

## **Выводы**

Полученные результаты позволяют нам выделить группу пациентов с миелодиспластическим синдромом неблагоприятного прогноза на основании иммунофенотических маркеров высокого риска трансформации в острый лейкоз и высокого риска смерти, и тем самым ставит вопрос о разработке клиницистами нового подхода к лечению этой группы пациентов.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Flow Cytometry for Diagnosis and Assessment of Prognosis in Patients with Myelodysplastic Syndromes / H. Martin Benesch [et al.] // Hematology. — 2013. — Vol. 9:3. — P. 171–177.
2. Persistence to hypomethylating agents and clinical and economic outcomes among patients with myelodysplastic syndromes / Wendy Y. Chenga [et al.] // Hematology. — 2021. — Vol. 26, № 1. — P. 261–270.

**УДК 616.155.194.7-005.6-076-07**

## **АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА**

**Ходулева С. А.<sup>1</sup>, Новикова И. А.<sup>1</sup>, Малишевская И. А.<sup>2</sup>,  
Кортаева Л. Е.<sup>2</sup>, Репченко Е. М.<sup>2</sup>, Демиденко А. Н.<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
<sup>2</sup>Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

## **Введение**

Апластическая анемия (АА) — заболевание, обусловленное врожденным или приобретенным дефектом гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), приводящим к уменьшению или отсутствию продукции гемопоэтических клеток, жировому замещению костного мозга и, как следствие, панцитопении в периферической крови. Апластические анемии относятся к наиболее редким видам анемий. В странах Западной Европы частота встречаемости АА составляет в среднем 2 на 1 млн населения в год, в странах Азии — в 2–3 раза выше. Заболевание чаще манифестирует в возрасте от 20 до 39 лет и у лиц старше 60 лет [1]. Выделяют наследственные или врожденные, и приобретенные АА. Чаще диагностируются приобретенные варианты, среди которых рассматривают идиопатическую и вторичную АА. Вторичная АА возникает в результате воздействия одного из возможных экзогенных и эндогенных этиологических факторов. Среди эндогенных факторов основное значение имеют нарушения функции желез внутренней секреции (щитовидная железа, яичники, вилочковая железа); системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена); беременность; пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Большинство авторов сходятся во мнении, что ведущую роль в развитии, особенно приобретенной АА, играет механизм иммунной супрессии CD34<sup>+</sup> ГСК [1,2].

В большинстве случаев приобретенной АА установить наличие конкретного этиологического фактора, вызвавшего развитие болезни, не удается, то есть чаще всего речь идет об идиопатической АА. В 13–27 % случаев АА возможна лекарственная этиология. К препаратам, имеющим наиболее высокий риск индукции АА, относятся алкилирующие агенты (бусульфан, циклофосфамид и др.), антиметаболиты (меркаптопурин, метотрексат и др.) и цитотоксические антибиотики (даунорубицин, доксорубицин и др.) [1, 2].

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс аутоиммунной природы, характеризующийся рецидивирующими ве-

нозными и артериальными тромбозами, акушерской патологией, тромбоцитопенией и гиперпродукцией аутоантител к фосфолипид-белковому комплексу, получивших название антифосфолипидных антител (АФЛА). АФС встречается наиболее часто у людей среднего возраста (35–45 лет), но может выявляться у пожилых людей и у детей, даже у новорожденных [3]. В настоящее время АФС признан одной из важнейших причин приобретенной тромбофилии иммунного генеза, основу которой составляет васкулопатия, связанная с тромботическим и (или) окклюзивным поражением кровеносных сосудов. Спектр антифосфолипидных антител весьма широк, не для всех из них определена клиническая значимость. Провоцировать выработку АФЛА могут инфекции, медикаментозные воздействия, аутоиммунные и опухолевые заболевания. Выявление у женщин АФЛА нередко связано с акушерскими осложнениями, включая внутриутробную задержку роста плода, преэклампсию, спонтанную рекуррентную потерю плода или привычное невынашивание беременности. Сосудистые катастрофы, связанные с наличием у пациента АФЛА вносят большой вклад в заболеваемость и смертность [5]. Своевременная диагностика АФС позволит предупредить развитие тяжелых тромботических осложнений, особенно при наличии дополнительных факторов тромбогенного риска. Кроме того, ожидается, что АФС, как аутоиммунное заболевание может привести к развитию ряда тяжелых осложнений, не связанных с рисками тромбозов.

#### **Цель**

Определить спектр гематологических осложнений антифосфолипидного синдрома.

#### **Материал и методы исследования**

Под наблюдением находилось 55 пациентов в возрасте от 14 лет до 61 года с диагнозом АФС. Средний возраст пациентов —  $36 \pm 7,92$  лет, преобладали женщины — 85,45 %. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 7 лет. Верификация диагноза осуществлялась в соответствии с Сиднейскими критериями при наличии 1 клинического (тромбоз сосудов, патология беременности) и 1 лабораторного критерия: выявление коагуляционными тестами эффекта присутствия волчаночного антикоагулянта (ВА); количественное определение иммуноферментными методами уровня  $\beta 2$ -гликопротеин-1 ( $\beta 2$ -ГП-1) и кардиолипин-зависимых иммуноглобулинов класса Ig M и Ig G [5]. Клиника патологии беременности характеризовалась: 1) один или более необъяснимых эпизодов смерти морфологически нормального плода после 10-й недели беременности; 2) один или более эпизодов преждевременных родов морфологически нормальным новорожденным до 34-й недели беременности вследствие эклампсии или тяжелой преэклампсии, диагностированной на основании стандартных критериев или диагностированных признаках плацентарной недостаточности; 3) три или более необъяснимых спонтанных аборта подряд на сроке до 10 недель беременности при отсутствии у матери анатомических и гормональных нарушений и при исключении хромосомных причин по материнской или отцовской линии. АФЛА определялись методом иммуноферментного анализа (ELISA) с интервалом 12 недель. Серонегативный АФС диагностировался в соответствии с клиническим протоколом диагностики, профилактики и лечения пациентов с АФС, утвержденным приказом МЗ РБ от 08.06.2012 № 694. Лабораторные исследования включали оценку функционального состояния свертывания крови. Анализировались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); фибриноген и Д-димер. С целью исключения врожденной тромбофилии определяли уровни антитромбина III, протеинов С и S, гомоцистеина, а также молекулярно-генетическое тестирование (методом ПЦР) на наличие тромбогенных мутаций. Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ «Statistica», версия 10.0 (StatSoft, USA). Использовались непараметрические методы с расчетом медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Первичный АФС установлен в 90,9 %. Среди клинических проявлений превалировала акушерская патология — 60 % случаев. У 23,6 % пациентов диагностированы тромбозы различной локализации: тромбоэмболия легочных артерий — 30,8 %; тромбозы вен нижних конечностей — 30,8 %; тромбозы нетипичной локализации (поперечный синус головного мозга, воротная вена) — 7,7 %; нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу — 16,5 % случаев. У 4 (7,3 %) пациентов АФС дебютировал с иммунной тромбоцитопенией. Количественное определение антифосфолипидных антител показало, что чаще других выявились АФЛА к  $\beta 2$ -ГП-1 класса Ig M (36,4 %), а в 16,3 % — антитела к кардиолипину класса Ig M и к  $\beta 2$ -ГП-1 класса Ig G. Преобладание АФЛА класса Ig M могло свидетельствовать о наличии острого перекрестного инфекционного процесса. В зависимости от обнаружения конкретных АФА пациенты были разделены на следующие категории: I-я — присутствие более одного типа АФЛА; IIa — наличие только ВА; IIb — антитела к кардиолипину и IIc — присутствие антител к  $\beta 2$ -ГП-1.

Как серонегативный АФС был установлен в 16,5 % случаев. Среди серологически позитивных вариантов преобладал АФС категории I (29 %), IIa категория диагностирована у 21,8 %, IIb — у 12,7 %, IIc — у 20 % пациентов группы наблюдения. Анализ показателей коагулограммы установил, что медиана АЧТВ составила 29,15 с (27,3; 34,2) при колебаниях от 24 до 109,8 с. Все случаи удлиненного показателя АЧТВ наблюдались на фоне присутствия ВА, уровень которого был от 2,1 до 4,2 при медиане = 1,2 (1,1; 1,7), не превышающей нормальные значения. Медиана фибриногена была представлена нормой и составила 4,0 г/л (3,5; 4,8), но частотный анализ показал колебания данного показателя в значительном диапазоне: от 2,0 до 7,6 г/л. Но следует помнить, что повышение уровня фибриногена свидетельствует не столько в сторону гиперкоагуляции, сколько в сторону воспалительного процесса. Единственный показатель коагулограммы, отражающий «состояние тромботической готовности» — Д-димер (конечный продукт фибринолиза). Частотный анализ показал превышение референтных значений показателя Д-димера у 54,5 % пациентов из группы наблюдения. Максимальное значение достигало 3200 нг/мл при медиане — 560 нг/мл (298; 756).

Высокопозитивный АФС диагностирован у 27 % пациентов (n = 15), у 60 % из них в течение 2–3-х лет наблюдения развились осложнения, обусловленные преимущественно аутоиммунным механизмом развития АФС. Наиболее тяжелые из них — апластическая анемия и асептический некроз головок тазобедренных костей, диагностированные у одной пациентки в возрасте 32 лет. В двух случаях течение АФС осложнилось кожно-почечной формой геморрагического васкулита с развитием гломерулонефрита. Наиболее частым осложнением (44 %) явилась аутоиммунная коагулопатия с выраженным снижением плазменных факторов свертывания крови FVIII и FIX за счет наличия ингибиторов к ним. В одном случае на фоне АФС диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия.

Особого внимания заслуживает осложнение АФС в виде апластической анемии. Пациентка впервые обратилась к гематологу в связи с однократным невынашиванием беременности на сроке более 10 недель. При обследовании установлен диагноз АФС, категория I, высокопозитивный. В процессе наблюдения выявлены лейкопения (от 1,2 до  $3,6 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия легкой степени тяжести нормоцитарная нормохромная норморегенераторная, умеренная тромбоцитопения (от 68 до  $140 \times 10^9/\text{л}$ ). Показатели обмена железа (сывороточный ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, трансферрин и его сатурация железом) были в пределах нормы. В плане дообследования проведена костномозговая пункция по результатам которой выявлены признаки аплазии: снижение содержания нейтрофильных элементов (28,2 %), повышение лимфоцитов (до 20,8 %) и сниженное содержание мегака-

риоцитов. Дополнительно выполнена трепанобиопсия костного мозга. Результаты трепанобиопсии: трепанобиоптат с сохраненными костными балочками, жировой ткани в лакунах 80–90 %. Костный мозг малоклеточный, элементы костного мозга представлены небольшими немногочисленными скоплениями, состоящими из ядродержащих клеток красного ростка, лимфоидных элементов и небольшого количества клеток гранулоцитарного ростка. Определяются единичные мегакариоциты. На основании вышеизложенных исследований установлен диагноз вторичной не тяжелой АА. Учитывая нетяжелую форму апластики было принято решение воздержаться от проведения иммуносупрессивной терапии. В процессе наблюдения (через 2 года) у пациентки диагностирован асептический некроз обеих головок тазобедренных костей. Проведено оперативное лечение и реабилитация. В плане терапии АФС пациентка получала низкомолекулярные гепарины (периодически с учетом уровня Д-димеров), статины (под контролем липидограммы), вобензим и короткими курсами — метилпреднизолон. В настоящий момент показатели лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов остаются незначительно сниженными, но без клинической манифестации. Титры АФС-антител остаются значительно повышенными. Период наблюдения за пациенткой составил 7 лет.

### **Выводы**

Аутоиммунный процесс в рамках высокопозитивного АФС может спровоцировать ряд гематологических осложнений, таких как апластическая анемия, аутоиммунная коагулопатия, геморрагический васкулит, аутоиммунная гемолитическая анемия и иммунная тромбоцитопения. Наиболее тяжелым из них является вторичная приобретенная АА. В связи с этим, диагностику первичного АФС следует рассматривать значительно шире диапазона приобретенных тромбофилий и учитывать возможность развития тяжелых осложнений при динамическом наблюдении.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Новикова И. А. Клиническая и лабораторная гематологии: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. — Минск: Выш. шк., 2013. — 445 с.
2. Young, N. S. Aplastic Anemia / N. S. Young // N Engl J Med. — 2018. — Vol. 379, № 17. — P. 1643–1656. — <http://doi.org/10.1056/NEJMra1413485>.
3. Новикова, И. А. Аутоиммунные заболевания: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. — Минск: Выш. шк., 2017. — 367 с.
4. Garcia, D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome / D. Garcia, D. Erkan // N Engl J Med. — 2018. — Vol. 378, № 21. — P. 2010–2021.
5. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // J Thromb Haemost JTH. — 2006. — Vol. 4, № 4. — P. 295–306.

**УДК 616.124.2-08-055.1-053.81**

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНОМАЛЬНОЙ ХОРДЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДОГО МУЖЧИНЫ**

**Ярмоленко О. А.<sup>1</sup>, Алейникова Т. В.<sup>1</sup>, Малаева Е. Г.<sup>1</sup>, Цырульникова А. Н.<sup>1</sup>,  
Худяков И. А.<sup>2</sup>, Меньшакова М. Н.<sup>2</sup>, Грашкина С. О.<sup>2</sup>, Мамченко И. Л.<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»,**

**<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения**

**«Гомельская городская клиническая больница № 3»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

### **Введение**

Аномально расположенные хорды (АРХ) левого желудочка являются врожденными анатомическими образованиями, влияющими на внутрисердечную гемодинамику, диастолическую функцию, электрическую стабильность сердца