

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ОСОБЕННОСТИ КЛАПАННОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

**Ректор ФНБОУ ВО ДОНГМУ им. М. Горького Минздрава РФ, зав. кафедрой
пропедевтики внутренних болезней, д.мед.н., проф., академик РАН**

Игнатенко Г.А.

Асс. кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО

Кононенко Л. В.

Зав. кафедрой терапии им. проф. А.И. Дядыка ФНМФО, доц., к.м.н.

Тарадин Г. Г.

Научно-практическая интернет-конференция
«Избранные вопросы кардиологии, ревматологии и нефрологии. Посвящена памяти профессора А.И. Дядыка»
Донецк, 06 июня 2025 г.

ВВЕДЕНИЕ

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется венозными, артериальными или микрососудистыми тромбозами и/или патологией беременности при лабораторных доказательствах персистирующих антифосфолипидных антител (аФЛ), таких как антител к кардиолипину (аКЛ), антител к β_2 -гликопротеину 1 (β_2 ГП1) и волчаночного антикоагулянта (ВАК)



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-102-116

УДК 616.126.32-008.9-073.43-085

EDN: DMBCTW



**Г.А. Игнатенко¹, Г.Г. Тарадин¹, Л.В. Кононенко¹,
И.В. Ракитская¹, Ю.С. Кагитина², Б.Д. Прендергаст^{3,4}**

¹— Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Россия

³— Кливленд Клиника Лондона, Лондон, Великобритания

⁴— Госпиталь Томаса, Лондон, Великобритания

КЛАПАННАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**G.A. Ignatenko¹, G.G. Taradin¹, L.V. Kononenko¹,
I.V. Rakitskaya¹, Y.S. Kagitina², B.D. Prendergast^{3,4}**

¹— The Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Russia

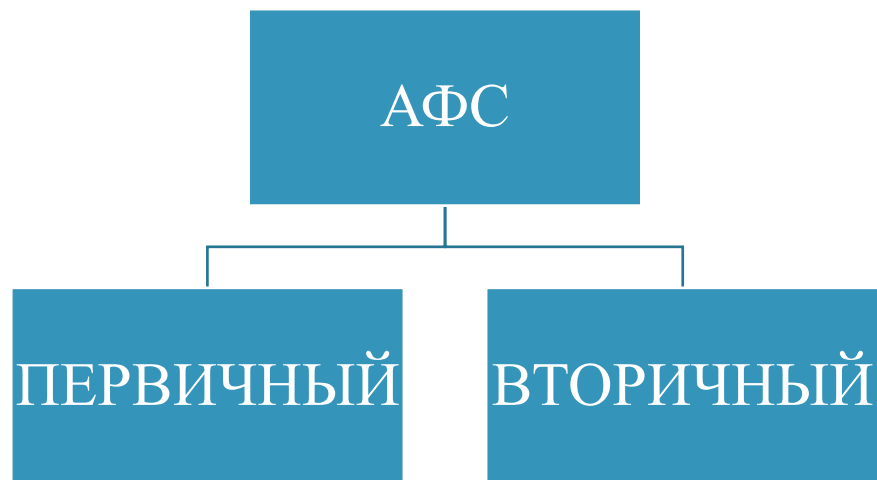
²— State Budgetary Institution of the Donetsk People's Republic «M.I. Kalinin's Republican Clinical Hospital» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Russia

³— Cleveland Clinic London, London, UK

⁴— Thomas' Hospital, Westminster Bridge Road, London, UK

РАЗНОВИДНОСТИ АФС

АФС может быть первичным при отсутствии у пациента признаков какого-либо заболевания либо вторичным, развивающимся на фоне другого патологического состояния, например аутоиммунного заболевания (чаще всего системной красной волчанки, СКВ), новообразований и приёма лекарственных препаратов. АФС может также осложнять течение различных инфекционных заболеваний, в том числе коронаровирусной инфекции.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АФС

- Согласно данным метаанализа заболеваемость и распространенность АФС составляют 1-2 случай на 100 тыс. и 40-50 случаев на 100 тыс. человек соответственно.
- АФС является основной причиной инсульта у молодых людей, в 33% случаев – инсульта у лиц до 50 лет и в 20% случаев – рецидивирующего выкидыша плода.
- При АФС может отмечаться поражение практически любого органа, что обусловлено в основном развитием тромботических и атеросклеротических процессов.



Классификационные критерии АФС



Клинические критерии:
Артериальный, венозный тромбоз,
тромбоз мелких сосудов,
невынашивание беременности

Лабораторные критерии:
наличие антифосфолипидных
антител.

Диагноз подтверждается через
комбинацию клинических и
лабораторных признаков.

Классификационные критерии АФС

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 295–306

SPECIAL ARTICLE

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

S. MIYAKIS,* M. D. LOCKSHIN,† T. ATSUMI,‡ D. W. BRANCH,§ R. L. BREY,¶ R. CERVERA,** R. H. W. M. DERKSEN,†† P. G. DE GROOT,†† T. KOIKE,‡ P. L. MERONI,‡‡ G. REBER,§§ Y. SHOENFELD,¶¶ A. TINCANI,*** P. G. VLACHOYIANNOPOULOS††† and S. A. KRILIS*

*St George Hospital, University of New South Wales, Sydney, Australia; †Hospital for Special Surgery, Cornell Medical Center, New York, NY, USA; ‡Hokkaido University, Sapporo, Japan; §University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT; ¶University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA; **Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ††University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; ‡‡Istituto Auxologico Italiano, University of Milan, Milan, Italy; §§University Hospital, Geneva, Switzerland; ¶¶Sheba Medical Center, Tel-Hashomer and Tel Aviv University, Israel; ***Spedali Civili, University of Brescia, Italy; and †††Department of Pathophysiology, University of Athens, Greece

2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria

Medha Barbhaiya ¹, Stephane Zuilly ², Ray Naden, ³ Alison Hendry, ⁴ Florian Manneville, ⁵ Mary-Carmen Amigo, ⁶ Zahir Amoura, ⁷ Danieli Andrade ⁸, Laura Andreoli ⁹, Bahar Artim-Esen, ¹⁰ Tatsuya Atsumi, ¹¹ Tadej Avcin, ¹² Michael H Belmont ¹³, Maria Laura Bertolaccini, ¹⁴ D Ware Branch, ¹⁵ Graziela Carvalheiras, ¹⁶ Alessandro Casini, ¹⁷ Ricard Cervera, ¹⁸ Hannah Cohen, ¹⁹ Nathalie Costedoat-Chalumeau ²⁰, Mark Crowther, ²¹ Guilherme de Jesús ²², Aurelien Delluc, ²³ Sheetal Desai, ²⁴ Maria De Sancho, ²⁵ Katrien M Devreese, ^{26,27} Reyhan Diz-Kucukkaya, ²⁸ Ali Duarte-García ²⁹, Camille Frances, ³⁰ David Garcia, ³¹ Jean-Christophe Gris ³², Natasha Jordan, ³³ Rebecca K Leaf, ³⁴ Nina Kello ³⁵, Jason S Knight ³⁶, Carl Laskin, ³⁷ Alfred I Lee, ³⁸ Kimberly Legault, ³⁹ Steve R Levine, ⁴⁰ Roger A Levy ^{41,42}, Maarten Limper, ⁴³ Michael D Lockshin, ¹ Karoline Mayer-Pickel, ⁴⁴ Jack Musial, ⁴⁵ Pier Luigi Meroni ⁴⁶, Giovanni Orsolini ⁴⁷, Thomas L Ortel, ⁴⁸ Vittorio Pengo ⁴⁹, Michelle Petri ⁵⁰, Guillermo Pons-Estel ⁵¹, Jose A Gomez-Puerta, ⁵² Quentin Raimboug, ⁵³ Robert Roubey, ⁵⁴ Giovanni Sanna, ⁵⁵ Surya V Seshan, ⁵⁶ Savino Sciascia ^{57,58}, Maria G Tektonidou ⁵⁹, Angela Tincani, ⁹ Denis Wahl, ² Rohan Willis, ⁶⁰ Cécile Yelnik, ⁶¹ Catherine Zuilly, ⁶² Francis Guillemain, ⁵ Karen Costenbader ⁶³, Doruk Erkan ¹, on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators

Классификационные критерии АФС (ACR/EULAR, 2023г.)

Клинические критерии Clinical criteria	Вес, баллы Weight, scores
---	------------------------------------

Домен 1 — Макроваскулярные проявления
(венозный тромбоэмболизм, ВТЭ)

- | | |
|--------------------------------------|---|
| • ВТЭ с профилем ВТЭ высокого риска | 1 |
| • ВТЭ без профиля ВТЭ высокого риска | 3 |

Домен 2 — Макроваскулярные проявления
(артериальный тромбоз, АТ)

- | | |
|------------------------------------|---|
| • АТ с профилем АТ высокого риска | 2 |
| • АТ без профиля АТ высокого риска | 4 |

Домен 3 — Микрососудистые проявления

Предполагаемые (один или более из следующих): 2

- Мраморная кожа (осмотр)
- Изменения по типу ливедоидной васкулопатии (осмотр)
- Острая/хроническая нефропатия, обусловленная аФЛ (осмотр или лаборат.)
- Легочное кровотечение (симптомы или визуализация)

Выявленные (один или более из следующих):

- | | |
|---|---|
| • Ливедоидная васкулопатия (морфология) | 5 |
| • Острая/хроническая нефропатия, обусловленная аФЛ (морфология) | |
| • Легочное кровотечение (БАЛ или морфология) | |
| • Поражение миокарда (визуализация или морфология) | |
| • Кровоизлияние в надпочечники (визуализация или морфология) | |

Домен 4 — Акушерские проявления

- | | |
|--|---|
| • ≥ 3 следующих подряд смерти в периоде до 10 нед. и/или ранняя фетальная гибель плода (10 нед. 0 дней — 15 нед. 6 дней) | 1 |
| • Гибель плода (16 нед. 0 дней — 34 нед. 0 дней) при отсутствии преэклампсии с тяжелыми проявлениями или плацентарной недостаточностью с тяжелыми проявлениями | 1 |
| • Преэклампсия с тяжелыми проявлениями (<34 нед. 0 дней) или плацентарная недостаточность с тяжёлыми проявлениями (<34 нед. 0 дней) с/без смерти плода | 3 |
| • Преэклампсия с тяжелыми проявлениями (<34 нед. 0 дней) и плацентарная недостаточность с тяжёлыми проявлениями (<34 нед. 0 дней) с/без смерти плода | 4 |

Домен 5 — Клапанная болезнь сердца

- | | |
|-----------------------------|---|
| • утолщение створки клапана | 2 |
| • вегетация на клапане | 4 |

Домен 6 — Гематологические проявления

- | | |
|---|---|
| • Тромбоцитопения (20-130×10 ⁹ /л) | 2 |
|---|---|

Лабораторные критерии Laboratory Criteria
--

Домен 7 — Определение аФЛ с помощью функционального анализа, основанного на коагуляции

- | | |
|--------------------------------------|---|
| • Положительный ВАК (однократно) | 1 |
| • Положительный ВАК (персистирующий) | 5 |

Домен 8 — Определение аФЛ с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа (ELISA) аКЛ и/или β₂ГП1

- | | |
|---|---|
| • Умеренно или резко положительные (IgM) (аКЛ и/или β ₂ ГП1) | 1 |
| • Умеренно положительные (IgG) (аКЛ и/или β ₂ ГП1) | 4 |
| • Резко положительные (IgG) (аКЛ или β ₂ ГП1) | 5 |
| • Резко положительные (IgG) (аКЛ и β ₂ ГП1) | 7 |

Примечание. АФС классифицируется для исследовательских целей, если имеется как минимум 3 балла по клиническим доменам и как минимум 3 балла по лабораторным доменам

Сокращения: АТ — артериальный тромбоз, ВТЭ — венозный тромбоэмболизм, аФЛ — антифосфолипидные антитела, БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, АД — артериальное давление, ВАК — волчаночный антикоагулянт, аКЛ — антитела к кардиолипину, β2ГП1 — антитела к β2-гликопротеину 1. Адаптировано из М. Barbhaiya et al.

Сравнение формулировок клапанной болезни сердца при АФС по материалам Конгрессов по АФС 2006 и 2023 гг.

Классификационные критерии АФС, 2006 г. Определение аФЛ-ассоциированной КБС

- Сочетание аФЛ (лабораторные критерии АФС) наряду с:
- ЭхоКГ-определением поражений и/или Регургитацией и/или стенозом МК и/или АК или любой комбинацией из вышеуказанных.
 - К характерным поражениям клапана относят:
 - Клапанное утолщение >3 мм.
 - Локализованное утолщение, затрагивающее проксимальную или среднюю часть створки клапана.
 - Узелки неправильной формы на предсердной поверхности края МК и/или сосудистой поверхности АК.

Классификационные критерии АФС, 2023 г. Домен 5. Кардиальный клапан

- Критерий включения и:
- Клапанное утолщение
 - Утолщение МК определяется при >4 мм в возрасте 20-39 лет; >5 мм в возрасте >40 лет; и >3 мм для любого клапана в любом возрасте (утолщение клапан может сопровождаться клапанной дисфункцией (регургитацией или стенозом)).
 - Вегетация на клапане определяется как ворсинчатые, дольчатые или округлые образования, обычно расположенные на предсердной стороне атриовентрикулярных клапанов (МК и трикуспидальный клапан) или на желудочковой поверхности АК, но могут также располагаться на любой стороне любого клапана (размер значительно варьирует, но обычно <1 см).

Примечания: АФС — антифосфолипидный синдром; ЭхоКГ — эхокардиография; АК — аортальный клапан; МК — митральный клапан; аФЛ — антифосфолипидные антитела. Адаптировано из S. Miyakis et al. [14] и M. Barbhaiya et al. [2]

Влияние АФС на ССС

Поражения сердца при АФС включают КБС, тромботическую и атеросклеротическую окклюзию коронарных артерий, дисфункцию и дилатацию желудочков, интракардиальный тромбоз и легочную гипертензию.

Эти изменения оказывают существенное влияние на клиническую картину, течение, прогноз заболевания и нередко приводят к тяжелым осложнениям и летальному исходу



Частота поражений клапанов при АФС

КБС встречается у трети пациентов с АФС

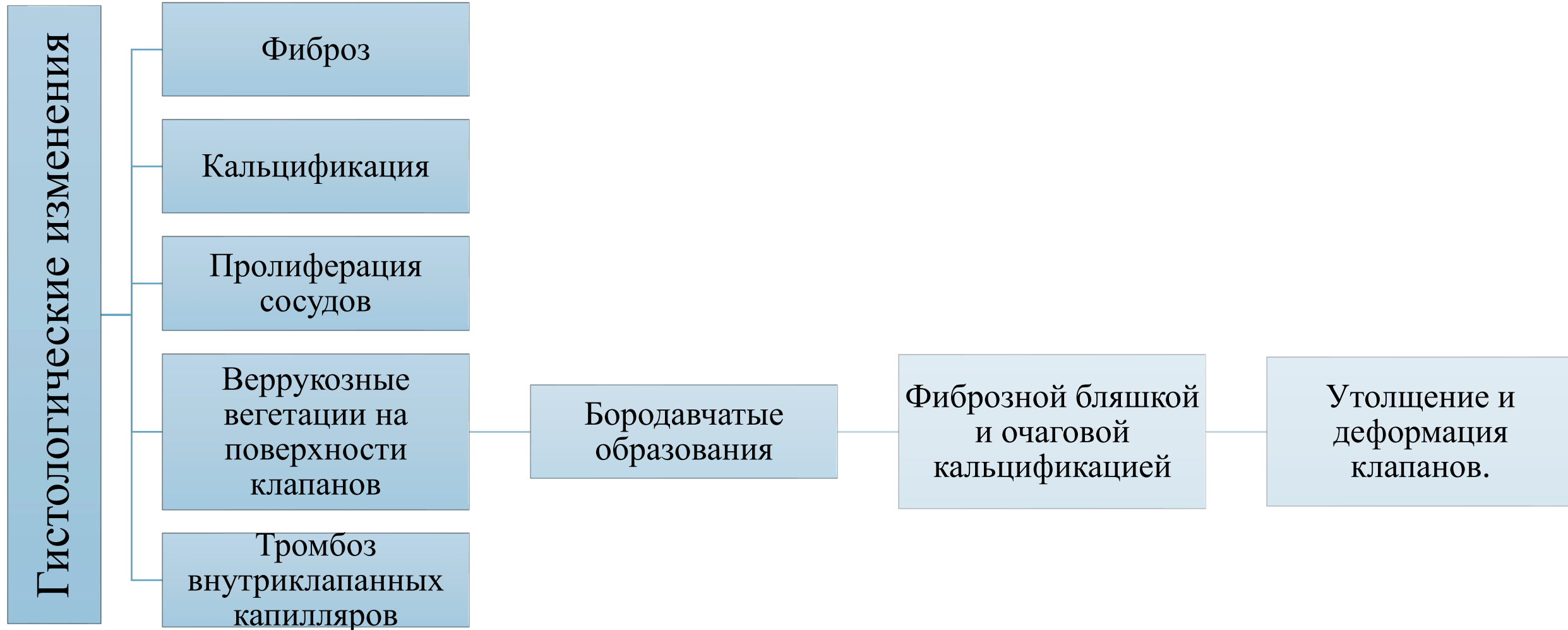
- Митральный клапан 33,3-88,8%,
- Аортальный клапан 13,1-51,3%,
- Трикуспидальный клапан 3-12%,
- Клапан ЛА 1%.

Недостаточность клапанов преобладает над стенозом и обычно не сопровождается существенными гемодинамическими нарушениями.

Характер поражения клапанов

- Глобальное утолщение створок,
- Локализованное утолщения, обычно охватывающего проксимальную или среднюю часть створки,
- Неравномерные узелки или веррукозные вегетации на створках,
- Дисфункция клапана от умеренной степени до тяжелой

Патоморфология КБС при АФС



Клинические проявления и осложнения

АФС нередко протекает бессимптомно или со стертыми клиническими проявлениями, что затрудняет своевременную диагностику самого синдрома и КБС.

Клинические проявления и данные инструментальных методов исследования могут напоминать картину ИЭ или ревматической болезни сердца.

При развитии недостаточности клапанов или стеноза клиника обусловлена соответствующей клапанной патологией.

Отсутствие или сглаженность симптомов КБС является причиной отсутствия пристального внимания со стороны клиницистов на предмет поражения эндокарда при АФС.

КБС при АФС требует повышенного внимания не только из-за развития дисфункции клапанов, но также вследствие риска артериальных тромбоэмболических осложнений.

В случаях АФС с поражением МК частота артериальной эмболизации достигает 77%.

Варианты диагностики КБС при АФС

1

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) является базовым методом для оценки клапанной патологии, но её чувствительность варьирует от 35% до 45%, а специфичность – 75%.

3

ТЭЭ часто показывает более высокую чувствительность по сравнению с ТТЭ, достигает 73-97%, однако при этом снижается её специфичность (37%).

2

Трансэзофагеальная эхокардиография (ТЭЭ) позволяет детально визуализировать изменения клапанов, включая мелкие вегетации и утолщения створок.

4

Дополнительные методы, такие как МРТ и КТ, используются для выявления внутрисердечных тромбов, а также для дифференциальной диагностики характера поражения эндокарда.

Лечение КБС при АФС (1)

Антитромбоцитарная терапия

- Бессимптомные больные.

Антикоагулянтная терапия

- Рекомендована симптомным больным с признаками вальвулопатии.
- К настоящему времени, получены противоречивые результаты в отношении АКТ в лечении ЭЛС, однако такое лечение способно в части случаев уменьшить объём вегетаций и снизить риск ТЭО.

Гидроксихлорохин

- Уменьшает воспаления и риск тромбообразования.
- В ряде исследований был продемонстрирован благоприятный эффект ГКХ в снижении риска тромбоза у больных с АФС и у бессимптомных носителей аФЛ.
- Крайне низкий риск геморрагических осложнений при лечении ГКХ.

Лечение КБС при АФС (2)

Глюкокортикоиды

- Назначение оправдано больным с КБС при вторичном АФС на фоне аутоиммунного заболевания.
- Отмечается способность ГК существенно понижать активность заболевания в целом, что приводит к клиническому улучшению со стороны структуры и функции клапанов.
- Несмотря на отмеченные положительные результаты, существует неопределенность при решении, назначать ли ГК, учитывая их кардиоваскулярные побочные эффекты (артериальную гипертензию, увеличение пост- и преднагрузки, усиление процессов атеросклероза и др.).
- Имеется мало доказательств в пользу использования ГК при лечении КБС при первичном АФС.

Хирургическая коррекция клапанных дефектов

- Показания к кардиохирургическому вмешательству при ЭЛС остаются неуточненными, а результаты протезирования клапанов ограничены клиническими случаями или сериями случаев.
- Однозначными показаниями к хирургическому вмешательству при АФС являются тяжелая клапанная дисфункция, наличие обширных вегетаций и повторных эмболизаций, несмотря на проведение АКТ.
- НБТЭ в отличие от ИЭ ассоциируется с более высоким хирургическим риском эмболизации целыми вегетациями или их фрагментами вследствие большей предрасположенности АФС к ТЭО.

Клинический случай (1)

Пациентка 60 лет с жалобами на общую слабость, одышку при физической нагрузке, эпизоды потери сознания (эпиприступы?) без предвестников, с прикусыванием языка, без произвольно мочеиспускания.

Анамнез заболевания: *в 2001 г. выставлен диагноз:* СКВ, акт. 3, хр. течение с поражением суставов, сердца, почек, гематологический с-м, антифосфолипидный с-м (самопроизвольные аборт, положит. антитела Ig M и A к кардиолипину, АТ к фосфолипидам). Назначена иммуносупрессивная терапия (медрол, гидроксихлорохин).

В 2014 году пациентка самостоятельно отменила иммуносупрессивную терапию. Чувствовала себя удовлетворительно.

В ноябре 2017 года появились кратковременные эпизоды потеря сознания (до 1 минуты) без предвестников, с прикусыванием языка и без непроизвольного мочеиспускания.

24.10.2017 г. ЭЭГ: Умеренные диффузные изменения, вероятно регуляторного характера. На фоновой ЭЭГ, п ГВ большинство волн имеют заостренную форму, преимущественно в задних отведениях. Условно пароксизмальная активность. Специфических эпифеноменов не выявлено. Признаки локальной патологии не зарегистрированы.

Клинический случай (2)

08.11.2017 МРТ головного мозга: Очаговой и объемной патологии в головном мозге на момент исследования не выявлено. Расширение субарахноидальных пространств, в большей степени - правой латеральной щели, субарахноидальных пространств в латеральных отделах правой лобной области. Арахноидальная киста левой лобно-теменной области парасагитально. МР-признаки начальных атрофических изменений мозжечка. МР-признаки нарушения кровотока в поперечном и сигмовидном венозных синусах справа.

Консультирована невропатологом, назначен **конвулекс**, однако на фоне приема, пациентка стала отмечать учащение приступов потери сознания, в связи с чем препарат был отменен.

Ухудшение самочувствия с 18.03.2025 года, когда после очередного кратковременного приступа сознания упала и ударилась головой.

Находилась на лечении с 19.03.2025 по 31.03.2025 в неврологическом отделении ЦГКБ№9 с диагнозом закрытая ЧМТ.

Анализ крови 20.03.25: **СОЭ- 61, Нв- 98**, Эр- 4,8, **Тромб.- 135**, п-1, с-69, э-1, м-6, л-23., общ. белок – 69,1, мочевины - 6,67, **креатинин- 119**, билирубин общ – 23,9, прям 5,0, ХС- 5,66, АЛС 28, АСТ- 20.

Ан.мочи общ от 21.03.2025: уд.вес. 1026, р-ия – кислая, **белок 0,744**, Л- 0-1, эпит. Пл. 0-1.

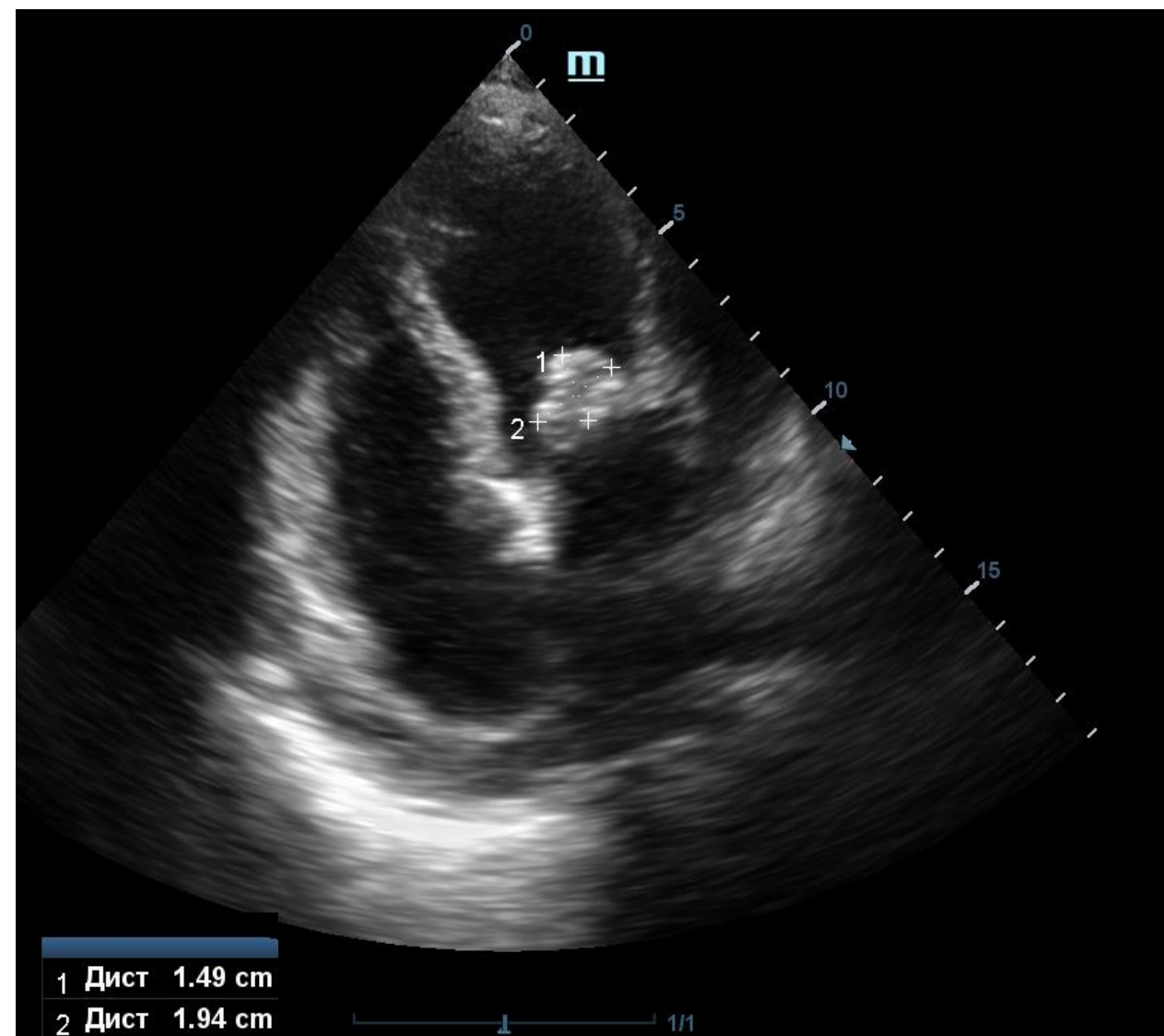
Иммунологические исследования 11.03.2025: **АТ-IgG к кардиолинину >120 (N<12), АТ-IgM к кардиолинину >120 (N<12), АТ к бета-2-гликопротеину 1 IgG+A+M >200 (N<20).**

Клинический случай (3)

ЭхоКГ от 27.05.2025: фиброз, кальциноз, утолщение створок передней створки МК до 5,4 мм и задней створки МК - до 4,2 мм. Ограничение подвижности створок МК. Комбинированный митральный порок (умеренный стеноз + умеренная недостаточность). Дополнительные образования на створках МК (яркие, неподвижные), размером 1,49 x 1,94 см – вегетации, согласующиеся с ЭхоКГ-признаками эндокардита Либмана-Сакса (отмечено стрелкой).

Рекомендовано лечение:

1. Медрол 12 мг 1 таблетка утром длительно
2. Гидроксихлорохин 200 мг вечером длительно
3. Варфарин по контролем МНО (2-3) длительно
4. Контрольная ЭхоКГ через 2 нед.



Выводы



Клапанная болезнь сердца является распространенной патологией при АФС, которая характеризуется утолщением клапанных створок, нарушением их функции и развитием веррукозного эндокардита (эндокардита Либмана-Сакса).

Наличие клапанной патологии ассоциируется с более тяжелым течением АФС и высокой частотой тромбоэмболических осложнений, поражений ЦНС.

Применение методов визуализации, в частности ЭхоКГ, особенно опытом врачом-функционалистом, позволяет своевременно диагностировать клапанную болезнь сердца и назначить соответствующее лечение.

**Спасибо за
внимание!**