

УДК 616-008.9 (575.2) (04)
DOI 10.53473/16946324_2024_2

**АНТИФОСФОЛИПИДНИК СИНДРОМ АУТОИММУНДУК ТРОМБОЗДУК
ВАСКУЛОПАТИЯНЫН МОДЕЛИ КАТАРЫ (КЛИНИКАЛЫК БАЙКОО)
Джетыбаева М.К.¹, Койлубаева Г.М.², Болотбекова А.М.²**

¹Эл аралык Медициналык Мектебинин «VEDANTA» медициналык клиникасы
720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек улица Фучика, 34.

²Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики. 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3

Электрондук почта: mahabat1980@mail.ru

Кыскача мазмун

Антифосфолипиддик антителолор (АА) - бул иммуноглобулиндер, алардын жогорку деңгээли ар кандай жайгашкан жана турдуу калибрдеги кан тамырлардын (артериялык жана/же веноздук) тромбозуна, кош бойлуулуктун татаалдашууларына (түйүлдүктүн кайталануучу жоготуулары), теринин (ливедо), жүрөк клапандары, нерв системасынын жабыркашына жана тромбоцитопенияга алып келет.

Көрсөтүлгөн клиникалык окуя чыныгы клиникалык практикада антифосфолипиддик синдрому (АФС) менен ооруган бейтаптарды башкаруудагы кыйынчылыктарды көрсөтүп турат, атап айтканда, өз убагында диагноз коюу жана ошого жараша патогенетикалык терапияны кечендетүү, бул пациенттин борбордук нерв системасында кайтарылыгы өзгөрүүлөргө алып келди. Мындан тышкары, бул клиникалык байкоо критериялдуу АА дун спектрин аныктоо зарылдыгын көрсөтүп турат, өзгөчөсү кан тамыр катмарынын жана/же висцералдык органдардын жаңы же кайталануучу артериялык же веноздук тромбоз riski бар жаш бейтаптарда, ошондой эле АФС сыяктуу оор аутоиммундук оору менен ооругандардын прогнозуна жакшыртуу үчүн жетиштүү түрдө антиагреганттарды жана антикоагулянттарды колдонууну көрсөтөт.

Негизги сөздөр: антифосфолипиддик синдром, антифосфолипиддик антителолор, когнитивдик бузулуу, борбордук нерв системасы, тромбоз.

**ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AS A MODEL OF AUTOIMMUNE THROMBOTIC
VASCULOPATHY (CLINICAL OBSERVATION)**

Dzhetybaeva M.K.¹, Koilubaeva G.M.², Bolotbekova A.M.²

¹ Medical clinic of International Higher school of Medicine «Vedanta»
34 Fuchik street, 720000, Bishkek, Kyrgyz Republic.

² National Centre of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov. Bishkek. 3
Togolok Moldo, 720040, Bishkek, Kyrgyz Republic.

E-mail: mahabat1980@mail.ru

Abstract

Antiphospholipid antibodies (aPL) are immunoglobulins, high levels of which are characterize vascular thrombosis of any location (arterial and/or venous) and diameter, pregnancy complications (recurrent fetal loss), skin lesions (livedo), heart valves, nervous system and thrombocytopenia.

The presented clinical case demonstrates the difficulties of managing patients with antiphospholipid syndrome (APS) in real clinical practice, in particular in matters of timely diagnosis and, accordingly, delaying pathogenetic therapy, which led to irreversible changes in the central nervous system of this patient. In addition, this clinical observation indicates the need to determine the which of spectrum of aPL is diagnostic criteria, especially in young patients with new or recurrent arterial or venous thrombosis of the vascular bed and/or visceral organs, in order to prescribe adequate therapy using antiplatelet agents and indirect anticoagulants to improve prognosis of patients with such a severe autoimmune disease as APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cognitive impairment, central nervous system, thrombosis.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ КАК МОДЕЛЬ АУТОИММУННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ВАСКУЛОПАТИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Джетыбаева М.К.¹, Койлубаева Г.М.², Болотбекова А.М.²

¹Медицинская клиника «VEDANTA» при Международной Высшей Школе медицины (МВИШМ). Кыргызская Республика 720000, г. Бишкек улица Фучика, 34.

²Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. 720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3.

Электронная почта: mahabat1980@mail.ru

Резюме

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) представляют собой иммуноглобулины, высокий уровень которых характерен для тромбозов сосудов любой локализации (артериальные и/или венозные) и калибра, осложнений беременности (рецидивирующие потери плода), поражений кожи (ливедо), клапанов сердца, нервной системы и тромбоцитопении.

Представленный клинический случай демонстрирует трудности ведения пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) в реальной клинической практике, в частности в вопросах своевременной диагностики и соответственно отсрочки патогенетической терапии, приведшие к необратимым изменениям в центральной нервной системе у данного больного. Кроме того, настоящее клиническое наблюдение свидетельствует о необходимости определения спектра критериальных аФЛ, особенно у пациентов молодого возраста при впервые возникающих или рецидивирующих артериальных или венозных тромбозах сосудистого русла и/или висцеральных органов, с целью назначения адекватной терапии с применением антиагрегантов и антикоагулянтов непрямого действия для улучшения прогноза больных с таким тяжелым аутоиммунным заболеванием как АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, когнитивные нарушения, центральная нервная система, тромбоз.

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием макрососудистых и микрососудистых тромбозов, акушерской патологии, патогенетически связанных с синтезом антител к фосфолипид-связывающим белкам [1,2].

Термин «антифосфолипидный синдром» указывает на клинические проявления с устойчивыми антифосфолипидными антителами (аФЛ). К последним, согласно диагностическим критериям, отнесены: антитела к кардиолипину (аКЛ) IgG или IgM, и/или волчаночный антикоагулянт (ВА), и/или антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1 (анти- $\beta 2$ -ГП1). АФС признан одной из наиболее распространенных причин приобретенной тромбофилии [3].

АФС условно разделяется на 2 основные формы: первичный АФС, при котором отсутствуют клинические и лабораторные проявления другой патологии, и вторичный АФС, развивающийся на фоне системных аутоиммунных ревматических заболеваний (РЗ), в первую очередь СКВ. Частота выявления аФЛ среди больных СКВ составляет 50% и в 5–20 % случаев при других РЗ [4,5]. В то же время только у одной трети этих пациентов развиваются сосудистые тромбозы [3-5].

АФС обычно возникает у пациентов молодого и среднего возраста, при этом 85 % заболевших находятся в возрастном диапазоне от 15 до 50 лет [6,7]. Средний возраст начала клинических проявлений заболевания составляет 31 год. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Соотношение между мужчинами и женщинами может варьировать в зависимости от формы заболевания (1:3,5 – при первичном АФС и 1:7 – при вторичном, связанном с СКВ) [8]. У здоровых людей аФЛ определяются в 1–5 % случаев и аналогично другим аутоантителам частота их выявления увеличивается с возрастом [3]. Однако АФС возникает только у небольшого числа аФЛ-позитивных людей. С более высокой частотой аФЛ обнаруживаются у молодых пациентов с венозными или артериальными тромбозами, а также у женщин с повторными выкидышами или другой патологией беременности.

При АФС поражение может затрагивать сосуды различного калибра и локализации (капилляры, крупные венозные и артериальные стволы), что обуславливает чрезвычайно разнообразный спектр клинических проявлений, включающий венозные и артериальные

тромбозы, акушерскую патологию, неврологические, сердечно - сосудистые, кожные нарушения и тромбоцитопению. Наиболее частым и типичным признаком АФС являются рецидивирующие венозные тромбозы: тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей (НК), печеночных вен, воротной вены печени и [вен сетчатки](#). Венозные тромбозы при АФС развиваются в 2 раза чаще артериальных. Среди последних преобладают тромбозы церебральных артерий, приводящие к острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК): [транзиторным ишемическим атакам](#) и [ишемическому или геморрагическому инсульту](#). Другие неврологические нарушения могут включать [мигрень](#), [гиперкинезы](#), судорожный синдром, [нейросенсорную тугоухость](#), ишемическую нейропатию зрительного нерва, [поперечный миелит](#), деменцию различной степени выраженности. При лабораторном исследовании аФЛ присутствуют примерно у 13 % пациентов с инсультом, в 11% случаев – при инфаркте миокарда, у 9,5% – с тромбозом глубоких вен и 11–29 % – у женщин с преэклампсией. Известно, что более 20% инсультов у пациентов моложе 45 лет ассоциированы с АФС [1].

Клиническое наблюдение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения, трудности диагностики и ведения больных с АФС в реальной клинической практике.

Пациент М., 42 лет 06.02.2023г. поступил в медицинскую клинику (МК) «VEDANTA» при МВШМ (г. Бишкек). При первичном осмотре не удалось полноценно собрать анамнестические данные больного из-за выраженных когнитивных нарушений (КН). Из анамнеза (со слов отца пациента), длительность заболевания составила 5 лет. В дебюте болезни в возрасте 37 лет, у пациента М. отмечались эпизоды повышения артериального давления (АД), до максимальных значений 150/96 мм.рт.ст., по поводу чего он не лечился и не принимал соответствующие гипотензивные препараты.

В 2015 г. пациент М. перенес эмбологенный тромбоз глубоких вен НК, по поводу чего была проведена хирургическая операция – пликация пораженной венозной системы. Из анамнеза известно, что пациент выкуривал по 5-6 сигарет в день с возраста 20 лет, спиртными напитками не злоупотреблял. Ухудшение состояния больного отмечалось с 12.01.2023г., в виде выраженных периферических отеков, преимущественно НК. В последующем появились симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС), проявлявшихся снижением памяти и КН. 16.01.2023г. по линии СМП пациент поступил в отделение общей хирургии ГКБ №1 (г. Бишкек) с клиникой острой кишечной непроходимости. При лапоротомии обнаружен заворот кишечника с признаками серозно-геморрагического перитонита. Консилиумом врачей в составе невролога, терапевта и ведущих хирургов установлен диагноз: *Цирроз печени, неясной этиологии, высокой степени активности в стадии декомпенсации. Портальная гипертензия. Асцит. Спленомегалия. Токсико-метаболическая энцефалопатия. Тромбоцитопения неясной этиологии*. При лабораторном исследовании отмечалось снижение уровня тромбоцитов до $80 \times 10^9/\text{л}$. Сведений по другим клиническим и биохимическим анализам крови и мочи не было.

30.01.2023г. пациент М. был выписан из данного медицинского учреждения с купированием клиники кишечной непроходимости. В последующем в связи с сохранением серьезной цереброваскулярной патологии пациент М. был госпитализирован в МК «VEDANTA» при МВШМ.

При первичном объективном осмотре: общее состояние больного было тяжелым. Периферических отеков не было. Кожный покров и видимые слизистые оболочки без изменений. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушивались, SpO₂-96%. Тоны сердца были звучными, ритм правильный. Уровень артериального давления (АД) – 110/70 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла 68 уд. в мин. Живот при пальпации был мягким, слегка болезненным в зоне послеоперационной раневой поверхности. Размеры печени и селезенки не были увеличены. Дизурических явлений не было. Стул был регулярным. *Неврологический статус*: сознание больного было заторможенным, отмечалась дезориентация в пространстве и во времени. Для оценки когнитивной функции (КФ) пациента использовалась монреальская шкала МоСа-тест, оценивающая различные когнитивные сферы (внимание, концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию). По шкале МоСа максимальное количество баллов составило 18, что свидетельствовало о наличии у больного деменции умеренной степени выраженности (норма – 28-30 баллов, 24-27 баллов – пограничные КН, 20-23 балла – легкая деменция, 11-19 баллов – умеренная деменция, менее 10 баллов – тяжелая деменция [9]. По

данным лабораторных методов исследования было выявлено снижение уровня гемоглобина до 119 г/л (при норме до 120 г/л), тромбоцитов до 152×10^9 /л (при норме 320×10^9 /л), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 21 мм/ч по Панченкову (при норме до 15 мм/ч); в биохимическом анализе крови и в общем анализе мочи – без патологии; уровень сывороточного креатинина – 78 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 105,8 мл/мин; в иммунологическом анализе крови определялись повышение уровня аФЛ: а/л к кардиолипину IgM – 104 (в норме менее 44) Ед/мл, к кардиолипину IgG – 71 Ед/мл (в норме менее 48), анти- β 2-ГП1 – 77 Ед/мл (в норме 0,0-7,0), ВА – 2,81 (в норме 0,79-1,19 расчетный коэффициент), Антинуклеарный фактор (методом непрямой иммунофлюоресценции на клеточной линии Нер2) был отрицательным. По данным инструментальных методов исследования: МРТ - головного мозга (от 02.01.2023г.) были обнаружены признаки *ишемического поражения лимбико-ретикулярного комплекса с медиальной атрофией височных долей и метаболической энцефалопатии, субатрофии гиппокампа*; эхокардиографии – клапанной и другой структурной патологии не было выявлено, за исключением *адгезивного перикардита*; на ультразвуковом исследовании с доплерографией периферических артерий и вен был выявлен *тромбоз дистального сегмента задней большеберцовой и бедренной вен (ЗББВ) без признаков флотации*.

Учитывая рецидивирующий сосудистый тромбоз глубоких вен НК с плекацией в анамнезе, транзиторную тромбоцитопению (в анамнезе согласно выписному эпикризу из отделения общей хирургии ГКБ №1 уровень тромбоцитов снижался до 80×10^9 /л), высокие титры аФЛ, отсутствие клинических и лабораторных критериев, характерных для других аутоиммунных РЗ, пациенту М. был верифицирован следующий клинический диагноз: *первичный АФС, с поражением сосудов головного мозга (ишемическое поражение лимбико-ретикулярного комплекса с медиальной атрофией височных долей, со снижением когнитивных функций по индексу МоСА – 18 баллов), рецидивирующий тромбоз вен НК (дистального сегмента ЗББВ с пликацией от 2015г.), тромбоцитопения (в анамнезе), иммунологические нарушения (повышение а/л к кардиолипину IgG и IgM изотипов, анти- β 2-ГП1 и ВА). Состояние после лапаротомии от 06.01.2023г. и устранения кишечной непроходимости*.

В стационаре проводилась антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, включавшая применение варфарина с титрованием дозы последнего до целевых значений МНО (3,0-4,0) и мемантина по схеме. Пациент М. на 10-й день стационарного лечения был выписан на амбулаторное долечивание без признаков улучшения когнитивной функции. В последующем через 3 месяца (26.04.2023г.) динамического наблюдения и лечения у пациента М. отмечалось некоторое улучшение симптомов поражения ЦНС, прежде всего – когнитивной функции (значения по шкале МоСА составили 21 баллов), свидетельствовавшие о наличии у пациента признаков легкой деменции, что подтверждалось положительной динамикой лабораторных маркеров АФС: снижение уровней аФЛ – а/л к кардиолипину IgM - 65 Ед/мл (до 12 отн. ед./мл), к кардиолипину IgG - 11,25 Ед/мл (до 12 отн. ед./мл); анти- β 2-ГП1 - 95,08 Ед/мл (до 20 отн. ед./мл) и ВА – 2,81 (0,79-1,19 расчетный коэффициент).

Обсуждение

АФС является причиной 14% всех видов ОНМК, 11% инфарктов миокарда, 10% тромбозов глубоких вен, 15% патологии беременности и относится к потенциально тяжелым состояниям (Cervera R. et al., 2017; Corban M.T. et al., 2017). Согласно современным представлениям для диагностики АФС требуется наличие одного из характерных (критериальных) клинических признаков (сосудистые тромбозы и/или патология беременности) и одного из лабораторных критериев (позитивные а/л к кардиолипину IgG и IgM изотипов, анти- β 2-ГП1 и ВА), которые должны быть позитивными при первичном осмотре больного и при двух последовательных обследованиях (не раньше чем через 12 недель). Данный клинический случай приведен нами с целью ознакомления ревматологов и врачей других специальностей (кардиологов, психотерапевтов, неврологов, ангиохирургов, акушер-гинекологов и т.д.) с проблемой диагностики АФС и ведения пациентов с данной патологией в реальной клинической практике. Как правило, причиной инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза НК, считают следствием атеросклеротического поражения. Зачастую, акцентирование внимания врачами на результатах рутинных (неинформативных) методов исследования приводит к неправильной трактовке клинического диагноза, отсрочки патогенетической терапии и развитию неблагоприятного исхода болезни [10].

По данному клиническому случаю имеются проблемы, касающиеся в отсутствии своевременной диагностики АФС, приведшие к необратимым изменениям со стороны ЦНС, что явилось причиной ухудшения качества жизни наблюдаемого больного и практически к его ранней инвалидизации в столь молодом активном возрасте. Симптомы дебюта заболевания, свидетельствовали о наличии у данного

пациента М. сосудистого компонента поражения артериального и венозного русла, что требовало проведения дополнительных методов лабораторного и инструментального исследований для установления диагноза АФС.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует о необходимости лабораторного исследования аФЛ на ранних этапах заболевания (при впервые возникающих артериальных или венозных тромбозах сосудистого русла или висцеральных органов) для назначения адекватной терапии с целью предупреждения развития дальнейших тромбозов и улучшения прогноза больных с таким тяжелым аутоиммунным заболеванием как АФС.

Список литературы:

1. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1498-509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X
2. Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С. и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak T.M., Cheldieva F.A., Nurbaeva K.S., et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, mechanism of development, therapy issues. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(4):4-21. (In Russ.)].
3. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306.
4. Arbuckle M.R., McClain M.T., Rubertone M.V., et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526–33. DOI: 10.1056/NEJMoa021933.
5. Roubey R.A. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome (Review). *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1444–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390903/>.
6. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment / S. Negrini [et al.] // *Clin. Exp. Med*. 2017, Vol. 17, № 3: 257–267.
7. Biggioggero, M. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome/M. Biggioggero, P. L. Meroni // *Autoimmun. Rev.*, 2010. Vol. 9, № 5: 299–304.
8. Антифосфолипидный синдром. Издательство «Литтера», Москва, 2004, 424стр. Под редакцией Е.Л.Насонова.
9. https://www.cochrane.org/ru/CD010775/DEMENTIA_monrealaskaya-kognitivnaya-ocenka-test-mosadlya-diagnostiki-bolezni-alcgeymera-i-drugih-vidov.
10. Bertolaccini M.L., Gomez S., Pareja J.F., et al. Antiphospholipid antibody tests: spreading the net. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11): 1639-43. doi: 10.1136/ard.2005.035824.