

## ЛАТЕНТНЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Т.В. Мухоедова, О.В. Жидкова, Л.Г. Князькова, Т. А. Могутнова

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина

[cpssc@nricp.ru](mailto:cpssc@nricp.ru)

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антитела к кардиолипину, эндокардит, тромботические ангиопатии.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунный полисистемный синдром, включающий совокупность разнообразных клинических проявлений, из которых наиболее характерны: артериальные и венозные тромбозы, обычно рецидивирующие; у женщин повторные спонтанные абортс или внутриутробная смерть плода; тромбоцитопению. Истинная частота АФС неизвестна, отмечена преимущественная заболеваемость лиц молодого возраста и женщин. Патогенез АФС обусловлен присутствием гетерогенных аутоантител из семейства IgG и IgM, мишенью которых являются измененные фосфолипиды, точнее, кардиолипид, эндотелия и эндокарда. АКА связывают фосфолипиды клеточных мембран прямо или через  $\beta$ 2-гликопротеин-1. Ключевым механизмом в развитии АФС считается влияние АКА на сосудистые, клеточные и гуморальные компоненты коагуляции, что, в конечном счете, приводит к хроническому предтромботическому состоянию. Кроме того, активация эндотелия, тромбоцитов и лимфоцитов вовлекает провоспалительный каскад с продукцией цитокинов и постепенным формированием васкулитов различной локализации [2, 6]. Поскольку могут поражаться сосуды любого калибра – от капилляров до крупных венозных, артериальных и аорты, спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен.

Для поражения сердца наиболее характерным считается сочетание клапанных пороков с ИБС, инфаркт миокарда у лиц молодого возраста, интракардиальные тромбы, которые могут имитировать миксому при УЗИ сердца. Ускоренный атерогенез объясняется воздействием АКА на липопротеиды очень низкой плотности [6]. Описана кардиомиопатия с быстрой декомпенсацией кровообращения в терминальную стадию. Особый интерес представляют данные о том, что повышенный уровень АКА является фактором повышенного риска тромбоза коронарных шунтов, быстрого развития рестенозов после АКШ (менее чем через год), а также развития ИБС трансплантированного сердца [3, 11].

Вместе с тем, литературные данные о клиническом течении до- и послеоперационного периода у кардиохирургических больных с АФС, ограничены. Практически отсутствуют сведения о

### Клиническая манифестация АФС (адаптировано по J.S. Levin, 2002 г.)

Артериальные тромбозы	Некроз фаланги пальцев, инфаркты внутренних органов, включая надпочечники; мезентериальная ишемия, каротидные тромбозы и пр., синдром Рейно (особенно у лиц молодого возраста)
Венозные тромбозы	Тромбозы глубоких вен голени, печеночной вены (синдром Бадд-Киари), нижней полой вены, вен сетчатки и пр.
Акушерская патология	Рецидивирующие спонтанные абортс в I триместре или потеря плода во II–III триместре; HELLP-синдром
Кожные проявления	Разнообразны: сетчатое ливедо, язвы и некрозы, акроцианоз, диффузная пурпура
Неврологические	Рецидивирующие церебральные тромбозы, хроническая мигрень, ишемическая энцефалопатия, преходящие ОНМК (особенно у молодых)
Почечные нарушения	Протеинурия, гематурия, гипертензия, прогрессирующая почечная недостаточность
Легочные	ТЭЛА, редко респираторный дистресс-синдром
Поражения сердца	Эндокардит, клапанные вегетации, ИБС и инфаркт миокарда (особенно у лиц молодого возраста), сочетание ИБС и клапанного порока, интракардиальные тромбы
Гематологические осложнения	Тромбоцитопения, тромботическая гемолитическая анемия

частоте послеоперационных полиорганных дисфункций, хотя логично предположить участие АКА в формировании органных тромбозов и повреждений.

Цель исследования – выявить частоту и клинические проявления АФС у кардиохирургических пациентов с повышенным риском его развития.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 кардиохирургических больных, в возрасте  $45 \pm 7$  лет. Среди обследованных было 40 мужчин и 20 женщин. Отбор больных проводился в соответствии с литературными данными о максимальной встречаемости АФС при различных кардиологических заболеваниях, т.е.: лица моложе

50–55 лет с ИБС и инфарктом миокарда, сочетание клапанной патологии с ИБС, хроническая ТЭЛА, тромбофлебит вен голени в анамнезе. Основную часть составили больные с ИБС (n=31). На 2 месте больные с ППС и сочетании ППС с ИБС (n=20), 9 больных с хронической ТЭЛА. Соответственно среди оперативных вмешательств превалировало аорто- и маммарокоронарное шунтирование (51,6%). Клапанная коррекция выполнена в 23,3%, сочетанные операции в 10 и в 15% проведена тромбэктомия из ствола и ветвей легочной артерии.

Содержание АКА определялось иммуноферментным методом (наборы Argentic Diagnostic Germany), в единицах оптической плотности. Больные разделены на 2 группы: с нормальным и повышенным уровнем АКА. В послеоперационном периоде диагностические критерии органных дисфункций соответствовали Consensus ACCP/SCCM, (1992), кроме острой почечной недостаточности [5]. Диагностические критерии почечной недостаточности соответствовали классификации RIFLE, (2003) [15].

Статистическая обработка в программе BIO-STAT, с определением  $M \pm m$ , достоверность различий по непараметрическому критерию  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных повышенный титр АКА установлен почти в половине случаев (в 46,7%), что превышает частоту АФС у кардиологических и кардиохирургических больных в других публикациях, установленную на основании «люпус-антикоагулянта» [1, 10, 13]. Обращает внимание максимальная встречаемость повышенных титров АКА у пациентов с хронической ТЭЛА (5 из 9) и при сочетании пороков с ИБС (в 50% случаев). Дооперационные проявления АФС практически

цефалопатия считаются наиболее частым клиническим проявлением АФС (от 30 до 50%) [13]. Данные о частоте артралгий и миалгий обычно касаются АФС при системных заболеваниях, которые у наших пациентов отсутствовали [1]. Согласно проспективным исследованиям, часто встречающимся признаком являются тромбозы глубоких вен голени (в среднем, в 40% случаев) [2, 6]. У наших больных тромбофлебиты вен голени зарегистрированы реже, и, как правило, у больных с хронической ТЭЛА. Ни в одном случае в анамнезе не установлены кожные проявления АФС и акушерские инциденты у женщин [9, 13]. Выявленная частота тромбоцитопении при поступлении (25%) соответствует другим публикациям (в среднем, 30%) [12]. Таким образом, в целом, дооперационное течение АФС скорее соответствовало латентному. Истинная причина ОНМК, выявленного в части случаев в анамнезе, остается неясной и могла заключаться как в АФС, так и в тромбозах из клапанных вегетаций. В литературе обращается внимание, что АФС чаще встречается, чем диагностируется. Это объясняется как гетерогенностью клинических проявлений, так и сниженной информативностью теста на неспецифичный «люпус-антикоагулянт», по сравнению с содержанием прямого эндотелий-повреждающего фактора, т. е. АКА. На неспецифичность, ложноположительные или, наоборот, ложноотрицательные результаты люпус-антикоагулянта настойчиво обращают внимание многие авторы [6, 11, 13]. Аналогичные данные в различной информативности тестов приводятся и относительно кардиохирургических больных [1, 10, 13]. Наличие системного заболевания в анамнезе (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит) или некоторых онкогематологических, безусловно, облегчает диагностику. В любом случае следует еще раз подчеркнуть высокую информативность диагностического теста АКА в выявлении АФС.

В послеоперационном периоде частота органных дисфункций в 2 раза чаще зарегистрирована среди больных с повышенным уровнем АКА (в 43 и в 22% соответственно). При всем многофакторном генезе органных дисфункций, считающихся почти неотъемлемым компонентом течения послеоперационного периода в сердечно-сосудистой хирургии, недостоверность между группами с различными уровнями АКА могла объясняться небольшим числом обследованных (таблица). Максимальные, хотя также недостоверные различия в частоте, касались неврологических дисфункций (церебральная кома) и почечной недостаточности: соответственно в 4 и в 6 раз больше, по сравнению с больными без АФС. Эти результаты соответствуют имеющимся литературным данным [4, 10, 14]. Сообщается, что кардиохирургические пациенты с АФС имеют повышенную частоту осложнений и госпитальной летальности [7]. По другим данным,

*Клинические проявления АФС в дооперационном периоде у кардиохирургических пациентов с повышенным содержанием антител к кардиолипину, n=32)*

	n (%)
Неврологические (мигреноподобные боли, ОНМК) в анамнезе	10 (36)
Суставной синдром в анамнезе	8 (29)
Тромбозы глубоких вен голени в анамнезе	6 (22,4)
Тромбоцитопения при поступлении	7 (25)

отсутствовали при поступлении больных в стационар.

Только в анамнезе установлены в 36% неврологические симптомы, обычно в виде мигреноподобных болей, реже ОНМК; затем артралгии (также почти в трети случаев) [2]. По литературным данным, хроническая мигрень и ишемическая эн-

## Послеоперационные органические дисфункции

Органические дисфункции	Уровень АКА		$\chi^2$
	нормальный	повышенный	
Всего	7 (21,8%)	12 (42,8%)	>0,05
Дыхательная недостаточность	2 (6,3%)	6 (21,4%)	>0,05
Сердечная недостаточность	5 (15,7%)	8 (29%)	>0,05
Неврологические	2 (6,3%)	7 (25%)	>0,05
Почечная недостаточность	1 (3%)	5 (18%)	>0,05

повышенный уровень АКА увеличивает риск повторных сосудистых катастроф, включая церебральные, в 1,6 раз [10]. При ретроспективном анализе небольшой группы больных (n=19) с первичным АФС, прооперированных в условиях ИК, R. Ciocca сообщает о 82,4% частоте (!) послеоперационных тромбозов или геморрагических осложнений с 63% летальностью [7]. У больных с АФС описаны случаи фульминантной бивентрикулярной сердечной недостаточности, обусловленной микроваскулярными тромбозами миокарда [8]. Таким образом, при всем сложном и мультифакторном генезе полиорганных дисфункций в кардиохирургии, в зарубежной литературе регистрируется настороженное отношение к пациентам с АФС, как группе повышенного риска тяжелых послеоперационных осложнений. Наши данные подтверждают эту позицию и свидетельствуют об ассоциации АФС с увеличенной частотой органических дисфункций. Этот вопрос требует дальнейших исследований для своевременной диагностики и профилактики осложнений АФС. Несомненная актуальность вопроса касается, прежде всего, исходов осложненного послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов. Так, по данным R. Asherson, выживаемость у больных с АФС достоверно увеличилась при проведении антитромботической терапии и курса плазмообменов [4].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, среди кардиохирургических больных регистрируется высокая частота латентного АФС со скудными клиническими проявлениями в дооперационном периоде. Это косвенно подтверждает литературные данные, что «золотым стандартом» диагностики является определение антикардиолипидных антител, информативность которого значительно выше, чем у рутинного «люпус-антикоагулянта». Повышенный титр АКА ассоциирован с увеличенной частотой послеоперационных органических дисфункций, особенно у больных с хронической ТЭЛА, сочетанием клапанных пороков с ИБС. Целесообразно своевременно про-

водить диагностику АФС среди пациентов, представляющих группу повышенного риска, для своевременной профилактики послеоперационных осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е.Л. и др. // *Тер. архив.* 1993. Т. 11. С. 80–85.
2. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н. А. и др. *Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение).* М., Ярославль, 1995.
3. Орлова О.В., Халилулин Т. А., Шевченко А.О. и др. // *Лаборатория.* 2007. № 4. С. 67–75.
4. Asherson R., Piette J. // *Lupus.* 1996. № 5. P. 414–417.
5. Bertoloni G., Ripamonti D. et al. // *Crit. Care Med.* 1992. V. 20. P. 864–874.
6. Carson P.C., Phadke K.V., Phillips R.A. et al. // *British Heart Journal.* 1993. V. 69. P. 391–394.
7. Ciocca R.G., Choi J., Graham A.M. // *Am. J. Surg.* 1995. V. 170. P. 198–200.
8. Espinosa G., Cervera R. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009. V. 11. P. 200–211.
9. Franklin R.D., Kutteh W.H. *Human Reproduction* 2002. V. 17. № 11. P. 2981–2985.
10. Gorki H., Malinovski V. et al. // *Eur. J. Cardiothoracic Surgery* 2008. V. 33. P. 168–181.
11. Ho-Ming Su, Lee K., Chu C. et al. // *J. Medical Sciences.* 2003. V. 19. № 4. P. 177–182.
12. Krause I., Blank M., Fraser A. et al. // *Immunobiology.* 2005. V. 210. № 10. P. 749–754.
13. Levine J.S., Ware Branch D., Rauch J. // *N. Engle. J. Med.* 2002. V. 346. P. 752–763
14. Massoudy P., Cetin S.M., Thielmann M. et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. V. 28. P. 133–137.
15. Ronco C. et al. // *J. Nephrol.* 2003. V. 16. P. 34–41.

## THE LATENT ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AT CARDIOSURGERY PATIENTS

T.V. Mukhoedova, O.V. Zhidkova, L.G. Knayzkova, T.A. Mogutnova

Last years increased interest to a role an antiphospholipid syndrome (APLS) is marked at cardiovascular diseases. It is caused by participation APLS in pathogenesis the whole spectrum of heavy clinical complications. A research objective: to reveal frequency and clinical manifestation APLS in perioperative period at cardiosurgery patients. Pilot inspection of 60 patients with raised risk APLS, on the content of antibodies against cardiolipin (ACA) immune-enzyme method (diagnostic sets Argentic Diagnostic Germany). Raised titres ACA it is established in 46,7%. At these patients clinical features in the pre-surgical period are established only in the anamnesis: in 36% neurologic, in 29% arthralgia, in 22,4% thrombophlebitises of veins of shins. The thrombocytopenia is registered in 25%. In the postoperative period frequency multiple organ failure, mainly neurologic and acute kidney injury, at patients with raised levels ACA doubtfully exceeded in 2 times that at patients with normal level ACA. The maximum frequency of raised content ACA at chronic pulmonary embolism. In according to our data, among cardiosurgery patients considerable frequency latent APLS is registered. Proves to be true high self-descriptiveness trouble-shooting test on ACA, in comparison with routine research on «lupus-anticoagulant» test. Increased level ACA associated with the increased risk postoperative multiple organ failure. Key words: antiphospholipid syndrome, antibodies to cardiolipin, endocarditis, thrombotic angiopathy.