

Е.В. Острякова¹, Н.Л. Патрушева², А.П. Алексанкин¹, Л.И. Патрушев²,
Н.В. Середавкина¹, Е.Н. Александрова¹, А.В. Волков¹, Т.М. Решетняк¹

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН;

²Учреждение Российской академии наук Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

ГОМОЗИГОТНАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1 У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Описание случаев

Контакты: Екатерина Викторовна Острякова katerina.ostryakova@yandex.ru

Contact: Ekaterina Viktorovna Ostryakova katerina.ostryakova@yandex.ru

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, проявляющийся тромбозом сосудов различной локализации и калибра при обязательном наличии в крови антифосфолипидных антител (аФЛ) [1]. К серологическим маркерам АФС, согласно международным диагностическим критериям, отнесены: антитела к кардиолипину (аКЛ) и/или волчаночный антикоагулянт (ВА), и/или антитела к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП 1). В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано стратифицировать больных АФС по следующим категориям: I – выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации); IIa – только ВА; IIb – только аКЛ; IIc – только анти- β_2 -ГП 1 [2].

По современным представлениям, аФЛ – не только серологический маркер, но и важный патогенетический медиатор, вызывающий развитие основных клинических проявлений АФС: тромбоза, акушерской патологии, цитопений и др. В целом, аФЛ обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции гемостаза, нарушение которых приводит к гиперкоагуляции. Взаимодействие аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран – сложный феномен, в реализации которого ключевую роль играют так называемые кофакторы. Сам по себе синтез аФЛ у человека не может спровоцировать клинически значимые нарушения гемостаза, приводящие к развитию АФС. Это послужило основанием для гипотезы «двойного удара» (two-hit hypothesis), согласно которой аФЛ («первый удар») создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами («второй удар»), усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ [1]. Тромбозы, связанные с неполноценным фибринолизом, были описаны у больных системной красной волчанкой (СКВ) и лиц с аФЛ [3–5]. Клинические проявления АФС очень разнообразны и связаны с калибром и локализацией тромбоза [1]. Пока точно не установлено, какие факторы приводят к образованию аФЛ, почему только у некоторых людей с аФЛ развиваются клинические проявления АФС и чем обусловлена локализация тромбоза.

Наблюдались трое больных с АФС и наличием полиморфизма 4G/4G в гене ингибитора активатора плазминогена (ИАП 1).

Большой Н., 20 лет, впервые поступил в НИИР РАМН 29.10.2008 для уточнения диагноза. Болен с 12 лет (с 2000 г.). Заболел остро: после инсоляции и физической нагрузки отмеча-

лось повышение температуры до 40 °С, генерализованные петехиальные кожные высыпания, спутанное сознание. Был госпитализирован по месту жительства в инфекционную больницу. При обследовании выявлены изменения в анализах крови – незначительная анемия (Hb 110 г/л) и склонность к тромбоцитопении (тр. $120 \cdot 10^9$ /л), повышение СОЭ до 39 мм/ч, креатинина до 386 мкмоль/л, мочевины до 15,8 ммоль/л, положительная реакция Вассермана, в анализе мочи белок 1,94 г/л. Проводилось исследование крови на геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) – титр вируса 1:1024, 1:4096. На рентгенограмме органов грудной клетки – признаки левосторонней нижнедолевой пневмонии. Полученные при обследовании данные расценены как проявления ГЛПС (пациент проживает в эндемичном по геморрагической лихорадке районе). Назначена антибактериальная терапия. Выписан с клиническим и лабораторным улучшением на фоне приема глюкокортикоидов (дозу не помнит). Уровень креатинина нормализовался через 6 мес и глюкокортикоиды были отменены. В апреле 2001 г. (в 13 лет) перенес правостороннюю, а в сентябре того же года – левостороннюю пневмонию, получал антибактериальную терапию. В декабре 2003 г. – лечение в хирургическом отделении по поводу тромбоза глубоких вен правой голени, в 2005 г. – тромбоз глубоких вен левой голени.

В феврале 2006 г. вновь перенес правостороннюю нижнедолевую пневмонию, осложненную экссудативным плевритом. В мае того же года впервые появились трофические язвы: вначале на левой, а затем на правой голени. Был госпитализирован в областную больницу по месту жительства. Проводилось лечение реополиглобином, гепарином, фраксипарином, антибиотиками, внутриартериальное введение сулодексида, вазопростана – без существенного эффекта. С конца 2006 г. появились боли в коленных суставах и мелких суставах кистей. В анализах от июня 2007 г.: Hb 93 г/л, $4,5 \cdot 10^9$ /л, С-реактивный белок (СРБ) 2,3 мг/л, в анализе мочи белок 23 мг/л. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брюшной аорты и ее ветвей выявлен аortoартериит с увеличением парааортальных лимфатических узлов. Результаты исследования позволяют думать о наличии артериита, тромбоза всех групп вен левой нижней конечности со стенозированием просвета от 50 до 85%. Назначен далак, который больной самостоятельно отменил спустя месяц. Проведены обзорная аортография, артериография нижних конечностей. Ангиографических признаков сосудистой патологии не выявлено. В мае 2008 г. поставлен диагноз вторичного АФС (аФЛ IgG 168,6 ед/мл), проводилась сосудистая и ан-

тибактериальная терапия, внутривенно вводился преднизолон. Направлен на госпитализацию в НИИР РАМН.

При поступлении жалобы на повышение температуры, озноб, общую слабость, сонливость, наличие болезненных язв голеней. Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, чистые, параорбитальные отеки, инфаркты ногтевого ложа, выраженная варикозно-расширенная венозная сеть на передней поверхности грудной клетки. Циркулярные язвы на левой голени, на правой — единичная язва 2×3 см без признаков инфицирования. Суставы не изменены. Границы сердца умеренно расширены влево. Тоны сердца приглушены, систолический шум во всех аускультативных точках. Артериальное давление (АД) 140/80 мм рт. ст., пульс 100 уд/мин, аритмичный, число дыхательных движений (ЧДД) 16 в 1 мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. При лабораторном обследовании: Hb 60 г/л, эр. 2,53 · 10¹²/л, л. 6,2 · 10⁹/л, тр. 212 · 10⁹/л, СОЭ 70 мм/ч; креатинин 273,6 мкмоль/л, мочевина 14,3 ммоль/л, общий белок 60,2 г/л, мочевая кислота 511,7 ммоль/л. Иммунологическое обследование: криоглобулины отр., ревматоидный фактор (РФ) отр., антитела к двуспиральной ДНК (анти дсДНК) 15 (норма до 20), антинуклеарный фактор (АНФ) Her-2 1/320 (норма до 160), антитела к Sm-антигену (анти-Sm) 0,9 ед., СРБ, измеренный высокочувствительным методом (вчСРБ), — 3,3 мг/л (норма до 5 мг/л), С3—0,7 г/л, С4—0,1 г/л, антинейтрофильные цитоплазматические антитела р и с — отр., IgG аКЛ 81,7 (норма 0—23 GPL), IgM аКЛ 3,9 (норма 0—26 GPL), анти-β₂-ГП 1 IgG 54,0 ед/мл (норма 0—9 ед/мл), анти-β₂-ГП 1 IgM 1,3 ед/мл (норма 0—9 ед/мл), прямая проба Кумбса положительная (+++). Выявлены тепловые антитела IgG (++) в титре 1:10. Риск гемолиза низкой степени. В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 58,6 с. В общем анализе мочи: белок 0,18 г/л, суточная протеинурия 4 г/сут, клубочковая фильтрация (КФ) 19,9 мл/мин. По данным ЭКГ: синусовая аритмия 75 уд/мин, редкие желудочковые экстрасистолы, гипертрофия левого желудочка с изменениями миокарда. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружен небольшой выпот в правой плевральной полости. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены эрозии и геморрагии слизистой оболочки желудка.

По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — картина небольшой смешанной микроангиоэнцефалопатии с преобладанием диффузной компоненты, сопровождающаяся заместительной гидроцефалией.

Эхокардиография (ЭхоКГ): размеры камер сердца не увеличены. Общая сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная. Начальная гипертрофия миокарда левого желудочка. Гемодинамически незначимая клапанная регургитация. Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 55—85—67 в 1 мин, синусовая аритмия. В течение суток — эпизоды двухфазных и отрицательных зубцов Т. Один эпизод подъема сегмента ST продолжительностью 20 с, сопровождающийся одышкой. Кроме того, редкие наджелудочковые экстрасистолы.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей — сафено-феморальные соустья с обеих сторон расширены, слева до конца не сжимаемы, проба Вальсальвы не проводилась; поверхностная бедренная вена справа на бедре без особенностей, слева притоки до конца не сжимаемы, на всем протяжении в просвете вен лоцируются гетерогенные экомассы (пристеночный? реканализированный? тромб); общая бедренная вена, бедренная вена, глубокая бедренная вена и подколенная вена

справа без особенностей, общая бедренная вена слева до конца не сжимаема, по задней стенке в области сафено-феморального соустья лоцируются гетерогенные экомассы (тромбоз), признаков флотации не выявлено; бедренная вена слева имеет дубликатуру, одна из ветвей которой на всем протяжении не сжимаема до конца, фрагментарно окрашивается (реканализированный? пристеночный? тромб); глубокая бедренная вена слева проходима, сжимаема до конца, без признаков тромбоза; подколенная вена слева до конца не сжимаема, кровоток монофазный (реканализированный? пристеночный? тромбоз).

По результатам биопсии почек — диффузный мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (класс 4 Т/Х по классификации 2003 г., класс 4 по классификации 1982 г.). Индекс активности 6 баллов из 24, индекс хронизации 9 баллов из 12.

Кроме того, были выявлены мутации в следующих генах: гомозиготная (-75) 4G/5G в гене ИАП 1, гетерозиготные 677C→T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, 430C→T (CYP2C9*2) и 1075A→C (CYP2C9*3) цитохрома P450, -1639 G→A эпоксидредуктазы витамина K, 1186G→C тромбоспондина 4, 10976 G→A фактора VII.

Диагноз: СКВ, остроого течения, активность III степени, диффузный мезангио-пролиферативный гломерулонефрит со склерозированием, гематологические нарушения (гемолитическая анемия), иммунологические нарушения, АНФ (+). АФС: рецидивирующие тромбозы артерий и вен нижних конечностей, трофические язвы нижних конечностей, высокопозитивные IgG аКЛ и IgG анти-β₂-ГП 1. Генетическая тромбофилия — гомозиготная мутация в гене ИАП 1, гетерозиготные в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, в гене цитохрома P450 (CYP2C9*3), в гене эпоксидредуктазы витамина K, в гене тромбоспондина 4, в гене фактора VII. В связи с активностью заболевания проводилась пульс-терапия метипредом суммарно 1,5 г, назначены метипред 16 мг/сут внутрь, циклофосфан суммарно 1,2 г, микрофенолата мофетил 500 мг/сут, фраксипарин 0,6—1,2 подкожно, цефотаксим 2 г/сут, №10, амоксиклав 1875 мг/сут, инфезол, антигипертензивная терапия, фуросемид 40 мг/нед, местно на трофические язвы — повязки Hartmann.

В представленном случае трудно верифицировать, что было у пациента в дебюте заболевания: ГЛПС или начало СКВ. Признаки, имевшиеся у больного в тот период, характерны как для СКВ, так и для ГЛПС. ГЛПС — острая вирусная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, своеобразным поражением почек и развитием тромбгеморрагического синдрома, что может наблюдаться и при волчаночном васкулите. Кроме того, тогда же у пациента появилась ложноположительная реакция Вассермана, сохраняющаяся и по сей день, которая может быть и при ГЛПС, и при СКВ с АФС, однако при инфекционных заболеваниях она сохраняется не более 6 мес. Наличие гломерулонефрита, поражение сердца также могут быть как исходом вирусного заболевания, так и проявлением СКВ или АФС. Ряд инфекционных агентов, среди них в первую очередь РНК-содержащие и ретровирусы, обсуждаются как возможные пусковые факторы СКВ. Возбудитель ГЛПС относится к семейству буньявирусов (*Bunyaviridae*) и выделен в отдельный род, который включает вирус *Hantaan* (корейская геморрагическая лихорадка), вирус *Puumala* (эпидемическая нефропатия) — сферические РНК-содержащие вирусы [6]. На всем протяжении болезни пациент не получал специфическую терапию. Нефрит, имевший место в 12 лет в дебюте заболевания, мог быть проявлением ГЛПС. Он реци-

дивировал через 6 мес после ГЛПС и настоящее время является основным клиническим проявлением СКВ.

Наличие мутаций в гене ИАП 1, а также в генах, ответственных за метаболизм варфарина, затрудняет подбор дозы непрямых антикоагулянтов из-за высокой чувствительности к варфарину, что определяет необходимость назначения его в малых дозах под частым контролем международного нормализованного отношения (МНО). В связи с этим проводилось лечение низкомолекулярными гепаринами в течение 6 мес с дальнейшим переходом на варфарин с поддержанием уровня МНО 2–3. В качестве базисного препарата был назначен микофенолата мофетил в дозе 3 г/сут, который больной принимал с положительным эффектом и хорошо переносил.

На момент последней госпитализации (ноябрь 2010 г.) состояние пациента удовлетворительное. За прошедшие 2 года эпизодов тромбозов не отмечалось, улучшились показатели функции почек — увеличилась КФ с 19,9 до 45 мл/мин, количество и размер язв левой голени уменьшились, язвы правой голени полностью зажили (рис. 1). По месту жительства по фанасовым соображениям микофенолата мофетил заменен на азатиоприн 200 мг/сут.

Больной С., 46 лет, наблюдается в НИИР РАМН с 1995 г. с диагнозом АФС: рецидивирующие острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), поражение сердца (недостаточность аортального клапана), тромбоцитопения, позитивные аФЛ. Генетическая тромбофилия: гомозиготная мутация в гене ИАП 1, гетерозиготная — в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Подагра, хронический подагрический артрит.

Болен с 6 лет, когда впервые появились кожные геморрагические высыпания, лихорадка, стоматит. В детской больнице была выявлена тромбоцитопения и диагностирована болезнь Верльгофа. Проводилось лечение преднизолоном курсами с положительным эффектом. После нормализации уровня тромбоцитов препарат отменен. В возрасте с 10 до 32 лет жалоб не предъявлял, состояние удовлетворительное, контрольные анализы крови без патологии. В сентябре 1994 г. в возрасте 32 лет перенес ОНМК, не отмечалось каких-либо провоцирующих факторов, кроме курения с 18 лет по две пачки в день. Выявлена тромбоцитопения (тр. $26-46 \cdot 10^9/\text{л}$), порок аортального клапана. В 1995 г. впервые госпитализирован в НИИР РАМН, где диагностирован первичный АФС. В связи с выраженной тромбоцитопенией проводилась пульс-терапия метипредом и цитоксаном, отмечалась положительная динамика со стороны гематологических показателей. АФС сохранялись на среднепозитивном уровне, периодически отмечались низкопозитивные уровни анти-дсДНК и повышение титров АНФ до 1/160. В последующем пациент получал метипред 2 мг/сут, плаквенил. При очередной госпитализации в 2001 г., диагностированы подагрический артрит, артериальная гипертензия, назначен аллопуринол, эналаприл, продолжено лечение метипредом, плаквенилом, клопидогрелем. После выписки состояние удовлетворительное, в течение полугода самостоятельно прекратил прием всех препаратов, кроме плаквенила. С января 2006 г. появились бледность кожных покровов, одышка, усиливающаяся при физической нагрузке. Был назначен сулоде-

ксид в дозе 1000 мг/сут. Лечение варфарином не проводилось в связи с тромбоцитопенией. 7 декабря 2006 г. перенес повторное ОНМК в бассейне правой переднемозговой артерии, сопровождающееся левосторонним гемипарезом. Получал сулодексид, метипред, азатиоприн, нормодипин, карведилол, ко-ренитек, глиатилин, мексидол, эспа-липон, зокор. В июне 2010 г. — очередная госпитализация в НИИР РАМН.

При поступлении — жалобы на боли в правом коленном суставе при движении. При осмотре — состояние средней тяжести. Большой заторможен. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычного цвета, гиперемия кожи лица, воротниковой зоны. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Суставы не изменены, движения в суставах в полном объеме. Границы сердца не изменены. Тоны сердца ясные, систолический шум в проекции аортального клапана и на верхушке. ЧСС 80 в 1 мин. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс 82 уд/мин, ритмичный. ЧДД 16 в 1 мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Край печени выступает из-под реберной дуги на 1 см, ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Лабораторное обследование: Нв 165 г/л, л. $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$, тр. $135 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 5 мм/ч, уровень мочевой кислоты 551,8 мкмоль/л, анализы мочи без патологии, коагулограмма в норме, вчСРБ 1,8 мг/л, анти-Sm 0,5 ед/мл, анти-дсДНК 3,2 ед., АНФ Нер-2 1/640 гомогенный + крапчатый тип свечения, антитела к SSA (анти-SSA) 1,7 ед/мл, антитела к SSB (анти-SSB) 1,2 ед/мл, аКЛ IgG 7,9 GPL, аКЛ IgM 3,9 GPL, анти-2-ГП 1 IgG 5,4 ед/мл, анти-β₂-ГП 1 IgM 4,6 ед/мл. Уровень тромбоцит-ассоциированных антител 0,37 нг/10⁶ клеток, 370% от контроля (норма до 200%). Выявлена гомозиготная мутация в гене ИАП 1, гетерозиготная в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. ЭКГ: синусовый ритм, изменения миокарда левого желудочка. Синдром ранней реполяризации желудочков. Рентгенограмма органов грудной клетки — без особенностей. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) внутренних органов — небольшая гепатомегалия с признаками стеатоза. ЭхоКГ — уплотнение и расширение восходящего отдела, дуги и корня аорты. Увеличение левого предсердия. Расширение ствола легочной артерии. Нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка по 1-му типу. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Кальциноз створок аортального клапана. Аортальная недостаточность 2-й степени. МРТ правого коленного сустава —



Рис. 1. Левая нога пациента Н. до (а) и после (б) лечения

множественные инфаркты костного мозга, асептические некрозы мышечков бедренной кости (рис. 2).

В стационаре получал метипред 16 мг/сут, солудексид с последующим переходом на варфарин, плаквенил 200 мг/сут, аллопуринол 50–100 мг/сут, ко-рентек, тромбо-асс, клоназепам 1/4 таблетки в сутки, леривон 1/2 таблетки в сутки. На момент госпитализации активность основного заболевания расценивалась как низкая. На первый план выступали боли, связанные с асептическим некрозом мышечков правой бедренной кости. После внутрикостного введения солкосерила боли уменьшились.

Больная П., 35 лет, наблюдается в НИИР РАМН с 2006 г. с диагнозом АФС: легочная гипертензия III функционального класса (ФК) (тромбоэмболическая) позитивные аКЛ, анти-β₂-ГП 1. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Хроническая сердечная недостаточность IIБ степени, III ФК (по NYHA). Портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода. Наследственная тромбофилия: гетерозиготные мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, CYP2C9*2 гене цитохрома P450 и гомозиготная мутация в гене IAIP 1. Состояние после имплантации САВА-фильтра в 2005 г.

Больна с 30-летнего возраста, когда в 2005 г. остро возникли ощущения сердцебиения, боли за грудиной, слабость, обморочное состояние. Госпитализирована по месту жительства. Во время пребывания в стационаре отмечалось два эпизода потери сознания. Симптоматика была расценена как проявление тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), которая была подтверждена сцинтиграфией легких. При УЗДГ сосудов ретроспективно диагностирован тромбоз правой бедренной вены. Выявлены позитивные аКЛ (>100). Заподозрен АФС, установлен САВА-фильтр. Начата терапия гепарином с последующим переходом на варфарин. Амбулаторно МНО не контролировалась. Для уточнения диагноза, коррекции терапии была направлена на консультацию в НИИР РАМН. Для исключения системного заболевания соединительной ткани пациентка была госпитализирована в НИИР РАМН. Из гинекологического анамнеза известно, что у пациентки было три беременности, два медицинских аборта, одни роды – физиологические. Сыну 17 лет, здоров. Отсутствие менструаций с 2007 г. Наличие рецидивирующих тромбозов вен нижних конечностей, ТЭЛА, аФЛ (аКЛ IgG 25,9, IgM 3,7, анти-β₂-ГП 1 IgG 93,1, IgM 7,1) стало основанием для постановки диагноза АФС. Развитие полисерозита расценено как осложнение ТЭЛА и проявление легочно-сердечной недостаточности. Проведен краткий курс ле-

чения глюкокортикоидами для подавления системного воспалительного ответа, связанного с тяжелым течением АФС. На первый план в клинической картине выходила симптоматика сердечной недостаточности по малому и большому кругу кровообращения на фоне легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА – 70 мм рт. ст.) и кардио-мегалии. Назначены метипред 8 мг/сут, варфарин под контролем МНО, плаквенил 200 мг/сут, тромбо АСС, кораксан и молсидомин. После выписки состояние без отрицательной динамики, доза метипреда была снижена до 4 мг/сут. С начала 2007 г. отмечалось нарастание одышки, спустя год – выраженная одышка, появились признаки асциты. Был проведен лапароцентез, удалено около 6 л жидкости. В связи с резким ухудшением состояния пациентка была вновь госпитализирована в НИИР РАМН. При поступлении акроцианоз, одышка в покое до 32 в 1 мин, кардиомегалия, выпот в плевральных полостях и полости перикарда, гепатомегалия, асцит, отеки нижних конечностей. По данным ЭхоКГ – легочная гипертензия (СДЛА 87 мм рт. ст.). Скорость КФ 29 мл/мин. Учитывая тяжесть состояния, обусловленную легочным сердцем, выраженной дыхательной и сердечной недостаточностью, пациентке был назначен силденафил в начальной дозе 50 мг/сут, проводилась комбинированная мочегонная терапия. Несмотря на лечение отмечались лихорадка до 38 °С, отрицательный диурез. Пациентка была переведена на низкомолекулярные гепарины. В последующие сутки сохранялись олигурия, гипотония (АД 70/30 мм рт. ст.). Стабилизация состояния была достигнута на фоне форсированной диуретической и гипокоагуляционной (гепарин) терапии. Доза силденафила увеличена до 100 мг/сут. Выписана с улучшением с рекомендациями дальнейшего снижения дозы метипреда до полной отмены (к октябрю 2008 г.), постепенного увеличения дозы силденафила до 150 мг/сут, перехода с фраксипарина на варфарин под контролем МНО. Планово госпитализирована в НИИР РАМН в октябре 2008 г. Состояние пациентки стабилизировалось, уменьшилась выраженность сердечной недостаточности, снизился ФК легочной гипертензии, отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, что свидетельствовало об эффективности применения силденафила, однако сохранялись высокопозитивные уровни аФЛ (аКЛ IgG 198,5, IgM 9,6, анти-β₂-ГП 1 IgG >100, IgM 2,5). В качестве базисного препарата назначен плаквенил. Были выявлены гетерозиготные мутации в генах метилентетрагидрофолатредуктазы, CYP2C9*2 гене цитохрома P450 и гомозиготная мутация

в гене IAIP 1. С июня 2009 г. – постепенное нарастание признаков легочно-сердечной декомпенсации. Очередная госпитализация в НИИР в августе 2009 г. Впервые больной был назначен траклир в стартовой дозе 125 мг/сут с последующим увеличением до 250 мг/сут.

Последняя госпитализация в мае 2010 г. Предъявляла жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость, зябкость ног, периодически отеки голеней. Объективный статус: состояние средней степени тяжести. Акроцианоз. Стрии синюшного цвета на коже живота, груди, плеч. Липодерматосклероз кожи голеней. Слизистые оболочки чистые, хейлит. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Суставы не из-

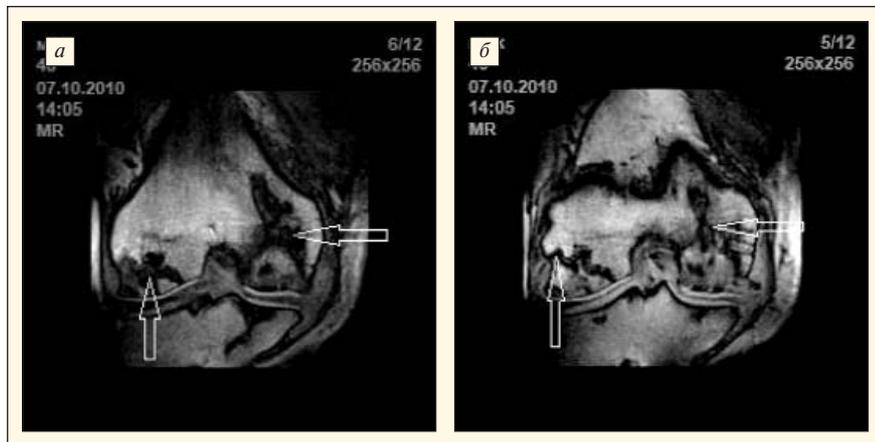


Рис. 2. МРТ правого коленного сустава пациента С. Стрелками показаны множественные инфаркты костного мозга, асептические некрозы мышечков бедренной кости (22×32 и 35×40 мм)

менены, движения в полном объеме. Границы относительной сердечной тупости расширены в обе стороны. Тоны сердца глухие, систолический шум во всех аускультативных точках, акцент II тона над легочной артерией. АД 90/60 мм рт. ст. Пульс 90 уд/мин, ритмичный. ЧДД 22 в 1 мин. В легких дыхание жесткое, мелкопузырчатые влажные хрипы в нижних отделах. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, равномерно участвует в акте дыхания. Край печени мягкий, ровный, безболезненный, выступает из-под реберной дуги по l. medioclavicularis dextra на 1 см, селезенка не пальпируется. Пастозность голеней. В анализах крови: Hb 152 г/л, э. 5,93 · 10¹²/л, л. 5,1 · 10⁹/л, тр. 159 · 10⁹/л, СОЭ 7 мм/ч; креатинин 101 мкмоль/л, мочевины 9,57 ммоль/л, мочевая кислота 694 мкмоль/л, общий белок 82,4 г/л, вСРБ 5,4 мг/л, анти-дсДНК 29,6 ед, АНФ Нер-2 1/640, аКЛ IgG 78,3 GPL, аКЛ IgM GPL, анти-β₂-ГП 1 IgG >100 ед/мл, анти-β₂-ГП 1 IgM 3,1 ед/мл. Анализы мочи – без особенностей. КФ 54 мм/мин; коагулограмма – без особенностей. ЭКГ – ритм синусовый. ЧСС 100 в 1 мин. Отклонение электрической оси сердца вправо. Гипертрофия правого желудочка и левого предсердия. Полная блокада правой задней ветви левой ножки пучка Гиса. Выраженные изменения миокарда левого желудочка с рубцовыми изменениями в заднебазальной стенке со снижением его кровоснабжения. УЗИ внутренних органов – небольшая гепатомегалия, портальная вена 9,5 мм; несколько кальцинатов в селезенке; расширение чашечно-лоханочной системы. ЭхоКГ: дилатация правых отделов сердца; расширение ствола легочной артерии; легочная гипертензия; трикуспидальная недостаточность 2-й степени; нарушение диастолической функции миокарда правого желудочка по псевдонормальному типу; нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка по 1-му типу; утолщение перикарда; аортальная недостаточность 1-й степени. Получала силденафил 200 мг/сут, траклир 250 мг/сут, фласкенил 400 мг/сут, метипред 4 мг/сут, фраксипарин, фуросемид, диурет, верошпирон, панангин.

У данной пациентки, страдающей АФС, имеет место легочная гипертензия смешанного генеза (изолированная облитерирующая васкулопатия, развившаяся после рецидивирующих ТЭЛА). На фоне терапии силденафилом отмечалась отчетливая положительная динамика, однако с весны 2009 г. вновь возникли признаки прогрессирования хронической сердечной и легочной недостаточности. Катетеризация правых отделов сердца не проводилась в связи со склонностью больной к тромбообразованию и наличием САВА-фильтра в нижней полой вене. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз заболевания, а также анамнестически хороший ответ на прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5, пациентке была назначена комбинированная терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5 и антагонистами рецепторов эндотелина.

Таким образом, приведены описания течения АФС с различными клиническими проявлениями. В первом случае (больной Н.) отмечается рецидивирующий тромбоз сосудов нижних конечностей (артерий и вен) с развитием трудно заживающих хронических язв, что служит клиническим проявлением АФС. Кроме того, тяжесть состояния обусловлена текущим диффузно-пролиферативным волчаночным нефритом. Во втором случае первичного АФС (больной С.) основные клинические проявления ассоциировались с гематологическими нарушениями и инсультами, развитие васкулярного некроза костей также рассматривается в рамках сосудистых нарушений. В третьем случае (больная П.) описано течение тяжелой легочной гипертензии смешанного генеза при АФС. У всех трех описан-

ных пациентов кроме наличия аФЛ были выявлены мутации в гене ИАП 1. Как правило, все больные с генотипом 4G/4G (ген ИАП 1) отличаются тяжелым течением основного заболевания, а также резистентностью к лечению.

Нарушения в системе фибринолиза – один из предполагаемых патофизиологических механизмов при АФС. Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии связи между изменением фибринолитической активности крови и аФЛ [7–10].

Фибринолитическая система обеспечивает восстановление нормального кровотока после повреждения ткани в обычных условиях. Она не только подавляет рост фибринового тромба, но и обеспечивает его удаление. Главным ферментом, ответственным за протеолитическую деградацию фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров, является плазмин. Плазмин образуется из плазминогена под действием активаторов плазминогена тканевого (ТАП) и урокиназного (УАП) типов [11]. Оба активатора плазминогена находятся в токе крови в комплексе со специфическими и неспецифическими ингибиторами, среди которых наибольшее значение имеет ИАП 1 [12]. Повышение уровня ИАП в плазме является наиболее частой причиной снижения фибринолитической активности крови. Повышенный уровень этого белка выявлялся у больных с рецидивирующими тромбофлебитами [13]. В то же время ИАП 1 является белком острой фазы, отмечалось повышение его содержания в острый период инфаркта миокарда, при сепсисе и воспалительных заболеваниях [14, 15]. Во всех исследованиях, проводимых в данной области, было показано, что у пациентов с СКВ и ВА активность ИАП 1 значительно повышена [16, 17].

Важный вклад в нарушение системы фибринолиза вносят мутации в гене ИАП 1. Известно, что 4G-аллель ассоциируется с более высоким уровнем синтеза ИАП 1, чем 5G-аллель [18–20]. 4G-аллель у пациентов с АФС и тромбозами в анамнезе встречался чаще, чем у пациентов без предшествующих тромбозов, и ассоциировался с артериальными тромбозами. Высокий уровень ИАП 1 связан с наличием 4G-аллеля, особенно у пациентов, гомозиготных по этому признаку (4G/4G) [19, 20]. Кроме того, генотип 4G/4G, по данным А.У.М. Wang и соавт. [21], связан с активностью волчаночного нефрита и некротическими изменениями при морфологическом исследовании, но не с хронизацией заболевания. Повышенная экспрессия ИАП 1 эндотелиальными клетками почек может обуславливать подавление фибринолитической активности в почечной циркуляции, тем самым способствуя внутрисосудистому свертыванию и некротизирующим повреждениям при волчаночном нефрите. Подобный механизм поражения почек может быть и в нашем первом случае.

Пока не известно, влияет ли такой полиморфизм на клинические проявления болезни и прогноз. По нашим данным, наличие исследованных мутаций в гене ИАП 1 не является определяющим фактором, однако в совокупности с другими оно может повлиять на течение заболевания и его исход.

Кроме того, у двух больных имелись мутации в генах, ответственных за метаболизм варфарина (в первом случае – в гене *VKORC1* эпоксидредуктазы витамина К, генах цитохрома P450 – *CYP2C9*3*, в третьем случае – *CYP2C9*2*) (рис. 3). Ген субъединицы 1 ферментного комплекса эпоксидредуктазы витамина К – *VKORC1* (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1) – кодирует ее каталитическую

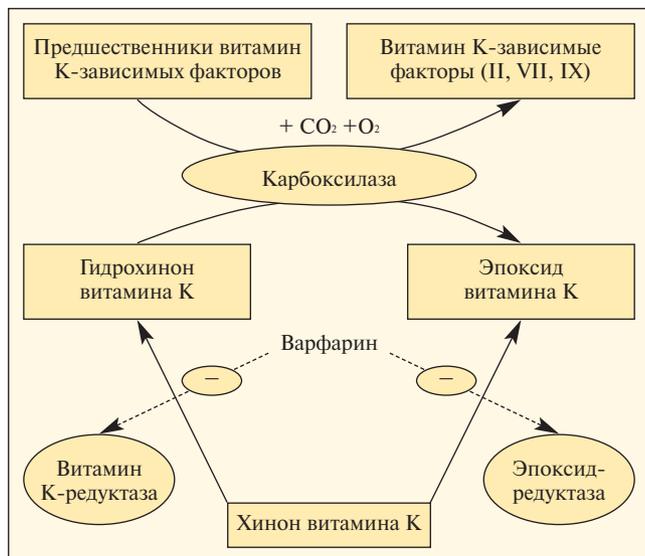


Рис. 3. Метаболизм витамина К в печени и механизм действия варфарина

субъединицу. Именно с ней взаимодействует варфарин и подавляет активность данного фермента. Подавление активности эпоксидредуктазы приводит к снижению содержания в плазме активного витамина К и, соответственно, накоплению неактивных факторов свертывания крови, а следовательно, и ингибированию всего процесса свертывания.

Исследуемый нами полиморфизм -1639 G>A (который называют также G3673A) представляет собой однонуклеотидную замену G на A в промоторной области гена *VKORC 1*. Такая замена подавляет взаимодействие с промотором одного из факторов транскрипции, участвующего в активации гена, что приводит к снижению уровня экспрессии гена и биосинтеза кодируемого им белка. Поскольку белка-мишени для варфарина становится меньше, то требуется меньше варфарина для подавления активности эпоксидредуктазы витамина К и можно ингибировать процесс свертывания крови с помощью меньших доз варфарина. Для больных с генотипом A/A и G/A требуются соответственно примерно на 50 и 30% меньшие дозы варфарина, чем для больных с генотипом G/G. Полиморфизмы в генах цитохрома P450, приводящие к возникновению аллельных вариантов генов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, сопровождаются понижением активности кодируемых этими генами ферментов (а не уменьшением содержания их, как в предыдущем случае). Поскольку эти ферменты участвуют в выведении варфарина из организма, то у больных с мутациями варфарин задерживается в организме на более длительное время и они требуют его меньших доз. Таким образом, эффект от всех полиморфизмов, если они присутствуют одновременно, суммируется. В обоих приведенных нами случаях отмечались трудности в подборе дозы варфарина в рамках терапевтического интервала. Малейшие изменения в терапии (добавление или отмена любого препарата) требовали частого мониторинга МНО [22–24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Антифосфолипидный синдром. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2004;434 с.
2. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
3. Angles-Cano E. Endothelial damage and hypofibrinolysis in systemic lupus erythematosus. *J Thromb Haemost* 1989;61(2):322.
4. Glas-Greenwalt P., Kant K.S., Allen C., Pollak V.E. Fibrinolysis in health and disease: severe abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1984;104(6):962–76.
5. Awada H., Barlowatz-Meimor G., Dougados M. et al. Fibrinolysis abnormalities in systemic lupus erythematosus and their relation to vasculitis. *J Lab Clin Med* 1988;111(2):229–36.
6. Инфекционные болезни. Под ред. С.Г. Пак. М.: МИА, 2008;87–93.
7. Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S., Krilis S.A. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *J Blood* 2007;109:422–30.
8. Vega-Ostertag M., Pierangeli S.S. Mechanisms of aPL-mediated thrombosis: effects of aPL on endothelium and platelets. *J Curr Rheumatol Rep* 2007;9:190–7.
9. Pierangeli S.S., Chen P.P., Gonzalez E.B. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *J Curr Opin Hematol* 2006;13:366–75.
10. Koike T., Bohgaki M., Amengual O., Atsumi T. Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 2007;28:129–33.
11. Harpel P.C., Chang T.S., Verdeber E. Tissue plasminogen activator and urokinase mediates the binding of Glu-plasminogen to plasma fibrin I. Evidence for new binding sites in plasmin-degraded fibrin. *J Biol Chem* 1985;260:4432–40.
12. Fleury V., Angles-Cano E. Characterization of the binding of plasminogen to fibrin surface: the role of carboxy-terminal lysines. *J Biochemistry* 1991;30:7630–8.
13. Nilsson I.M., Tengborn L. Impaired fibrinolysis: new evidence in relation to thrombosis. *J Press (pub.)*, 1983;273–91.
14. Sobel B.E., Woodcock-Mitchell J., Schneider D.J. et al. Increased plasminogen-activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimen from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients. *J Circulation* 1998;97:2213–21.
15. Kaitita K., Schoenhard J.A., Painter C.A. et al. Potential roles of plasminogen-activator system in coronary vascular remodeling induced by long-term nitric oxide synthase inhibitor. *J Mol Cell Cardio* 2002;34:617–27.
16. Forastiero R., Martinuzzo M. Prothrombotic mechanisms based on the impairment of fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *J Lupus* 2008;17:872–7.
17. Forastiero R., Martinuzzo M. Antigen specificity and clinical relevance of antiphospholipid syndrome-related autoantibodies. *J Curr Rheumatol Rev* 2005;1:177–87.
18. Tassies D., Espinosa G., Munoz-Rodriguez F. et al. The 4G/5G polymorphism of the type 1 plasminogen activator inhibitor gene and thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthr Rheum* 2000;43:2349–58.
19. Forastiero R., Martinuzzo M., Adamczuk Y. et al. The combination of thrombophilic genotypes is associated with definite antiphospholipid syndrome. *J Haematologica* 2001;86:735–41.
20. Yasuda S., Tsutsumi A., Atsumi T. et al. Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2002;29:1192–7.
21. Wang A.Y.M., Poon P., Lai F. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism 4G/4G genotype and lupus nephritis in Chinese patients. *J Kidney International* 2001;59:1520–8.
22. Кондратьева Л.В., Патрушева Н.Л., Патрушев Л.И. Рецидивы тромбозов и геморрагических осложнений у больных с антифосфолипидным синдромом на фоне терапии варфарином. *Тер арх* 2010;5:33–9.
23. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B. et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *J Thromb Haemost* 2004;91:1123–8.
24. Gage B.F., Lesko L.J. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolys* 2008;25:45–51.

Поступила 21.02.2011