

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦИРКУЛЯЦИИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТКИ С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ ЛЕГКОГО

Е.Н. Каплина

ООО "КДМ "ЮНОНА", ул. Еременко, д/длд. 25/36, Ростов-на-Дону, Ростовская область, Российская Федерация, 344041

Основные положения

Описан клинический случай пациентки с подозрением на акушерский антифосфолипидный синдром, развитием злокачественного новообразования легкого и выявлением циркуляции антифосфолипидных антител.

Аннотация

Диагностическая ценность выявления циркуляции антифосфолипидных антител (АФЛ) представляет интерес у пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, в частности - с невынашиванием беременности при подтверждении антифосфолипидного синдрома (АФС). Кроме того, имеются сведения о положительных лабораторных тестах на АФЛ при онкозаболеваниях, однако клиническая значимость этих данных в настоящее время остается неопределенной, включая тромботические риски.

В этой статье описан клинический случай циркуляции АФЛ у пациентки с невынашиванием и злокачественным новообразованием. Целью данной работы является повышение клинической настороженности в плане диагностики онкозаболеваний у некоторых пациенток с положительным титром АФЛ в анамнезе, а также дальнейшего определения индивидуальных рисков тромбоэмболических событий.

Ключевые слова. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, рак, невынашивание беременности, тромбозмобилия.

Автор, ответственный за переписку: Каплина Е.Н., ул. Еременко, д/длд. 25/36, г. Ростов-на-Дону, Ростовская область, Российская Федерация, 344041, kaplina1980@yandex.ru

Для цитирования: Каплина Е.Н. Клинический случай циркуляции антифосфолипидных антител у пациентки с привычным невынашиванием беременности и злокачественным новообразованием легкого // Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 16-24. doi: 10.24412/cl-37091-2023-3-16-24

Поступила в редакцию: 05.09.2023; поступила после доработки: 20.10.2023; принята к печати: 24.11.2023

CIRCULATING ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN A PATIENT WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS AND LUNG CANCER: A CASE REPORT

Ekaterina N. Kaplina

LLC "KDM "YUNONA", Eremenko str, 25/36, Rostov-on-Don, Rostov region, Russian Federation

Highlights

A case report of a patient with suspected obstetric antiphospholipid syndrome, lung cancer, and circulating antiphospholipid antibodies is presented.

Abstract

The diagnostic value of detecting the circulating antiphospholipid antibodies (APLAs) is a point of interest in patients with a burdened obstetric and gynecological history, in particular with pregnancy loss and verified antiphospholipid syndrome. In addition, there is data on positive laboratory tests for APLAs in cancer. However, the clinical relevance of these data currently remains uncertain, including thrombotic risk.

This article describes a case of circulating APLA detection in a patient with miscarriage and cancer.

The aim of this paper is to increase clinical suspicion of cancer in some patients with a prior positive APLA titer, as well as to further assess the individual thromboembolic risk.

Key words. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cancer, miscarriage, thromboembolism.

Corresponding author: Kaplina E.N., Eremenko str, 25/36, Rostov-on-Don, Rostov region, Russian Federation, kaplina1980@yandex.ru

For citation: Kaplina EN. Circulating antiphospholipid antibodies in a patient with recurrent pregnancy loss and lung cancer: a case report. *Innovative doctor's development*. 2023; 3: 16-24. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-16-24

Received: 05.09.2023;

received in revised form: 20.10.2023;

accepted: 24.11.2023

Список сокращений

АКЛ – антикардиолипиновые антитела
 анти-b2-ГП I – антитела к b2-гликопротеину I
 АФЛ – антифосфолипидные антитела
 АФС – антифосфолипидный синдром
 АЧТВ – активированное частичное
 тромбопластиновое время
 ВА – волчаночный антикоагулянт
 ВТЭО — венозное тромбоэмболическое осложнение

ЗНО – злокачественное новообразование
 МТС – метастатическое
 ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
 СКВ – системная красная волчанка
 ТЭ – тромбоэмболические события
 ХТ – химиотерапия

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальным, венозным или микрососудистым тромбозом, заболеваемостью беременных или нетромботическими проявлениями у пациентов с персистирующими антифосфолипидными антителами (АФЛ). Классификация АФС в настоящее время основана на критериях Саппоро, опубликованных в 1999 г. и пересмотренных в 2006 г. [1]. Помимо клинических проявлений, критерии классификации АФС требуют постоянного присутствия АФЛ, определяемого по крайней мере одним из трех тестов: антикардиолипиновых антител (АКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к b2-гликопротеину I (анти-b2-ГП I) [1]. АФС является приобретенной тромбофилией. Действие АФЛ происходит опосредованно, через фосфолипид-связывающие белки.

Выявление ВА представляет собой эффект гетерогенной группы антител, название которого происходит от ее первоначального описания у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Антитела с активностью ВА препятствуют свертыванию крови в анализах *in vitro* и продлевают фосфолипид-зависимое время свертывания, также как

активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). У первых двух пациентов с такой находкой также был геморрагический диатез [2]. Это открытие привело к первоначальному ошибочному впечатлению, что антитела обладают антикоагулянтным эффектом, хотя на самом деле они чаще всего являются протромботическими. Активность ВА тесно связана с тромбозом и потерей беременности. ВА может быть определен как слабо- (1,2-1,5), умеренно- (1,5-2,0) и высокоположительный (более 2,0) [3].

Пороги АКЛ и анти-b2-ГП I, умеренные (40-79 единиц) и высокие (>80 единиц), следует определять на основе результатов стандартизованного иммуноферментного анализа (ELISA), а не на основе других методов тестирования, таких как новые автоматизированные платформы с вариациями твердой фазы (например, магнитные микрочастицы и микроферры) и различные системы обнаружения (например, хемилуминесцентный иммуноанализ) [CLIA], мультиплексный проточный иммуноанализ [MFI] или проточная цитометрия). Оценку титров антител проводить следует раздельными титрами M и G [4]. Положительные результаты тестирования АФЛ в двух тестах с интервалом ≥ 12 недель соответствуют критериям лабораторной классификации АФС [1,4]. Необходимость подтверждающего тестирования из-за возможности транзиторной положительности АФЛ

была проиллюстрирована в исследовании с участием случайно выбранных доноров крови, которых проверяли на наличие ВА и АКЛ [7]. При первоначальном тестировании 28 из 503 (5,6%) были положительными на IgG АКЛ, 38 из 457 (8,3%) были положительными на IgM АКЛ и еще 5 (0,9%) были положительными по двум изотипам. Число тех, кто оставался положительным на АКЛ при повторном тестировании, постепенно снижалось через 3, 6, 9 и 12 месяцев; через год только четыре (0,8%) были положительными для IgG АКЛ, один (0,2%) для IgM АКЛ и ни одного для обоих изотипов. Ни у одного пациента не было положительных результатов тестов на ВА, и ни у одного из пациентов не было клинических признаков АФС.

Кроме факта нестойкой циркуляции АФЛ, существуют лица с персистирующим выявлением диагностически значимых титров, не подходящие под клинические критерии АФС [5].

Стойкие АФЛ иногда обнаруживаются у пациентов, не имевших в анамнезе тромбозоблигатных событий (ТЗ), что ставит перед дилеммой, начинать или нет первичную тромбопрофилактику. Однако существуют данные, что частота первого ТЗ у носителей профиля АФЛ высокого риска является значительной. Подробнее чаще встречается среди мужчин и при наличии дополнительных факторов риска венозной ТЗ. Эти данные могут помочь в принятии решения о начале первичной тромбопрофилактики у этих субъектов [5].

У пациентов с одним положительным результатом на АФЛ без предшествующего тромбоза ежегодный риск его возникновения составляет 0–3,8%. Этот риск увеличивается до 5,3% у лиц с тремя положительными результатами на АФЛ [6].

Среди причин положительного тестирования на АФЛ, помимо АФС, описаны аутоиммунные и ревматологические заболевания [8], инфекции [9], прием лекарственных средств [10], онкопатология [11]. В частности, АФЛ были обнаружены у пациентов с солидными опухолями (легких, толстой кишки, шейки матки, простаты, почек, яичников, молочной железы и костей); болезнью Ходжкина и неходжкинской лимфомой; миелолипролиферативными новообразованиями (МПН; первичный миелофиброз, истинная полицитемия); миелоидными и лимфоцитарными лейкозами [11, 12].

Значение такой циркуляции остается неясным, однако, очевидно требует индивидуализированной оценки и повышенного внимания, в том числе в связи с возможным влиянием на диагностические подходы и прогноз рисков ТЗ [13].

Целью данной работы является повышение клинической настороженности в плане диагностики онкозаболеваний у некоторых пациентов с положительным титром АФА в анамнезе, а также дальнейшего определения индивидуальных рисков тромбозоблигатных событий (ТЗ).

Клинический случай

Женщина Н. 40 лет, этническая армянка, проживает в Ростовской области. Обратилась впервые к терапевту частного медицинского центра г. Ростова-на-Дону, имеющему повышения квалификации по нарушениям свертывающей системы крови, в том числе в акушерской практике, в июле 2021 года в рамках планирования беременности. Жалоб на момент осмотра не имела.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2016 и 2018 годах имели место неразвивающиеся беременности на сроке 6 недель (подтверждены ультразвуковым методом), завершённые медикаментозным прерыванием без оценки кариотипа abortивного материала. Партнеру 34 года. Кариотипы пары 46XX и 46XY. Гинекологических заболеваний и эндокринной патологии не выявлено. В декабре 2020 году в рамках обследования у гематолога (на базе центра гемостаза областного уровня) с подозрением на акушерский АФС выявлены однократно: высокий суммарный титр анти-b2-ГП I до 137 U/ml (референс лаборатории 0,00–20,0), суммарный слаболокальный титр АКЛ 11,81 (референс лаборатории 0,00–10,0), в коагулограмме — удлинение АЧТВ до 35,3 сек (референс лаборатории 24,3–35 сек). В связи с результатами обследований и клинической картиной пациентке был установлен диагноз некротериального акушерского АФС. Получены рекомендации по получению низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе во время беременности.

Родилась в срок, развивалась согласно возрасту. Личный и семейный анамнез по ТЗ, ССЗ, онкопатологии не отягощен. Вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека не диагностировались. Менструации регулярные. Аллергоанамнез — острая крапивница на антибиотике пенициллинового ряда. Оперативные вмешательства — гистероскопия диагностическая в 2020 году, аппендэктомия в 2000 году. Группа крови II (вторая) + (положительная).

Из объективного статуса: состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Индекс массы тела = 22,8 кг/м². Костно-мышечная система без отклонений. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отеков нижних конечностей нет.

Установлен предварительный диагноз: D68.9 Нарушение свертываемости неуточненное — вероятный акушерский АФС (привычный выкидыш - неразвивающаяся беременность на сроке 6 недель в 2016 и в 2018 гг, однократная циркуляция АФЛ в высоком титре - анти-b2-ГП I суммарно до 137 U/ml (референс лаборатории 0,00–20,0) декабрь 2020 года).

В рамках прегравидарной подготовки пациентке рекомендовано выполнение общего анализа крови (ОАК), уровня ферритина, повторная диагностика АФЛ критерияльно, раздельными титрами [3, 14].

Пациентка на назначенную консультацию по результатам рекомендованного обследования не являлась.

В октябре 2022 года обратилась повторно. На мо-

мент обращения был установлен диагноз: С34.3: Злокачественное новообразование (ЗНО) нижней доли, бронхов или легкого. Периферический рак нижней доли правого легкого, метастатическое (mтс) поражение парietальной плевры, ct2bNxMta, stIva, состояние после видеоторакоскопии справа, биопсии костальной плевры 09.06.2022, клиническая группа 2.

Известно, что пациентка в сентябре 2021 года проходила по месту жительства амбулаторное обследование и лечение в связи с наличием новой коронавирусной инфекции (НКВИ), двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ-1). Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), на котором выявлено, помимо 12% поражения легочной ткани по типу «матового стекла», наличие единичных солидных узлов в S9 правого легкого (Lung-RADS 3, 4b) (рис.1). Рекомендован КТ-контроль в динамике.



Рисунок 1. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки Н. от 11 сентября 2021 г.

Picture 1. Chest computed tomography dated September 11, 2021

Согласно выявленным томографическим признакам (Lung-RADS 3, 4b) вероятность малигнизации составляет более 15% по данным American Thoracic Society при проведении скрининга рака легкого [25].

В отношении пациентки была выбрана выжидательная тактика врачами поликлиники по месту жительства. В июне 2022 года в связи с отрицательной томографической картиной (данные со слов пациентки и выписного эпикриза онколога по месту жительства) была выполнена видеоторакоскопическая биопсия костальной плевры справа и верифицировано ЗНО. Рекомендована таргетная терапия кризотинибом.

На повторном осмотре в динамике пациентка предъявляет жалобы на общую слабость, утомляемость, отмечается бледность кожных покровов, в остальном без значимых изменений.

Представлены результаты исследований. В ОАК от 04.08.2022 гемоглобин 118 г/л, нормоцитоз, нормохромность, количество тромбоцитов 356x10⁹/л, СОЭ 60 мм/ч, ферритин 106 нг/мл. В биохимическом профиле без значимых отклонений от референса.

Определены повторно титры АФЛ от 16.09.2022 года

анти-b2-ГП I класса М высокопозитивные до 174 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0), G в пределах референса, АКЛ класса G слабопозитивные 15 U/ml (референс лаборатории 0,00-12,0) и М - 26 U/ml (референс лаборатории 0,00-12,0).

Представлен выполненный критерияльно слабопозитивный анализ на ВА (табл. 1).

Таблица 1. Результаты анализа на волчаночный антикоагулянт пациентки Н. от 16 сентября 2022 г. (комплексное тестирование)

Table 1. Results of the complex lupus anticoagulant test dated September 16, 2022

Показатели/Parameters	Значение/Value	Референс/Reference
АМВ/APTT	30,3 сек/сек	24,3-35 сек/сек
АМВ (отклонение/APTT ratio)	0,99	<1,2
Волчаночный антикоагулянт скрининг (sRVVT test)/Lupus anticoagulant screening (sRVVT)	50,3 сек/сек	31-44 сек/сек
Волчаночный антикоагулянт скрининг (sRVVT test), отклонение/Lupus anticoagulant screening (sRVVT), ratio	1,470	<1,2
Микс-тест (отклонение/Mixing test ratio) отклонение/Lupus anticoagulant screening (sRVVT), ratio	1,171	
Волчаночный антикоагулянт, подтверждающий тест/Lupus anticoagulant confirmatory test) отклонение/Lupus anticoagulant screening (sRVVT), ratio	37,1 сек/сек	30-38 сек/сек
Волчаночный антикоагулянт, подтверждающий тест (отклонение)/Lupus anticoagulant confirmatory test (ratio)	1,197	<1,2
Тест sRVVT, нормализованное отклонение/ sRVVT, normalized ratio	1,23	<1,2

С учетом полученных данных, было рекомендовано провести повторную оценку АФЛ через 12 недель для получения представления о стойкости их циркуляции с учетом возможного дополнительного влияния на тромботические риски пациентки.

В динамике от 24.12.2022 года следующие результаты (на фоне терапии кризотинибом, без применения антикоагулянтной терапии) - анти-b2-ГП I класса М слабопозитивные до 6 U/ml (референс лаборатории 0,00-5,0), G в пределах референса, АКЛ класса разделяемо G и М — в пределах референса лаборатории. Однако, определена вновь слабая позитивность по ВА (табл. 2).

На основании полученных данных, у пациентки могут быть использованы различные подходы при формулировке клинического диагноза (в том числе, с учетом невозможности оценки кариотипов абортуса в качестве клинических критериев АФС). Представим 2 варианта, с учетом отсутствия единых критериев и мнения экспертов в данном вопросе [15]:

1. D68.8 Нарушение свертываемости уточненное. Пробретенная тромбофилия: некритерияльный акушерский антифосфолипидный синдром (привычный выкидыш - неразвивающаяся беременность на сроке 6 недель в 2016 и в 2018 гг, профиль антифосфолипидный

Таблица 2. Результаты анализа на волчаночный антикоагулянт пациентки Н. от 24 декабря 2022 года (подтверждающий тест, выполненный после положительного скринингового теста)

Table 2. Results of the lupus anticoagulant test dated December 24, 2022 (confirmatory test carried out after a positive screening test)

Показатели/Parameters	Значение/Value	Референс/Reference
Подтверждение с индексом гаджета Рассава /dRVVT ratio	1,06 отн. ед./CU	<1,20 отн. ед./CU
Подтверждение с позитивным активатором/SCT ratio	1,02 отн. ед./CU	<1,20 отн. ед./CU
Общий индекс для теста с индексом гаджета Рассава/ Total index for dRVVT ratio	0,89 отн. ед./CU	<1,20 отн. ед./CU
Общий индекс для теста с позитивным активатором/Total index for SCT ratio	1,31 отн. ед./CU	<1,20 отн. ед./CU

антител высокого риска: двукратная стойкая слабопозитивная циркуляция ВА 16.09.2022 и 24.12.2022, высокий титр анти-b2-ГП I суммарно до 137 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0) 22.12.2020 г, анти-b2-ГП I класса M до 174 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0) 16.09.2022).

S34.3: Злокачественное новообразование (ЗНО) нижней доли, бронхов или легкого. Периферический рак нижней доли правого легкого, mtc поражение париетальной плевры, st2bnxM1a, stIva, состояние после видеоторакоскопии справа, биопсии костальной плевры 09.06.2022 года, клиническая группа 2. Анемия хронических заболеваний (при злокачественных новообразованиях) легкой степени.

2. D68.8 Нарушение свертываемости уточнено. Стойкая бессимптомная циркуляция антифосфолипидных антител - профиль антифосфолипидный антител высокого риска: двукратная стойкая слабопозитивная циркуляция ВА 16.09.2022 и 24.12.2022, высокий титр анти-b2-ГП I суммарно до 137 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0) 22.12.2020 г, анти-b2-ГП I класса M до 174 U/ml (референс лаборатории 0,00-20,0) 16.09.2022).

N96 Привычный выкидыш - неразвивающаяся беременность на сроке 6 недель в 2016 и в 2018 гг.

S34.3 Злокачественное новообразование (ЗНО) нижней доли, бронхов или легкого. Периферический рак нижней доли правого легкого, MTC поражение париетальной плевры, st2bnxM1a, stIva, состояние после видеоторакоскопии справа, биопсии костальной плевры 09.06.2022 года, клиническая группа 2. Анемия хронических заболеваний (при злокачественных новообразованиях) легкой степени.

Проведена стандартная оценка рисков венозных тромбозмобильных осложнений (ВТЭО) пациентом с онкологическим заболеванием на фоне химиотерапии (ХТ) по шкале Khorana [17]. Получено 2 балла (локализация опухоли и количество тромбоцитов до начала ХТ). Согласно рекомендациям, стандартная первичная тромбпрофилактика целесообразна у пациентов с 3 и более баллами по шкале Khorana [18],

однако могут быть учтены и дополнительные факторы риска. В соотношении с рисками кровотечений у пациентки Н. (высокий по ACCP - 3 балла [22] и VTE-BLEED - 3,5 балла [23], низкий по HAS-BLED - 1 баллов [21], средний по RIETE - 2,5 балла [24]).

Согласно рекомендациям ISTH 2019 года предлагается применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в качестве первичной тромбпрофилактики у амбулаторных онкологических больных, начинающих химиотерапию с баллом по шкале Хорана ≥ 2 , у пациентов без лекарственного взаимодействия и без высокого риска кровотечений (например, у пациентов с раком желудочно-пищеводного тракта). Эффективность аписабана и ривароксабана в редуцированных дозах подтверждена результатами рандомизированных клинических исследований. Однако, ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность CYP3A4 и P-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзюлатамид, циклоспорин, такролимус, доксорубин, винбластин) или повышающими активность CYP3A4 и P-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК. Таким образом, для пациентки Н. оптимальным с фармакологической точки зрения является назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактической дозе. Окончательное решение о лечении принимается после рассмотрения риска как ВТЭО, так и кровотечений, а также предпочтений и ценностей пациентов [16].

Учитывая вышеизложенное, стойкая циркуляция АФЛ высокого профиля риска на фоне онкозаболевания расценена как дополнительный фактор риска ВТЭО, учтены предпочтения пациентки, рекомендован прием аписабана 2,5 мг 2 раза в день на период проведения ХТ с регулярной оценкой ОАК, гемостазиограммы.

За период с декабря 2022 года по сентябрь 2023 года эпизодов ВТЭО и кровотечений у пациентки Н. не зафиксировано.

Обсуждение

Согласно классификационным критериям Саппоро 2006 года для диагностики АФС необходимы следующие акушерские клинические проявления:

- один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недели гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на ультразвуковом исследовании или непосредственным осмотром плода) или
- один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или
- три или более последовательных случая спонтанных абортс до 10 недель гестации (исключение - анатомические дефекты матки, гормо-

нальные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения) [1].

Таким образом, акушерский анамнез пациентки Н. не соответствует данным критериям.

В 2023 году опубликованы новые классификационные критерии АФС, которые возможно применять в практике при комплексной оценке всей клинической и лабораторной картины пациентов с подозрением на АФС. При изучении данных критериев мы можем учесть более широкий перечень клинических проявлений (помимо тромботических и акушерских) — патологию клапанов, тромбоцитопению, микрососудистые проявления (линево, нефропатию, легочное кровотечение, патологию миокарда, кровозлияние в надпочечники). Однако, данные состояния и заболевания у пациентки не выявлены [4].

С другой стороны, профиль АФЛ пациентки полностью соответствует лабораторным маркерам АФС, как согласно критериям Салпоро 2006 года, так и критериям ACR/EULAR 2023 года.

В РФ в настоящее время отсутствуют действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с АФС. Актуальными международными протоколами являются «Рекомендации EULAR по лечению антифосфолипидного синдрома у взрослых» 2019 года, обратившись к которым, мы можем использовать следующий алгоритм:

У бессимптомных носителей антифосфолипидных антител (не подходящих никаким сосудистым или акушерским классификационным критериям антифосфолипидного синдрома) с профилем антифосфолипидных антител высокого риска, с или без традиционных факторов риска, рекомендуется профилактическое лечение с применением аспирина в низкой дозе (75–100 мг в сутки) [15].

Однако, применение аспирина в низкой дозе не защищает пациентов с АФЛ и онкозаболеваниями от ТЗ [20].

Обнаружено, что у онкологических больных примерно в 2 раза больше шансов получить положительный результат на АФЛ по сравнению с участниками соответствующего возраста и пола, не страдающими раком (18,2% против 8,8%). Пациенты со злокачественными новообразованиями и с положительным результатом АФЛ были связаны с более высоким риском артериальной тромбоэмболии или ВТЭО (отношение рисков [OR] 3,6, 95% ДИ 1,04–12,4). АФЛ более распространен у онкобольных в активной стадии, а положительный результат АФЛ у онкологических больных был связан с артериальным или венозным тромбозом. Указанные результаты были получены в рамках одноцентрового проспективного когортного исследования [13].

В исследовании «случай-контроль», опубликованном в 2023 году, выявлена значительно более высокая частота позитивности и более высокие уровни антител

к АФЛ в сыворотке у пациентов с онкозаболеваниями по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Кроме того, описана выраженная связь между наличием АФЛ и поздней стадией рака, заболеваниями сердца и стратегиями хирургического лечения, что делает целесообразным дальнейшее изучение участия АФЛ в патогенетических механизмах, которые могут быть причиной развития тромботических осложнений у онкологических больных. Определение иных, кроме АФЛ, видов АФЛ в данном исследовании не проводилось [12].

Тромботические события, как ВТЭО, так и артериальная тромбоэмболия, остаются одними из основных осложнений у онкологических больных и вносят вклад во вторую по значимости причину смертности [19]. Возникновение ТЗ у онкопациента с АФЛ будет являться клиническим критерием АФС и может повлиять на выбор антикоагулянтной терапии, опосредованно сопряженной с рисками кровотечения (предпочтения в пользу антагонистов витамина К при артериальном тромбозе, рецидивирующих ВТЭО, решение о целевом диапазоне МНО), что ставит дополнительные вопросы перед клиницистами о допустимости и переносимости данного вида терапии на фоне ЗНО некоторых локализаций [15].

Дополнительный интерес представленного клинического случая заключается в том, что клиника потеря беременности и развития рака у пациентки возникла в совокупности с лабораторной картиной в 3-х летнем временном интервале. Данный аспект затрудняет трактовку оценки циркуляции АФЛ, которая может расценена как некритерий акушерский АФС, так и как их позитивность на фоне онкозаболевания.

Заключение

Циркуляция АФЛ встречается чаще на фоне онкозаболеваний. Однако, несмотря на наличие актуальных исследований, все еще недостаточно данных для однозначной оценки клинической значимости их выявления у данной категории пациентов. Данный клинический случай является примером, в котором, благодаря оценке лабораторных маркеров АФС по акушерским показаниям, был выявлен дополнительный фактор риска ТЗ у пациентки со ЗНО, что позволило провести своевременную эффективную первичную тромбопрофилактику.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторе

Каплина Екатерина Николаевна, к.м.н., врач-терапевт, гемостазиолог, главный врач МЦД "Юнона", г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: 0000-0003-0382-7689

Ekaterina N. Kaplina, Candidate of Medical Sciences, MD, chief physician of the medical center "Junona", Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: 0000-0003-0382-7689

Список литературы

- 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. Vol. 4, №2. P. 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Jayakody Arachchilage D., Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome // *Br J Haematol.* 2014. Vol. 165, №5. P. 609-17. doi: 10.1111/bjh.12848
- Devreese K. M. J., de Groot P. G., de Laat B., et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation // *J Thromb Haemost.* 2020. No 18. P. 2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047
- Barbhalya M., Zully S., Naden R., et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria // *Ann Rheum Dis.* 2023. Vol. 82, №10. P. 1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609
- Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study // *Blood.* 2011. Vol. 118, №17. P. 4714-8. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232
- Krishna M. Baradhi, Narothama Reddy Aeddula, Antiphospholipid antibody syndrome. FACP, FASN The 5-minute Clinical Consult 2021, 29th edition, Wolters Kluwer
- Vila P., Hernández M.C., López-Fernández M.F., et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects // *Thromb Haemost.* 1994. Vol. 72, №2. P. 209-213.
- Taraborelli M., Leuenberger L., Lazzaroni M.G., et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2016. Vol. 25, №12. P. 1365-8. doi: 10.1177/0961203316637431
- McNeil H.P., Chesterman C.N., Krilis S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies // *Adv Immunol.* 1991. No 49. P. 193-280. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60777-4
- Cervera R., Asherson R.A. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome // *Immunobiology.* 2003. Vol. 207, №1. P. 5-11. doi: 10.1078/0171-2985-00213
- Vassallo J., Spector N., de Meis E., et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study // *J Crit Care.* 2014. Vol. 29, №4. P. 533-8. doi: 10.1016/j.jccr.2014.02.005
- Nipu M.A.I., Kundu S., Alam S.S., et al. Anticardiolipin Antibodies in Patients with Cancer: A Case-Control Study. *Cancers (Basel).* 2023. Vol. 15, №7. P. 2087. doi: 10.3390/cancers15072087
- Kansuttivivat C., Niprapan P., Tantiworawit A., et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients // *PLoS One.* 2023. Vol. 18, №1. P. e0279450. doi: 10.1371/journal.pone.0279450
- Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации 2022 года «Привычный выкидыш»
- Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults // *Ann Rheum Dis.* 2019. Vol. 78, №10. P. 1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
- Wang T.F., Zwicker J.J., Ay C., et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH // *J Thromb Haemost.* 2019. Vol. 17, №10. P. 1772-1778. doi: 10.1111/jth.14564
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // *Blood.* 2008. Vol. 111, №10. P. 4902-4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Вardanян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2022. Т. 12. №3s2. С. 159-170.
- Abdol Razak N.B., Jones G., Bhandari M., et al. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel).* 2018. Vol. 10, №10. P. 380. doi: 10.3390/cancers10100380
- Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study // *Blood.* 2011. Vol. 118, №17. P. 4714-

4718. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232

21. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R., et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest*. 2010. Vol. 138, №5. P. 1093-100. doi: 10.1378/chest.110-0134

22. Palareti G., Antonucci E., Mastroiacovo D., et al. The American College of Chest Physician score to assess the risk of bleeding during anticoagulation in patients with venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* 2018. Vol. 16, №10. P. 1994-2002. doi: 10.1111/jth.14253

23. Klok F.A., Barco S., Konstantinides S.V. External validation of the VTE-BLEED score for predicting in stable

anticoagulated patients with venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* 2017. No. 117. P. 1164-1170.

24. Ruiz-Giménez N., Suárez C., González R., et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry // *Thromb Haemost.* 2008. Vol. 100, №1. P. 26-31. doi:10.1160/TH08-03-0193

25. American Thoracic Society. Implementation guide for lung cancer screening [дата обращения: 11 ноября 2023 года]. Доступно по ссылке: <https://www.lungcancerscreeningguide.org/>

References

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006
- Jayakody Arachchillage D, Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2014;165(5):609-17. doi: 10.1111/bjh.12848
- Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18: 2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047
- Barbhaiya M, Zully S, Naden R, et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood.* 2011;118(17):4714-4718. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232
- Krishna M Baradhi, Narothona Reddy Aeddula, Antiphospholipid antibody syndrome. *FACP, FASN The 5-minute Clinical Consult 2021*, 29th edition, Wolters Kluwer
- Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, et al. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost.* 1994;72(2):209-13.
- Taraborelli M, Leuenerberger L, Lazzaroni MG, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016;25(12):1365-1368. doi: 10.1177/0961203316637431
- McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol.* 1991;49:193-280. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60777-4
- Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2003;207(1):5-11. doi: 10.1078/0171-2985-00213
- Vassallo J, Spector N, de Meis E, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care.* 2014;29(4):533-538. doi: 10.1016/j.jccr.2014.02.005
- Nipu MAI, Kundu S, Alam SS, et al. Anticardiolipin Antibodies in Patients with Cancer: A Case-Control Study. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2087. doi: 10.3390/cancers15072087
- Kansuttiwivat C, Niprapan P, Tantiworawit A, et al. Impact of antiphospholipid antibodies on thrombotic events in ambulatory cancer patients. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279450. doi: 10.1371/journal.pone.0279450
- Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii 2022 goda «Privychnyj vykidysh».
- Tektonidou MG, Andreoli L, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
- Wang TF, Zwicker JI, Ay C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(10):1772-1778. doi: 10.1111/jth.14564
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327
- Somonova OV, Antuh EA, Vardanyan AV, et al. Prakticheskie rekomendacii po profilaktike i lecheniyu tromboembolicheskikh oslozhenenij u onkologicheskikh bol'nyh. *Zlokachestvennye opuholi: prakticheskie rekomendacii RUSSCO.* 2022;12(3s2):159-170.
- Abdul Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-

Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380. doi: 10.3390/cancers10100380

20. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-4718. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232

21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134

22. Palareti G, Antonucci E, Mastroiacovo D, et al. The American College of Chest Physician score to assess the risk of bleeding during anticoagulation in patients with

venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2018;116(10):1994-2002. doi: 10.1111/jth.14253

23. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 1164-1170.

24. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):26-31. doi:10.1160/TH08-03-0193

25. American Thoracic Society. Implementation guide for lung cancer screening [cited 2023 November 11]. Available from: <https://www.lungcancerscreeningguide.org/>