

Е.В. Скударнов, Ю.В. Волкова, Г.И. Выходцева, Ю.Ф. Лобанов

*Алтайский государственный медицинский университет,
Кафедра педиатрии № 1 с курсом детских инфекций,
г. Барнаул*

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТОВ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

У пациентов для диагностики АФС подсчет лебетокс–эхитоксового индекса предпочтительнее, чем определение лебетоксового и эхитоксового времени, так как является наиболее чувствительным, более специфичным и прогностически значимым.

Выявленные нарушения коагуляционного звена гемостаза у больных СКВ и при вторичном АФС свидетельствуют о текущем внутрисосудистом свертывании крови, что подтверждалось гипо- или гиперкоагуляцией по АПТВ, высокой тромбинемией в обеих группах обследованных детей. Более выраженные нарушения коагуляционного звена гемостаза регистрировались у больных с выявленным волчаночным антикоагулянтом.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, гемостаз, диагностические тесты.

Системные заболевания соединительной ткани у детей, к которым относится и системная красная волчанка (СКВ), часто сопровождаются поражением почек [1, 2, 3, 4]. Одной из основных причин нарушения функции почек является поражение эндотелия сосудов почек и активация системы гемостаза [5, 6, 7]. При вторичном антифосфолипидном синдроме (АФС), который диагностируется в 30–36 % случаев СКВ, поражение почек является важным клиническим признаком, определяющим прогноз у большинства пациентов [8, 9, 10].

Доказано, что у больных с СКВ обнаруживаются разнообразные органоспецифические аутоантитела, прослеживается четкая направленность к преимущественной выработке антител, связывающихся с антигенами почек, печени, миокарда [9, 11]. Антитела к гломерулам выявляются только в группе больных с ревматическими болезнями, что, скорее всего, подтверждает системность процесса при СКВ и вторичном АФС [7, 11, 12].

В то же время, определение скрининговых фосфолипид-зависимых тестов, дающих представление о нарушениях коагуляционного звена гемостаза у больных СКВ и АФС, недостаточно широко используется в педиатрической практике. В связи с этим, диагностика с использованием скрининговых тестов и своевременное лечение вторичного АФС у детей является важной и актуальной задачей.

Целью исследования была диагностика вторичного АФС у детей с использованием современных методов исследования и установление некоторых механизмов нарушения гемостаза у больных с СКВ.

Задачей исследования явилось определение чувствительности, специфичности, а также прогностичес-

кой ценности скрининговых тестов, используемых для диагностики вторичного АФС у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных задач нами было обследовано 38 детей с диагнозом СКВ. Диагноз СКВ устанавливали согласно диагностическим критериям заболевания [4]. Степень активности заболевания определяли по рекомендациям В.А. Насоновой [4], а также используя индексы SLEDAI и SLAM [10]. Острое течение заболевания нами установлено у 11 пациентов, подострое — у 20, хроническое течение заболевания — у 7 больных. Высокую степень активности СКВ диагностировали у 16 больных, умеренную — у 12 детей, минимальную — у 10 больных. Нефропатия была диагностирована у 21 ребенка (55,3 %). Вторичный антифосфолипидный синдром верифицировался при наличии классификационных критериев заболевания [13].

Как видно из таблицы 1, в группе больных с системной красной волчанкой преобладали девочки — 35 больных, мальчиков было трое. Вторичный АФС нами был диагностирован у 7 девочек в пре- и пубертатном период. Средний возраст больных системной красной волчанкой составил $13,0 \pm 1,8$ лет, а у детей с АФС — $13,3 \pm 2,1$ лет.

Всем больным, наряду с общеклиническим обследованием, проводилось исследование антифосфолипидных антител (АФА): антител к кардиолипину класса IgG, антител к фосфатидилсерину IgG. Показатели коагуляционного гемостаза у больных с выявленным ВА оценивали комплексом тестов по ал-

Таблица 1
Распределение обследованных больных
по нозологическим формам, полу, возрасту

Форма	2-7 лет		7-12 лет		12-16 лет		Всего
	М	Д	М	Д	М	Д	
СКВ	-	2	-	6	3	27	38
АФС				1		6	7

Примечание: М - мальчики, Д - девочки.

горитму, разработанному З.С. Баркаганом и А.П. Момотом (1998) и включающему: каолиновое время, тромбопластиновое время с «разведенным» тромбопластином, лебетоксовое время. Также у пациентов проводилось определение эхитоксового времени, активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по Саен et al.(1968), выявлялись растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) с помощью количественного ортофенантролинового теста (ОФТ) по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования проведен анализ частоты обнаружения различных антифосфолипидных антител у больных с выявленным волчаночным антикоагулянтом (табл. 2).

Как следует из полученных данных, изолированное выявление антител к кардиолипину класса IgG не обнаружено ни у одного больного. Наиболее часто у больных СКВ выявлялись антитела к фосфатидилсерину IgG в сочетании с кардиолипином, что, по нашему мнению, является более информативным методом для диагностики вторичного АФС у детей, по сравнению с обнаружением изолированных антител.

При оценке некоторых параметров коагуляционного гемостаза у больных с СКВ, пациенты были распределены на 2 группы. В первую группу вошли больные с вторичным АФС (с положительной реакцией на АФА), во вторую — больные СКВ без обнаружения АФА. Как видно из приведенных данных, средние показатели каолинового времени свертывания, тромбопластинового времени, лебетоксовый тест в группе больных с выявленным ВА и активным нефритом был достоверно выше ($p < 0,01$), чем в контроле и у больных второй группы (табл. 3).

Полученные данные соответствовали гипокоагуляции, что подтверждалось и данными АПТВ. Данный показатель отражает начальный этап свертывания крови, и у больных с положительной реакцией на АФА был на 36 % больше, чем у детей контрольной группы, в то время как у больных 2 группы выявлена гиперкоагуляция по АПТВ, достоверно отли-

чающаяся от больных с АФС и группы контроля ($p < 0,01$).

В обеих группах больных выявлено повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), что свидетельствовало о наличии тромбинемии и активации коагуляционного звена гемостаза, как у больных с положительной реакцией на АФА, так и у больных без антифосфолипидных антител ($p < 0,01$). Наличие гипокоагуляции или гиперкоагуляции по АПТВ, высокой тромбинемии в обеих группах обследованных детей свидетельствовало о текущем внутрисосудистом свертывании крови у больных СКВ и при вторичном антифосфолипидном синдроме.

Более выраженные нарушения коагуляционного звена гемостаза регистрировались у больных с выявленным волчаночным антикоагулянтом. Следует отметить, что у всех больных с вторичным АФС в остром периоде заболевания отмечались клинические признаки системного васкулита различной степени выраженности с наличием петехиальной сыпи и/или сосудистых тромбозов.

При проведении исследования, нами были определены чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительных результатов скрининговых тестов при вторичном АФС у детей. Определение лебетоксового времени относится к скрининговым фосфолипид-зависимым тестам, дающим представление о нарушениях, связанных с эффектами ВА. Коагулаза яда гюрзы (лебетокс) осуществляет запуск свертывания крови путем активации

Таблица 2
Выявляемость различных антифосфолипидных антител у больных с обнаруженным волчаночным антикоагулянтом

Выявляемые антифосфолипидные антитела	Число больных
Изолированное выявление антител к кардиолипину класса Ig G	0
Изолированное выявление антител к фосфатидилсерину Ig G	2
Одновременное выявление антител к кардиолипину и фосфатидилсерину Ig G	5

Таблица 3
Показатели коагуляционного гемостаза у больных с выявленным ВА

Тесты	Больные с положительной реакцией на АФА (n = 7)	Больные без АФА (n = 31)	Контроль
Каолиновое время, сек	122,9 ± 9,8*	92,6 ± 6,4	80,4 ± 6,9
Тромбопластиновое время с "разведенным" тромбопластином, сек	58,3 ± 6,0*	39,2 ± 4,1	34,6 ± 2,9
Лебетоксовое время, сек	66,3 ± 7,3*	48,5 ± 3,6	43,8 ± 2,7
Эхитоксовое время, сек	27,6 ± 1,7	27,8 ± 1,2	26,9 ± 0,3
АПТВ,сек.	49,7 ± 2,5*	26,2 ± 1,4*	36,7 ± 0,4
РФМК,мкг/мл	220 ± 20,3*	160 ± 12,3*	38,7 ± 4,6

Примечание: * - отличия от группы контроля при $p < 0,01$.

Таблица 4

Чувствительность и специфичность скрининговых тестов и лебетокс-эхитоксового индекса при вторичном антифосфолипидном синдроме (%)

Тест	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность
Лебетоксовое время	100	37,5	58,3
Эхитоксовое время	42	62,2	50
Лебетокс-эхитоксовый индекс	100	83,3	85,7

фактора X в присутствии ионов кальция и фактора V. Это действие усиливается фосфолипидным компонентом (плазменными фосфолипидными мембранами, кефалином). Гипокоагуляция, выявляемая в данном тесте, не корректируется нормальной, бедной тромбоцитами, плазмой (БТП), но исправляется добавлением к исследуемой БТП разрушенных нормальных тромбоцитов (тромбоцитина).

Анализируя полученные данные, установлено, что чувствительность лебетоксового времени у больных с АФС составляет 100 %, тогда как специфичность (37,5 %) и прогностическая ценность (58,3 %) значительно ниже, что снижает практическую значимость данного теста (табл. 4).

Кроме того, нами были определены чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного результата эхитоксового времени при АФС на фоне СКВ. Коагулаза яда эфы (эхитокс) обладает прямым активирующим действием на протромбин (фактор II). Тромбин, образуемый ядом эфы, в отличие от обычного α -тромбина, практически не блокируется гепарином и комплексом «антипротромбин III – гепарин». В связи с этим, реагент из яда эфы нашел применение для ориентировочной оценки дефицита фактора II и фибриногена при различных видах кровоточивости, выявления «скрытой» гиперкоагуляции, в том числе во время проведения гепаринотерапии и в III стадии ДВС-синдрома. Данный тест у больных с АФС является более специфичным (62,2 %), чем предыдущий, но его чувствительность всего 42 %, а прогностическая ценность составляет лишь 50 %.

Исходя из этого, нами был проведен расчет лебетокс-эхитоксового индекса у детей с АФС. Первые лебетокс-эхитоксовый индекс был подсчитан у взрослых пациентов с АФС на фоне СКВ [13] и составил $1,35 \pm 0,12$ против $1,0 \pm 0,1$ в контроле. У детей в норме лебетокс-эхитоксовый индекс составил $1,52 \pm 0,32$, с учетом референтных границ контроля нами были отобраны значения $> 1,84$, как положительный результат. Более высокие показатели чувствительности (100 %), специфичности (83,3 %) и прогностической ценности (85,7 %) установлены при использовании лебетокс-эхитоксового индекса, что позволяет более широко использовать данный показатель для диагностики вторичного антифосфолипидного синдрома у больных СКВ.

Таким образом, при проведении обследования с использованием скрининговых тестов нами установлено, что при вторичном АФС чаще выявляются антитела к фосфатидилсерину IgG в сочетании с кардиолипином, что, по нашему мнению, является более информативным методом исследования, по сравнению

с выявлением изолированных антител. Подсчет лебетокс-эхитоксового индекса у детей с вторичным АФС является наиболее чувствительным, более специфичным и прогностически значимым, чем определение лебетоксового и эхитоксового времени, что необходимо учитывать для диагностики АФС. Для больных с данной патологией характерна активация коагуляционного звена гемостаза с выраженной тромбоинемией, гипер- или гипокоагуляцией, что обуславливает необходимость комплексного обследования системы гемостаза у больных СКВ с последующей коррекцией лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Карташева, В.И. Волчаночный нефрит у детей /Карташева В.И. – М.: Медицина, 1999.
2. Вест, С.Дж. Секреты ревматологии /Вест С.Дж. /Пер. с англ. – М., СПб.: «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 1999. – 768 с.
3. Belmont M.H., Abramson S.B., Lie J.T. //Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 39. – P. 9-32.
4. Насонова, В.А. Клиническая ревматология /В.А. Насонова, М.Г. Астапенко. – М., 1989. – 592 с.
5. Баркаган, Л.З. Нарушение гемостаза у детей /Баркаган Л.З. – М.: Медицина, 1993.
6. Фермилен, Ж. Гемостаз /Фермилен Ж., Ферстрате М. – М., 1984.
7. Антикоагулянты волчаночного типа – клиническое значение, диагностика, лечение: Метод. реком. /Баркаган, З.С., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В., Дорохов А.Е. – Барнаул, 1993. – 18 с.
8. Скударнов, Е.В. Роль нарушений гемостаза при системных заболеваниях соединительной ткани у детей /Е.В. Скударнов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2005. – 32 с.
9. Boerma C., Derksen R., van der Wiel B. //Ann. Rheum. Dis. – 1997. – Vol. 56. – N 9. – P. 568-569.
10. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев /З.С. Алекберова, Т.М. Решетняк, Н.М. Кошелева и др. //Клиническая медицина. – 1996. – № 6. – С. 39-42.
11. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A perspective analysis of 500 consecutive patients /Alarcon-Segovia D., Deleze M., Oria C.V. et al. //Medicine. – 1987. – Vol. 68. – P. 353-365.
12. Measurement of SLE activity in clinical research /M.H. Liang, S.A. Sacher, W.N. Roberts et al. //Arthr. Rheum. – 1988. – Vol. 31. – P. 817-825.
13. К вопросу о критериях диагностики антифосфолипидного синдрома /З.С. Баркаган, А.Е. Дорохов, А.Н. Мамаев и др. //Тезисы 2 Всероссийского съезда ревматологов. – Тула, 1997. – С. 15-16.

* * *