

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Мирзохид Сабитжанович Мусаков

Дурдона Акбаралиевна Раимова

Ташкентский государственный медицинский университет.

Ташкент, Узбекистан

Аннотация: Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к числу наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины. Изучение АФС находится в центре внимания исследователей во всём мире. Изучение антифосфолипидного синдрома является приоритетным направлением современного здравоохранения. Это связано с высокой демографической значимостью данной патологии. Антифосфолипидный синдром (АФС) — это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител и клиническими проявлениями в виде тромбозов различной локализации, акушерской патологии и тромбоцитопении. Примерно у 1% пациентов с АФС развивается катастрофический АФС. При антифосфолипидном синдроме поражаются сосуды любого калибра и локализации, при этом тромбоз не отражается морфологическими признаками воспаления в стенке сосуда. Несмотря на значительный прогресс в изучении АФС, многие аспекты его патогенеза и лечения остаются дискуссионными, что определяет необходимость дальнейших исследований для разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, антикардиолипиновые антитела, тромбозы.

Актуальность: Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное приобретенное тромбофилическое заболевание, связанное с наличием антител, проявляющееся артериальными или венозными тромбозами и неблагоприятным течением. В основе развития патологии лежит образование иммунной системой антител к фосфолипидам, входящим в структуру клеточных мембран. Антитела атакуют собственные клетки, что и приводит к нарушению в их работе и, следовательно, симптомам болезни [1]. Антифосфолипидный синдром (АФС) – приобретенный аутоиммунный гиперкоагуляционный синдром, характеризующийся венозными и/или артериальными тромбозами и/или осложнениями беременности, а также наличием антифосфолипидных антител. Антифосфолипидные антитела (АФА) – это разнообразная группа аутоантител,

направленных против собственных белков, связанных с мембранными фосфолипидами [2]. Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой специфическое приобретенное аутоиммунное состояние с гиперкоагуляционным компонентом, для которого характерно формирование тромботических осложнений в венозном или артериальном русле. Данные антитела образуют гетерогенную группу аутоиммунных иммуноглобулинов, мишенью которых становятся эндогенные белковые структуры, ассоциированные с фосфолипидными компонентами клеточных мембран [3]. Антифосфолипидный синдром, впервые описанный в 1986 г. G.R.V. Hughes, E.N. Harris и A.E. Gharavi, является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови [1–5]. Клинические проявления, связанные с антифосфолипидными антителами (аФЛ) в крови, варьируют от бессимптомного носительства аФЛ до угрожающих жизни проявлений, связанных с размером, числом и видом окклюзированных сосудов [4]. Распространенность АФС составляет от 20 до 50 случаев на 100 тыс. человек (в зависимости от этнического происхождения), а заболеваемость – примерно 5 случаев на 100 тыс. человек в год. АФС обычно возникает у молодых пациентов и людей среднего возраста, при этом 85 % заболевших находятся в возрастном диапазоне от 15 до 50 лет. 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) [1, 9]. АФА могут присутствовать в крови здоровых людей, у пациентов с инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и при использовании некоторых лекарственных средств. В этих случаях АФА обычно определяются в низком титре и не увеличивают риск тромбоза или неблагоприятного исхода беременности. У здоровых людей АФА определяются в 1–5 % случаев и аналогично другим аутоантителам частота их выявления увеличивается с возрастом [5]. Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор не известна. Частота обнаружения различных аФЛ: антител к кардиолипину (аКЛ) и волчаночного антикоагулянта (ВА) – в крови здоровых людей варьирует от 0 до 14% (в среднем 1–5%; в высокой концентрации — менее чем у 0,2%) и увеличивается у лиц пожилого возраста, особенно с хроническими заболеваниями [6]. По современным представлениям, аФЛ – не только серологический маркер, но и важный патогенетический медиатор, вызывающий развитие основных клинических проявлений АФС: тромбоза, акушерской патологии, цитопений и др. В целом, аФЛ обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции

гемостаза, нарушение которых приводит к гиперкоагуляции. Взаимодействие аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран - сложный феномен, в реализации которого ключевую роль играют так называемые кофакторы. Необходимым условием для связывания аКЛ, выделенных из сыворотки больных АФС, с кардиолипином является наличие так называемого аКЛ-кофактора, который в большинстве случаев идентифицируется как естественный антикоагулянт крови – β 2-гликопротеин 1 (β 2-ГП1). Наряду с β 2-ГП1 в качестве кофакторов (или аутоантигенов) могут выступать другие белки, причем многие из них принимают непосредственное участие в регуляции свертывания крови [7]. По современным представлениям важную роль в развитии аутоиммунной тромботической васкулопатии при антифосфолипидном синдроме (АФС) играют антитела к фосфолипидам (аФЛ), маркеры повреждения/дисфункции эндотелиальных клеток (ЭК) (растворимые клеточные молекулы адгезии – рКМА, антиген фактора Виллебранда – ФВАг), показатели активации клеточного иммунитета (цитокины, их растворимые рецепторы, растворимый CD40 лиганд, неоптерин), компоненты комплемента и белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок – СРБ) [8]. Наиболее часто в клинической практике для диагностики АФС используют определение антител к кардиолипину (аКЛ), В-2-гликопротеин -1-кофакторзависимых антител (аВ2-ГП-1). Волчаночного антикоагулянта (ВА), реже исследуют уровень антител к аннексину V и протромбину. Антитела к кардиолипину (аКЛ) являются основным типом антител к фосфолипидам и могут обнаруживаться при различных аутоиммунных заболеваниях (системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите, системных васкулитах). а также при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, инсульте, гемолитической анемии, некоторых инфекциях, вызванных вирусом гепатита С, вирусом Эбштейн-Барр, стрептококками, стафилококками. При взаимодействии с фосфолипидами мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов в присутствии кофактора В2-гликопротеина-1 (В2-ГП-1), аКЛ вызывают разрушение этих клеток и способствуют возникновению тромбозов и тромбоэмболий. в качестве кофакторов, наряду с В2-ГП-1, могут выступать другие. белки свертывания крови протромбин (фактор II), протеин С, протеин S аннексин V, тромбомодулин, кининоген и многие другие [9]. Диагностика АФС довольно сложна и носит комплексный характер. Самым диагностическим распространённым методом исследования при АФС является изучение параметров системы гемостаза, которая несет в себе следующие основные функции – сохранение жидкого состояния крови в сосудах, остановку кровотечения при травме, лизис образовавшихся сгустков [2]. Достоверный АФС диагностируют при наличии хотя бы одного клинического и одного

серологического критерия. Для правильной постановки диагноза необходимо соблюдать ряд правил.

1. Тромбоз должен подтверждаться инструментальными (доплерография, ангиография) или морфологическими методами.

2. При диагностировании должна быть исключена возможность объяснения акушерских проявлений АФС другими факторами. Выявление аФЛ следует проводить только стандартными методами. Для определения аКЛ и а β 2-ГПІ используется иммуноферментный анализ. Обнаружение ВА согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза.

3. Выявление аФЛ следует проводить только стандартными методами. Для определения аКЛ и а β 2-ГПІ используется иммуноферментный анализ.

4. Нельзя говорить об АФС, если персистенция аФЛ не сопровождается развитием клинических проявлений данного синдрома в течение 5 лет от момента их выявления, поскольку синтез аФЛ возможен и в норме.

5. АФС может сочетаться с другими врожденными или приобретенными факторами риска тромбозов. Независимо от возраста, почти в половине случаев время играет роль «раз решающего», провоцирующего фактора [10]. Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома имеет объективные трудности, так чувствительность тестов на основе иммуноферментного анализа остается низкой. В настоящее время разрабатываются новые диагностические тесты на основе линейного энзимоиммунного анализа, которые позволяют повысить чувствительность определения антифосфолипидных антител [11]. Для диагностики АФС используются Международные критерии, пересмотренные в 2006 году. Для постановки диагноза необходимо наличие у пациента тромбоза или акушерской патологии в анамнезе и двукратное обнаружение антител к фосфолипидам в течение 12 недель [12].

Цель: Цель исследования выявить дополнительные факторы тромбогенного риска, на основе изучения клинических проявлений и иммунологических маркеров при антифосфолипидном синдроме.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Установить иммунологические показатели, ассоциированные с тромбозами и клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома.

2. Оценить особенности клинико-лабораторных проявлений при вероятном антифосфолипидном синдроме.

Материалы и методы исследования: При проведении исследования использовались: пациенты с клиническими проявлениями АФС и наличием АФЛА в крови, практически здоровые лица. Спектр клинических проявлений иммунологических маркеров АФС, показатели общего анализа крови, системы гемостаза, изменение клинических проявлений и иммунологических маркеров

АФС. В исследование включено 82 пациента с диагнозом верифицированного АФС, 45 пациентов с диагнозом вероятного АФС и 37 практически здоровых человека. С системной красной волчанкой (СКВ) была выявлена у 18 пациентов с верифицированным АФС (верифицированный АФС+СКВ) и у 21 пациента с вероятным АФС (вероятный АФС+СКВ). Термин первичный АФС использовался для описания пациентов с верифицированным АФС в отсутствии сопутствующих заболеваний, в частности, СКВ. Проводилось открытое, проспективное, динамическое, сравнительное исследование. Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 лет и старше, стационарные или амбулаторные пациенты диагнозом верифицированного (согласно пересмотренным критериям, Сидней, 2006) или вероятного АФС.

Результаты: Средний возраст пациентов с верифицированным АФС составил 31,0 (26,0-37,5) года, с вероятным АФС - 33,0 (27,0-48,0) лет, практически здоровых лиц (группа контроля) - 34,0 (25,0-44,0) лет и не отличался между группами ($H=1,09$; $p=0,558$). Проведено одномоментное клиническое и лабораторное исследование пациентов. Клиническое обследование включало сбор жалоб, данных анамнеза, оценку клинических проявлений АФС при объективном осмотре и при анализе медицинской документации на момент проведения исследования. Среди клинических проявлений АФС у пациентов были выявлены тромбоцитопения, поражения кожи неврологические, суставные и нефрологические проявления. Лабораторное обследование включило выполнение общего анализа крови, исследование показателей коагулограммы и наличия волчаночного антикоагулянта (ВА) в коагуляционных тестах. Пациенты с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска с вероятным АФС с сопутствующей СКВ ($n=15$) и верифицированным АФС с сопутствующей СКВ ($n=17$) были сравнимы по клиническим проявлениям) и иммунологическим маркерам АФС ($p>0,05$). У пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом одновременное наличие двух и более видов антифосфолипидных антител (профиль антифосфолипидных антител высокого тромбогенного риска значительно повышало вероятность развития клинических проявлений).

Выводы: АФС является системным заболеванием и может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных органов и систем, вплоть до развития, так называемой, катастрофической формы АФС, характеризующейся острой полиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС синдроме, с развитием острого респираторного дистресс синдрома, поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами [13]. Современная систематизация АФС предусматривает разделение на первичную форму (возникающую изолированно, без сопутствующей патологии) и вторичную, развивающуюся на фоне

аутоиммунных ревматических и неревматических заболеваний, злокачественных неоплазий, инфекционных процессов или как следствие фармакотерапии определенными лекарственными средствами. Особого внимания заслуживает катастрофический АФС (КАФС) – наиболее тяжелый вариант течения синдрома. Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор неизвестна. Частота обнаружения различных аФЛ в крови здоровых людей варьирует от 0 до 14% (в среднем 1–5%; в высокой концентрации - менее чем у 0,2%) и увеличивается у лиц пожилого возраста, особенно с хроническими заболеваниями [14]. В условиях Узбекистана данная патология, хотя и встречается в практике, не всегда обосновывается специалистами различных профилей и поэтому лечение чаще направлено на проведение противовоспалительной и метаболической терапии. Самые частые и характерные проявления АФС - венозные и/или артериальные тромбозы и акушерская патология [15]. К проблеме АФС в последние годы существенно возрос интерес, т.к. накопились данные о высокой частоте этого патологического процесса и возможности его возникновения не только при системной красной волчанке и других иммунных заболеваниях, но и в качестве самостоятельной формы патологии, приводящей к возникновению тромбозов и акушерской патологии. Следует отметить, что данные о частоте АФС в общей популяции весьма разноречивы. Во многом это связано с существующей путаницей в лабораторной диагностик и отсутствием четких критериев верификации антифосфолипидных антител (АФА) [16].

Заключение: Стратификация риска неблагоприятных исходов является важной составляющей современных медицинских исследований. Разделение пациентов на группы с высоким и низким риском неблагоприятных событий необходимо для ранней профилактики развития осложнений заболевания и назначения своевременной адекватной терапии. Тромбозы могут приводить к необратимым органным повреждениям, ранней инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. При ревматических заболеваниях (РЗ) они наиболее часто встречаются в случае антифосфолипидного синдрома (АФС) [17]. Определение антифосфолипидных антител играет существенную роль в диагностике АФС при клиническом подозрении на данное заболевание и, следовательно, приводит к со ответствующим терапевтическим последствиям. Достоверное определение специфичных антифосфолипидных антител с помощью иммунологических методов наряду с обнаружением волчаночного антикоагулянта является обязательным для постановки диагноза в соответствии с международными стандартами. Новые подходы, которые включают определение профиля отдельных антифосфолипидных антител в сыворотке пациента, делает возможным более детальную диагностику АФС [10,17,18].

Совершенствованием диагностики и определение индивидуального профиля антител для конкретного пациента позволит в будущем улучшить оказание помощи пациентам с данной патологией, прогнозировать и предотвращать осложнения данного заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. М. Салимова, Ф.Н. Атаева. Акушерские осложнения при антифосфолипидном синдроме. Central Asian journal of education and innovation. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10679313>. 28-35.
2. А.Д. Махмудова, Ж.Д. Хужахмедов, И.В. Бергер. Клинические случаи антифосфолипидного синдрома в практике врача-гематолога. Shoshilinch tibbiyot axborotnomasi, 2021, 14-tom, №3. удК:616.151.511:616-002.77:618.3:616.8-009.24. 93-98.
3. Д.А. Балданова. Антифосфолипидный синдром: этиология, патогенез, методы диагностики, лечение. РМЖ. 2025;6:30–34. DOI: 10.32364/2225-2282-2025-6-6
4. Е.Л. Насонов. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 424 с. [Nasonov EL, editor. Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Litterra; 2004. 424 p.]
5. Е.В. Макаренко. Антифосфолипидный синдром. Проблемы и здоровье экологии. УДК 616-008.9. 4-11.
6. Решетняк. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии. Consilium medicum. 2002;(4):408–15. [Reshetnyak TM. Antifosfolipidnyi sindrom: diagnoz i printsipy terapii. Consilium medicum. 2002;(4):408–15.]
7. Т.М. Решетняк. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71.
8. Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Т.М. Решетняк, Е.Л. Насонов. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома. Часть I – антифосфолипидные антитела. НИИР РАМН, Москва. НАУЧНОПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ № 5, 2009 НАУЧНОПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ № 5, 2009
9. Решетник Т.М. Антифосфопипиный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматическою патологией / ТМ. Решетняк, М.Ю, Щорбакова. Л.В. Жданова. Е Л. Насонов // Научно-практическая ревматология, 2008 -N.. _ С. 48-57
10. Л. В. Кондратьева, Т.М. Решетняк. Антифосфолипидный синдром: диагностика и профилактика тромбозов. Ревматология ¹ 3 (54) — 2010. 52-56.
11. Волкова М.В., Кундер Е.В., Генералов И.И., Роггенбук Д..

Антифосфолипидные антитела: современные представления о патогенетическом действии и лабораторной диагностике. Вестник ВГМУ, 2015, Том 14, №3. 6-15.

12. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2006 Feb. – Vol. 4, N 2. – P. 295–306.

13. А.А. Гончарова, Е.Р. Кравченко, Г.В. Кривчик, И.Р. Вотрина, В.Ю. Чебакова. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Мать и дитя в Кузбассе. №1(72) 2018. 52-56.

14. Д.А. Балданова/ Антифосфолипидный синдром: этиология, патогенез, методы диагностики, лечение. РМЖ. 2025;6:30-34. DOI: 10.32364/2225-2282-2025-6-6.

15. О. Бустанов, Ё. Маджидова, Н. Насирдинова, Клинический случай антифосфолипидного синдрома: особенности течения. Неврология, 1(3), 78–79. 2023. <https://inlibrary.uz/index.php/nevrologiya/article/view/19350>

16. А.А. Денисова, Н.Н. Мартынович. Антифосфолипидный синдром Сибирский медицинский журнал, 2009, № 4. 136-139

17. Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, А.А. Шумилова, К.С. Нурбаева, М.И. Черкасова, Е.Ю Самаркина, А.М. Лиля, Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. Современная ревматология. 2023;17(1):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-31-37

18. У. Маджидова, О. Бустанов Диагностика, клинко-нейрофизиологические и иммунологические особенности антифосфолипидного синдрома при нарушениях мозгового кровообращения при системных заболеваниях соединительной ткани. Каталог монографий, 1(1), 3–101. 2023. <https://inlibrary.uz/index.php/monographs/article/view/21789>