/IgG-отрицательных (10 - 15%).



# Нужно ли расширить лабораторные критерии АФС?

Authors (year)	Study typology P=prospective; R=retrospective CS=cross-sectional CaS= case series	Population studied		aPL positivity in SN-APS (n)						Main findings	
		APS (n)	SN-APS (n)	IgA aPL	aPE	NCP	AVA/CL	APS/PT	aANX		
Sanmarco <sup>3</sup> (2001)	CS	67	18	-	18	-	-	-	-	-	
Sanmarco <sup>6</sup> (2007)	CS	-	25	-	25	-	-	-	-	-	25 of the 40 aPE-positive patients (63%) were negative for the APS laboratory criteria
Kumar <sup>10</sup> (2009)	CaS	-	5	5	-	-	-	-	-	-	
Ortona <sup>11</sup> (2010)	CS	40	29	-	-	-	27	-	-	-	Vimentin seems to be positive in a large number of mainly SN-APS patients.
Conti <sup>14</sup> (2013)	CS	25	24	-	-	-	11	1	1	-	SN-APS were positive for 11/24 (45.8%) for anti-vimentin/cardiolipln antibodies, 3/24 (12.5%) for anti-prothrombin antibodies, and 1/24 (4.2%) for anti-annexin V antibodies.
Ruiz-García <sup>15</sup> (2014)	CS	22	35	35	-	-	-	-	-	-	Isolated IgA aβ2GPI antibodies were found in 22% of patients. Patients with arterial thrombosis were positive only for IgA aβ2GPI.
Cousins <sup>16</sup> (2015)	CS	40	40	1	-	-	-	-	-	-	IgAaCL or IgAaβ2GPI antibodies, were present in a significant proportion of patients with APS, and in a small proportion of SN-APS.
Mekinian <sup>17</sup> (2016)	CS	83	96	-	47	-	-	5	57	-	68% of patients with obstetrical SN-APS have non-conventional aPL
Zohour <sup>18</sup>	CS	107	68	-	8	-	11	8	-	-	1/3 of SN-APS patients showed reactivity to 1 criteria markers

18 in people with no history a independent risk factor f these types of events, al thrombosis

19 aPL carriers, 17 SN-APS. thrombotic/obstetrical conventional aPL were correlated with LA. were also positive for antibodies

20 mainly aCL/vim and aCL sensitive approaches antns with obstetric SN-APS tients (10%); 15 with ith obstetrical morbidity ombined event

21 ent APS criteria to SN-APS cation of additional 12.1% and 42.8% in obstetric tegory

22 yberine/prothrombin;AVA/CL; dylipinase); SN-APS; seronegative

## Anticardiolipin antibodies

Lupus antikoagulans

anti-β2-glykoprotein-I

anti-β2-glykoprotein-I IgA

anti-Phosphatidylserine/Prothrombine

anti-Cardiolipln IgA

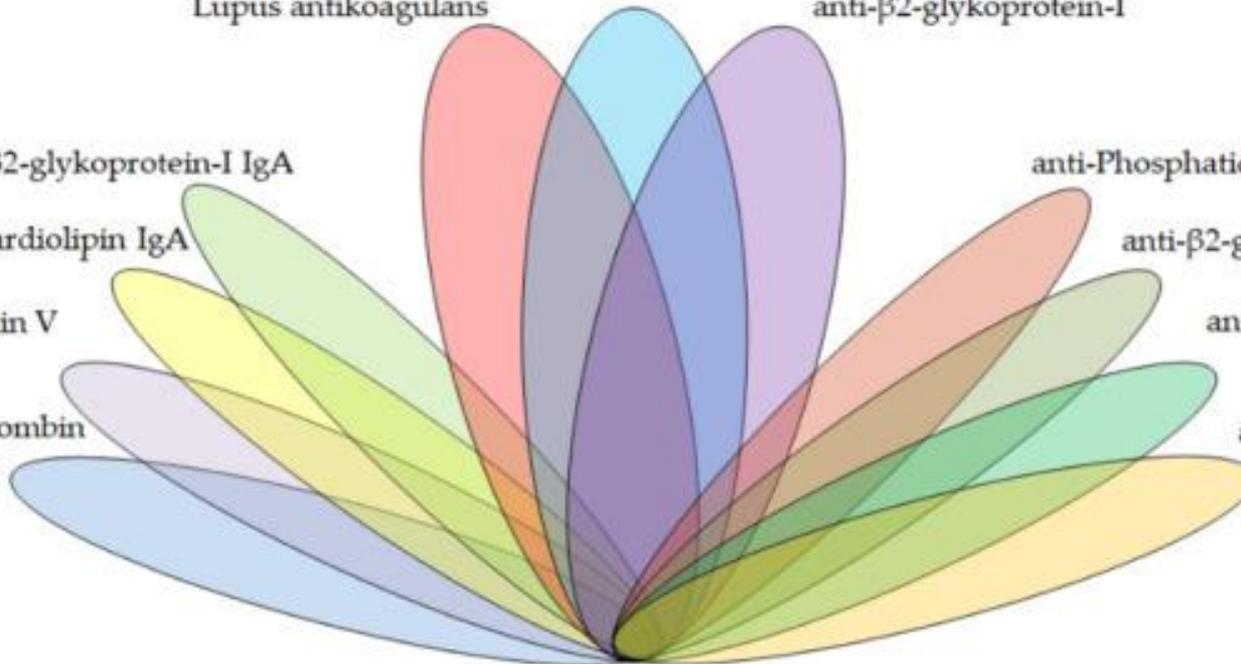
anti-β2-glykoprotein-I Domain I

anti-Annexin V and II

anti-Cardiolipln/Vimentin

anti-Prothrombin

anti-Protein S/Protein C



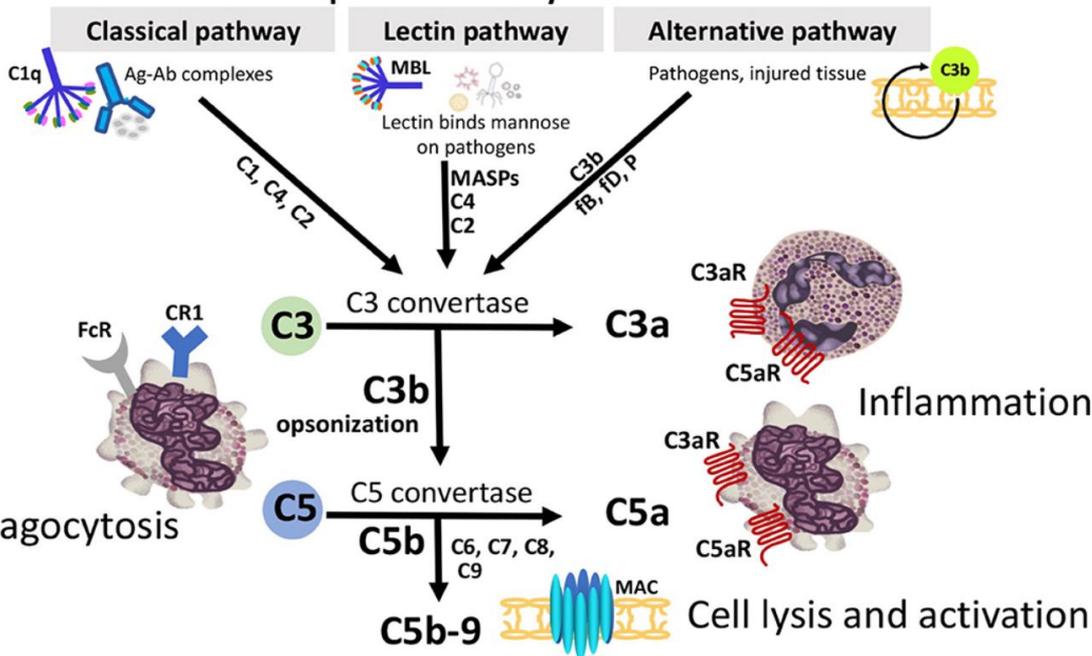
## \* АФС и оценка активации комплемента

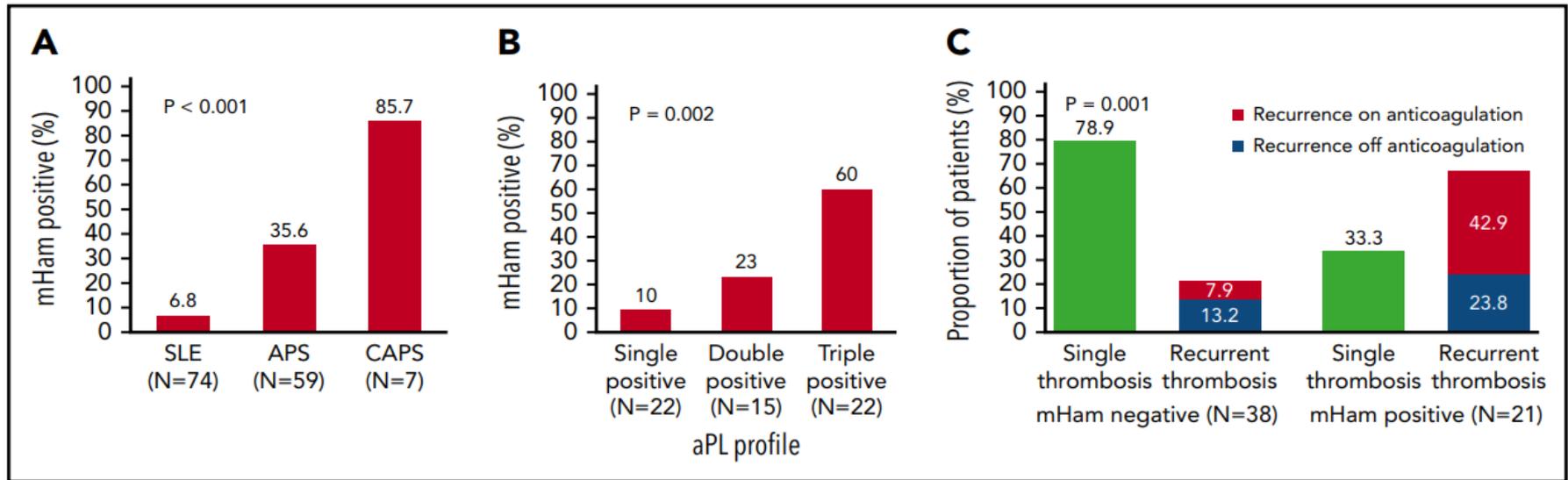
\* Based on animal studies showing a role of complement in APS-related clinical events, we used the modified Ham (mHam) assay (complement-dependent cell killing) and cell-surface deposition of C5b-9 to test the hypothesis that complement activation is associated with thrombotic events in APS. **A positive mHam (and corresponding C5b-9 deposition) were present in 85.7% of catastrophic APS (CAPS), 35.6% of APS (and 68.5% of samples collected within 1 year of thrombosis), and only 6.8% of systemic lupus erythematosus (SLE) sera.**

\* 1) Эта оценка попала в новые критерии СКВ (2013 и 2019)

\* 2) Проблема с выбором маркера активации комплемента: C3, C4, CH50, Мембраноатакующий комплекс C5b-9

### Complement system





**Figure 1. Complement activation in thrombotic APS and CAPS.** (A) Complement activation indicated by a positive mHam assay was detected in 35.6% of patients with APS and 85.7% of those with CAPS, compared with only 6.8% patients with SLE (*P* < .001). The percentage of patients with a positive mHam assay also increased in a triple-positive aPL profile (positive for lupus anticoagulant and anti-β2GPI and anti-cardiolipin antibodies) (B) and recurrent thrombosis (C). *P* values refer to the  $\chi^2$  test for trend in all cases.

- \* Активация комплемента (C5b-9) наблюдалась при 85,7% при КАФС, у 35,6% при АФС (из них у 68,5% при АФС на фоне тромбоза в течение 1 года) и только у 6,8% при СКВ.
- \* A positive mHam assay was associated with triple positivity (for lupus anticoagulant, anticardiolipin, and anti-β2GPI antibodies) and recurrent thrombosis. Patient-derived anti-β2GPI antibodies also induced C5b-9 deposition, which was blocked completely by an anti-C5 monoclonal antibody, but not by a factor D inhibitor, indicating that complement activation by anti-β2GPI antibodies occurs primarily through the classical complement pathway.
- \* Finally, patients with CAPS have high rates of rare germline variants in complement regulatory genes (60%), compared with patients with APS (21.8%) or SLE (28.6%) or normal controls (23.3%), and have mutations at a rate similar to that of patients with atypical hemolytic uremic syndrome (51.5%).

**Назарларыңызға рақмет !  
Благодарю за внимание !**



**Лаборатория Medilab Immunn  
Алматы, пр-т Назарбаева, 130  
к б н Романов Сергей Владимирович**