

О.А. Солнцева (II место)

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Клиническое значение антифосфолипидных антител и генетических аномалий в системе гемостаза у детей с системной красной волчанкой и ювенильным дерматомиозитом

ТРОМБОФИЛИЯ У ДЕТЕЙ С ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (СКВ) И ЮВЕНИЛЬНЫМ ДЕРМАТОМИОЗИТОМ (ЮДМ) МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕНА РЯДОМ ПРИЧИН, В ТОМ ЧИСЛЕ ЦИРКУЛЯЦИЕЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ (АФЛ) И ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА. РАЗВИТИЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ — ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ФАКТОР, ОКАЗЫВАЮЩИЙ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. НАМИ ОБСЛЕДОВАНО 96 ДЕТЕЙ, 65 — С СКВ, 31 — С ЮДМ. ВСЕМ ДЕТЯМ ОПРЕДЕЛЯЛИ МЕТОДОМ ИФА АНТИКАРДИОЛИПИНОВЫЕ АНТИТЕЛА (АКЛ), АНТИТЕЛА К β_2 -ГЛИКОПРОТЕИНУ 1 (АНТИ- β_2 -ГП1), АНТИТЕЛА К ПРОТРОМБИНУ (АПТ), А ТАКЖЕ ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ (ВА) КОАГУЛЯЦИОННЫМ МЕТОДОМ; КРОМЕ ТОГО, ПРОВОДИЛИ ДНК-ДИАГНОСТИКУ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ (ПЦР) ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИИ ГЕНА ФАКТОРА V (ФАКТОР V_{ЛЕЙДЕН}), МУТАЦИИ G20210A В ГЕНЕ ПРОТРОМБИНА, ПОЛИМОРФИЗМА ФЕРМЕНТА 5,10-МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТ РЕДУКТАЗЫ (МТГФР). РЕЗУЛЬТАТЫ: ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ АФЛ ПРИ СКВ СОСТАВИЛА 61,5%, ПРИ ЮДМ — 32,2%, ПРИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ БОЛЬШОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЛИ АКЛ IgG, АНТИ- β_2 -ГП1 IgG ПРИ СКВ И ЮДМ, А ТАКЖЕ ВА ПРИ СКВ. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕННЫХ МУТАЦИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА СООТВЕТСТВОВАЛА ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ. ВЫВОДЫ: ТРОМБОФИЛИЯ ЧАЩЕ ВСЕГО ОБУСЛОВЛЕНА АФЛ ИЛИ СОЧЕТАНИЕМ АФЛ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ АНОМАЛИЯМИ; ПРИ ЮДМ ОСОБОЕ МЕСТО ЗАНИМАЮТ ИЗОЛИРОВАННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ТРОМБОФИЛИЯ, СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ, АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА, ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ, МУТАЦИЯ ЛЕЙДЕН (LEIDEN), G20210A ПРОТРОМБИН, МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТ РЕДУКТАЗА.

Контактная информация:

Солнцева Ольга Анатольевна,
лаборант-исследователь лаборатории
иммунопатологии детского возраста
ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19,
тел. (495) 248-46-22

Данное исследование выполнено на кафедре иммунопатологии детского возраста ММА им. И.М. Сеченова под руководством проф. Н.С. Подчерняевой, с участием докторов О.В. Шпитонковой и Г.М. Рабиевой.

Проблема тромбофилии актуальна для многих областей медицины, с ней сталкиваются врачи разных специальностей, в том числе и педиатры. Причины тромбофилии чрезвычайно разнообразны. При диффузных заболеваниях соединительной ткани, таких как, системная красная волчанка (СКВ) и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), тромбофилия чаще всего обусловлена циркулирующими антифосфолипидными антителами (аФЛ) и генетическими аномалиями в системе свёртывания крови.

О.А. Solntseva

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Clinical significance of antiphospholipid antibodies and gene mutations in hemostasis of children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis

THROMBOPHILIA IN CHILDREN WITH DIFFUSE CONNECTIVE TISSUE DISORDERS AS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) AND JUVENILE DERMATOMYOSITIS (JDM) COULD ARISE FROM VARIOUS CAUSES INCLUDING PERIPHERAL BLOOD CIRCULATION OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES (APH) AND GENETIC MUTATIONS IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS. THROMBOSIS IS A SERIOUS AND PROGNOSTICALLY UNFAVORABLE COMPLICATION THAT HAS NEGATIVE IMPACT ON THE UNDERLYING DISEASE COURSE. THE STUDY INCLUDED 96 CHILDREN, 65 OF THEM HAD DIAGNOSED SLE AND THE OTHER 31 HAD JDM. THE ELISA METHOD WAS USED TO DETECT ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, COAGULATION METHOD WAS USED TO DETECT LUPUS ANTICOAGULANT (LAC) AND ANTIBODIES TO CARDIOLIPINS (ANTICL), β_2 -GLYCOPROTEIN 1 (ANTI- β_2 -GP 1) AND PROTHROMBIN (APT). THE PCR METHOD (DNA DIAGNOSTICS) WAS USED TO DETECT DNA MUTATIONS AS FACTOR V_A RESISTANCE TO OF ACTIVATED PROTEIN C (LEIDEN), G20210A PROTHROMBIN GENE MUTATION, 5,10 METHYLEN-TETRAHYDROFOLATE REDUCTASE (MTHFR) GENE POLYMORPHISM. THE INCIDENCE OF APL ANTIBODIES WAS REGISTERED IN 61.5% PATIENTS WITH SLE AND IN 32.2% OF PATIENTS WITH JDM. ACL IgG, ANTI- β_2 -GP 1 IgG WERE CLINICALLY SIGNIFICANT IN THROMBOTIC EVENTS IN PATIENTS WITH SLE AND JDM, AND SO WAS LAC IN PATIENTS WITH SLE. THE PREVALENCE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM MUTATIONS IS CONCORDANT WITH REPORTED DATA. CONCLUSION: THROMBOPHILIA IS FREQUENTLY ASSOCIATED WITH APH ANTIBODIES OR COMBINATION OF APH ANTIBODIES WITH GENETIC ABNORMALITIES. SOLE GENETIC MUTATIONS ARE SALIENT IN PATIENTS WITH JDM.

KEY WORDS: THROMBOPHILIA, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, JUVENILE DERMATOMYOSITIS, ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, LUPUS ANTICOAGULANT, LEIDEN, G20210A PROTHROMBIN, METHYLEN-TETRAHYDROFOLATE REDUCTASE.

Симптомокомплекс, включающий тромбоз при наличии антител к фосфолипидам (ФЛ) и фосфолипидсвязывающим протеинам, в настоящее время называют термином антифосфолипидный синдром (АФС).

В развитии концепции АФС было пройдено немало этапов. Истоки изучения относят к началу прошлого века, однако только в 1986 г. английский ревматолог G. Hughes, объединив все ранее полученные результаты клинических и диагностических исследований, предположил существование особого клинико-лабораторного синдрома, включающего тромбоз, спонтанные аборт и церебральные нарушения. Впоследствии данный синдром был назван антифосфолипидным, а в 1994 г. на Международном симпозиуме, посвящённом антифосфолипидным антителам, M. Khamashta и R. Asherson предложили АФС обозначать синдромом Hughes.

В 1998 г. на VIII Международном симпозиуме, посвящённом антифосфолипидным антителам (Саппоро, Япония), были согласованы предварительные классификационные критерии достоверного АФС. Через год они были опубликованы в журнале «Arthritis and Rheumatism» [1] (табл. 1).

Таблица 1. Предварительные классификационные критерии достоверного антифосфолипидного синдрома*

Клинические критерии
1. Сосудистые тромбозы: один или более эпизодов тромбоза артерий, вен или небольших сосудов в любых тканях или органах. Тромбоз (за исключением поверхностных вен) должен быть подтверждён визуализирующими или доплеровскими методами, либо гистологическим исследованием
2. Патология беременности:
а. одна или более необъяснимая гибель плода в первые 10 нед беременности при его нормальной морфологической структуре, подтверждённой ультразвуковым обследованием или непосредственным морфологическим исследованием плода после его гибели;
ИЛИ
б. одни или несколько преждевременных родов морфологически нормальным плодом до 34-й недели беременности из-за тяжёлой преэклампсии или эклампсии вследствие тяжёлой плацентарной недостаточности;
ИЛИ
в. три или более необъяснимых спонтанных аборта в первые 10 нед беременности, не связанные с анатомическими изменениями матки и гормональными нарушениями у беременной, а также хромосомной патологией у родителей
Лабораторные критерии
1. Наличие в крови умеренных или высоких титров антител к кардиолипину (IgG или IgM) при двух или более исследованиях (ИФА), проведённых с интервалом не менее 6 нед
2. Наличие положительного волчаночного антикоагулянта при двух или более исследованиях, проведённых с интервалом не менее 6 нед по методике рекомендованной Международным обществом по тромбозам и гемостазу (Научный подкомитет по волчаночному антикоагулянту /фосфолипидзависимым антителам)

* Достоверный АФС диагностируют при наличии по крайней мере одного клинического и одного лабораторного критерия.

Выделяют несколько клинических вариантов АФС. Первичный АФС развивается у лиц без какой-либо иной известной аутоиммунной патологии. К первичному АФС относят случаи синдрома Снеддона (сочетание цереброваскулярных нарушений и сетчатого ливедо), при котором обнаруживают аФЛ [2]. Вторичный АФС возникает на фоне других аутоиммунных заболеваний, чаще всего СКВ, реже — ЮДМ, ревматоидного артрита, болезни Шёгрена. Вторичный АФС также может развиваться при онкологических, инфекционных заболеваниях и др. Катастрофический АФС — крайне редкий вариант, впервые описанный в 1992 г. R.A. Asherson [3]. Данный вариант характеризуется мультиорганным тромбозом и развивается в течение от нескольких часов до 7 сут. Более чем в 50% случаев катастрофический АФС приводит к летальному исходу.

аФЛ — гетерогенное семейство аутоантител, принадлежащих к различным изотипам (IgG, IgM, IgA). Клиническая значимость продукции аФЛ определяется тем, что ФЛ и фосфолипидсвязанные белки являются основным структурным компонентом клеточных мембран (эндотелия, тромбоцитов, эритроцитов, нейронов, трофобластов и др.) и играют важную роль в коагуляционном каскаде. В 80-е годы XX века при разработке иммуноферментного метода для определения аФЛ в качестве антигена использовали отрицательно заряженный фосфолипид — кардиолипин (КЛ), позволяющий определить антитела к кардиолипину (аКЛ). До настоящего времени именно КЛ чаще всего применяют в иммуноферментных диагностических системах. Нарастание титра антител — чувствительный и специфичный лабораторный тест, характеризующий риск возникновения тромботических осложнений (табл. 2).

Таблица 2. Частота выявления разных изотипов аКЛ у больных СКВ

Антитела	Данные литературы*, %	Собственные данные, %
IgG	39–44	20–55
IgA	17–57	–
IgM	5–33	10–15

β_2 -Гликопротеин 1 (аполипопротеин Н) — кофактор, который необходим, чтобы в крови произошло взаимодействие аФЛ с ФЛ. Некоторые антитела взаимодействуют с кофакторными белками в отсутствие ФЛ. Исследование антител к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) имеет одинаковую с аКЛ чувствительность в отношении диагностики тромбоза (57%), но более высокую специфичность (82%). Положительная прогностическая значимость этого теста составляет 29%, а чувствительность — 24%. Анти- β_2 -ГП1 — хороший маркер тромбозов, так как они связывают фиксированный на эндотелиальной мембране кофактор (β_2 -гликопротеин 1) и приводят к активации эндотелия. Это сопровождается экспрессией молекул адгезии, секрецией цитокинов, усилением метаболизма простаглицина, что в целом и создаёт прокоагулянтное состояние (табл. 3).

Таблица 3. Таблица 3. Частота выявления разных изотипов анти- β_2 -ГП1

Антитела	Данные литературы*, %	Собственные данные, %
IgG	58	10–55
IgA	67	–
IgM	42	20–30

* Решетняк Т.М. и соавт., 1998.

Протромбин (фактор II) — витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируемый в печени и участвующий в свёртывании крови. Протромбин обеспечивает создание на мембране повреждённых клеток комплекса факторов Va, Ха и фосфолипидов. В результате в присутствии ионов Са образуется протромбиназный комплекс, который осуществляет расщепление протромбина до тромбина, что в дальнейшем приводит к превращению фибриногена в фибрин. Протромбин, как правило, является кофакторным белком для аФЛ, которые пролонгируют *in vitro* фосфолипидзависимые коагуляционные тесты; их называют волчаночным антикоагулянтом (ВА). Предполагают, что связывание протромбина с ФЛ клеточных мембран увеличивается в присутствии антител к протромбину (аПТ), в результате чего другие факторы коагуляции не могут связаться с ФЛ, возможно, этим и объясняется удлинение времени фосфолипидзависимых коагуляционных тестов. Существует и другая точка зрения, согласно которой протромбин при наличии антител перекрёстно реагирует с плазминогеном, вследствие чего фибриноген не может быть расщеплён в фибрин. В связи с этим можно полагать, что существует два различных вида аПТ, которые могут усиливать или ингибировать свёртывание крови [4] (табл. 4).

Таблица 4. Частота выявления разных изоформ аПТ

Антитела	Данные литературы*, %	Собственные данные, %
IgG	14,6–18,2	10–15
IgM	12,2–27,3	0–5

* Bertolaccini M.L. et al., 1998

аПТ и β_2 -ГП1 являются различными видами аФЛ, они обладают разной антигенной специфичностью, не реагируют перекрёстно, по-разному влияют на фосфолипидзависимые коагуляционные тесты и имеют различное клиническое значение.

ВА относится к IgG и представляет собой гетерогенную группу антител против отрицательно заряженных ФЛ. Свое название он получил в связи с тем, что оказывает влияние на фосфолипидзависимые коагуляционные тесты и впервые был выявлен у больных СКВ. ВА обнаруживают в коагуляционных тестах по удлинению у больных активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), при этом у них отсутствуют выраженные проявления кровоточивости и в то же время у 30% может развиваться тромбоз, то есть имеет место парадоксальная реакция — удлинение АЧТВ и развитие тромбоза. Механизм развития тромбоза у больных с ВА точно не установлен, однако известно, что аФЛ снижают продукцию простаглицлина эндотелиальными клетками за счёт ингибирования фосфолипазы А2 и протеина S, и таким образом, создают предпосылки к тромбообразованию. Частота выявления ВА при СКВ составляет 20% (собственные данные) (табл. 5).

Генетические аномалии в системе свёртывания крови также могут быть причиной тромбофилических состояний. Описано более 1500 различных мутаций в системе гемостаза, однако в европейской популяции наиболее распространены три из них.

- Резистентность фактора Va к активированному протеину С (фактор V_{Лейден}).
- Мутация G20210A в гене протромбина.
- Полиморфизм фермента 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР).

Таблица 5. Лабораторная диагностика аФЛ

Метод	аФЛ
ИФА	аКЛ, анти- β_2 -ГП1
Коагуляционный тест	ВА, антитела к протромбину, к факторам V, X, удлинение АЧТВ, КВС и др.
АТ, не выявляемые стандартными методами	АТ к протромбину, АЭКА, протеинам С и S, тромбомодулину, аннексину и др.

Одна из наиболее частых генетически обусловленных тромбофилий — резистентность фактора Va к активированному протеину С (APC). Несмотря на то что резистентность к APC может быть приобретённой, в большинстве случаев она связана с врождённым полиморфизмом фактора V. Было установлено, что единственная точечная мутация в экзоне 10 гена фактора V человека — основная причина устойчивости активированного фактора Va к активированному протеину С. В результате данной мутации, названной мутацией Лейден (Leiden), происходит замена G на A в положении 1691 вышеупомянутого гена, что в свою очередь приводит к замещению Arg-506 на Gln в полипептидной цепи фактора V. При этом полипептид утрачивает один из сайтов расщепления APC, что приводит к формированию APC-резистентности (APC-R), сопровождаемой повышенной свёртываемостью крови. Даже при адекватном количестве и качестве протеина С, протеина S, ATIII антитромботический регуляторный комплекс становится неэффективным. Гетерозиготную мутацию G1691A фактора V, согласно данным Л.И. Патрушева и соавт., обнаруживают у 20% больных с тромботическими осложнениями [5]. В европейской популяции преобладает гетерозиготное носительство — 3–5%. Данная мутация ассоциирована с риском венозных тромбозов, хотя нельзя исключить её роль в развитии и артериальных тромбозов [6]. При исследовании больных СКВ было выявлено, что наличие мутации Лейден увеличивает риск возникновения тромбоза у больных по сравнению с больными без данной мутации (OR=20,1) [7].

Вторая по частоте в европейской популяции мутация, ассоциированная с тромбозами, — мутация G20210A в гене протромбина, локализуемая в некодирующей части гена и не вызывающая изменения фермента, но приводящая к повышению его концентрации в плазме крови. Риск возникновения тромбоза при этой мутации возрастает почти в 3 раза [7]. Согласно данным мультицентрового исследования, проведённого в 9 странах и включившего 5527 пациентов, гетерозиготная мутация была выявлена в Южной Европе у 3%, в Северной Европе — у 1,7% [8]. Согласно данным ряда авторов мутация протромбина G20210 помимо тромбоза глубоких вен может быть причиной цереброваскулярных заболеваний [9]. Для лабораторной диагностики принципиальное значение имеет тот факт, что в отличие от мутации Лейден, при которой резистентность фактора Va к активированному протеину С может быть определена и коагуляционными методами, аномалию протромбина можно подтвердить только молекулярным тестированием (ПЦР) [10].

Генетический полиморфизм вне свёртывающего каскада также может увеличивать риск тромбоза. Воспаление эндотелиальной выстилки в связи с увеличением концентрации гомоцистеина ассоциировано с повышением риска как венозного, так и артериального тромбоза. Одна

из наиболее частых причин наследственной гипергомоцистеинемии — дефект реметилирования: появление мутантной формы фермента МТГФР. Гетерозиготную мутацию МТГФР наблюдают наиболее часто. По данным американских авторов, полиморфизм гена МТГФР выявляют у 20%. Гипергомоцистеинемия сама по себе является мультифакториальным процессом, с вовлечением генетических и негенетических аспектов метаболизма гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия понижает тромборезистентность, что способствует повышенному тромбообразованию [10]. Увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. За счёт понижения активности АТIII и эндогенного гепарина под влиянием гипергомоцистеинемии увеличивается активность тромбина. Под действием гомоцистеина повышается активация фактора V и протромбина. Активация этих белков связана с воздействием гомоцистеина на протеин С [11]. Угнетение синтеза тромбомодулина ингибирует тромбомодулин-зависимую активацию протеинов С и S, обладающих антикоагулянтной активностью. Гипергомоцистеинемия повышает активность V и XII факторов свёртывания крови. Под влиянием повышенных концентраций гомоцистеина снижается связывание аннексина II, тканевого активатора плазминогена, с рецепторами эндотелиальных клеток. Перечисленные изменения способствуют тромбообразованию.

Целью нашего исследования стало определение частоты и клинического значения аФЛ и генетических аномалий в системе гемостаза у больных СКВ и ЮДМ.

Задачи

1. Определить наиболее клинически значимые аФЛ при тромбофилии.
2. Выявить частоту генетических аномалий в системе свёртывания крови.
3. Определить причины тромбофилии у больных СКВ и ЮДМ.

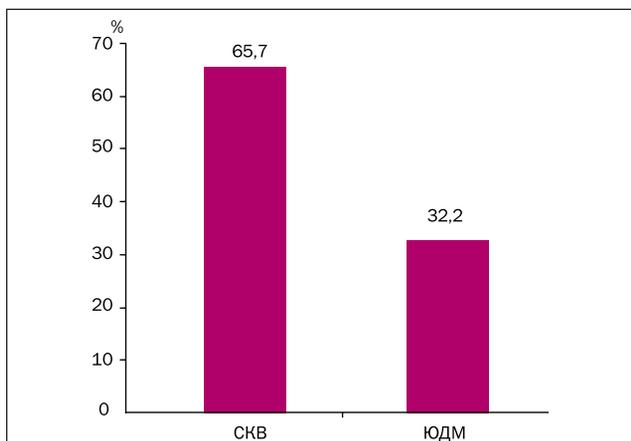
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2003 по 2005 гг. нами обследовано 96 детей в возрасте от 4 до 18 лет, из них 65 — с СКВ, 31 — с ЮДМ. У всех детей проводили определение аФЛ (аКЛ, анти-β₂-ГП1, аПТ) методом ИФА и ВА коагуляционным методом с применением специфических тестов. Всем детям также была проведена ДНК-диагностика трёх вышеуказанных генетических аномалий в системе гемостаза методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбофилические состояния при СКВ выявлены у 35 (65,7%) детей, при ЮДМ у 10 (32,2%) (рис. 1).

Рис. 1. Частота тромбофилических состояний при СКВ и ЮДМ, %



Спектр тромботических изменений в тканях и органах при СКВ представлен на рис. 2, при ЮДМ — на рис. 3. Характерные клинические проявления тромбофилических состояний — ладонный и подошвенный тромбоваскулит, сетчатое ливедо — представлены на рис. 4–7.

Частота обнаружения аФЛ при СКВ составила 61,5%, а при ЮДМ — 32,2%. При тромбофилии наиболее часто выявляли аКЛ IgG: при СКВ — в 55%, при ЮДМ — в 20%; анти-β₂-ГП1 IgM и IgG при СКВ (30 и 55% соответственно)

Рис. 2. Спектр тромботических изменений при СКВ

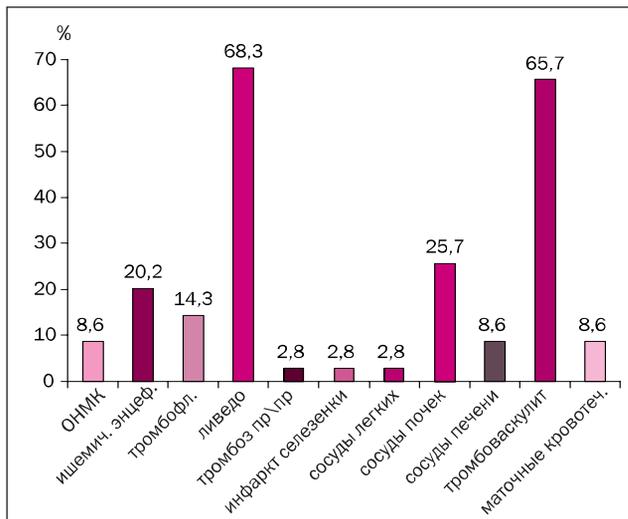


Рис. 3. Спектр тромботических изменений при ЮДМ

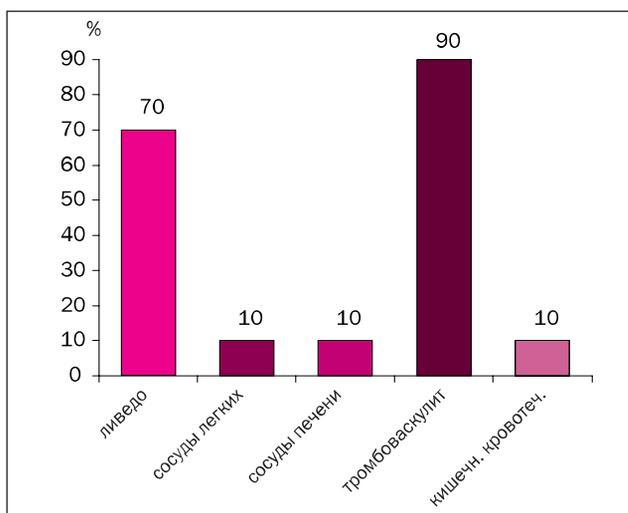


Рис. 4. Ладонный тромбоваскулит, дигитальный некроз



Рис. 5. Подошвенный тромбоз с пренекрозами и некрозами



Рис. 6. Подошвенный тромбоз с некрозами и вторичным бактериальным инфицированием



Рис. 7. Сетчатое ливедо



и анти- β_2 -ГП1 IgM при ЮДМ (20%); аПТ IgG выявлены при СКВ и ЮДМ в 15 и 10% соответственно. ВА обнаружен только у больных СКВ (в 20% случаев). При генетическом обследовании больных гомозиготных вариантов мутации гена фактора V ($V_{\text{Лейден}}$) выявлено не было. Гетерозиготные варианты выявлены у 2 детей с СКВ (3,03%) и у 1 — с ЮДМ (3,2%) (рис. 8). Следует отметить, что всем детям проводили исследование системы протеина С, патологии выявлено не было.

Рис. 8. Частота мутации гена фактора V ($V_{\text{Лейден}}$), %

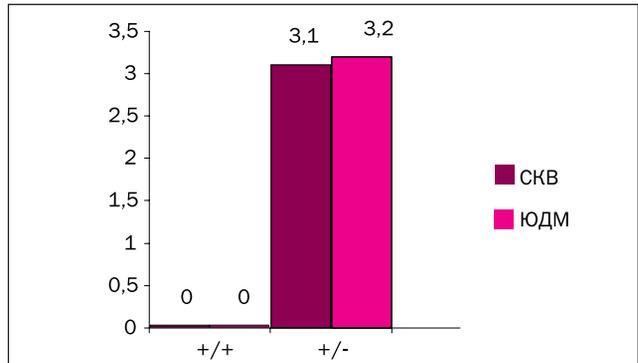


Рис. 9. Частота мутации G20210A в гене протромбина, %

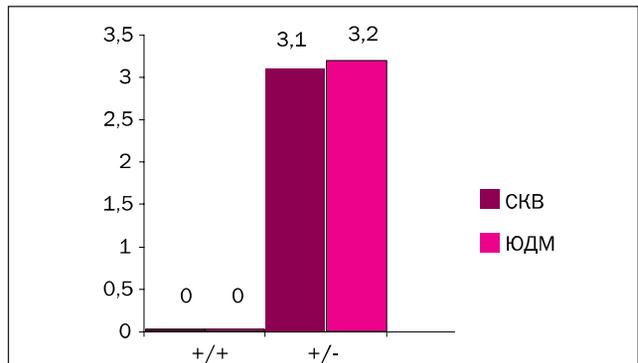
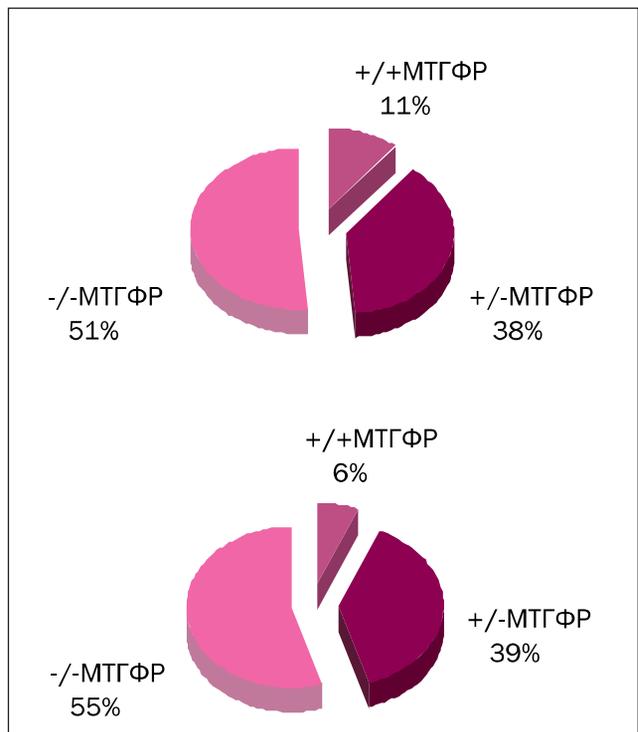


Рис. 10. Частота гомо- и гетерозиготных форм мутаций гена МТГФ при СКВ и ЮДМ, %



Среди обследованных больных гомозиготных вариантов мутации G20210A в гене протромбина выявлено не было. Гетерозиготные варианты обнаружены у 2 детей с СКВ (3,03%) и у 1 — с ЮДМ (3,2%) (рис. 9). Гомо- и гетерозиготные варианты мутаций в гене МТГФ при СКВ выявлены в 48,5%, при ЮДМ — в 45,2%. Гомозиготный вариант обнаружен у 7 (10,6%) детей с СКВ и 2 (6,45%) с ЮДМ, гетерозиготный — у 25 (37,9%) и 12 (38,7%) соответственно (рис. 10).

Нами проведён анализ причин тромбофилических состояний у детей с СКВ и ЮДМ, в результате которого мы выделили 4 группы. В группе 1 тромбофилия была обусловлена наличием аФЛ: 38,5% при СКВ и 30% при ЮДМ. В группе 2 тромбофилия вызвана сочетанием аФЛ и генетических аномалий в системе гемостаза: 38,5% — СКВ, 30% — ЮДМ. Ряд исследователей выделяют группу больных с АФС и генетическими мутациями, как группу особого риска развития тромбоза, нуждающихся в серьёзной антикоагулянтной терапии [12, 13]. В группе 3 тромбофилия была обусловлена генетическими факторами: 11,5% — СКВ и 20% — ЮДМ. В группу 4 вошли больные с неустановленной нами причиной тромбофилии: 11,5% — СКВ, 10% — ЮДМ (рис. 11).

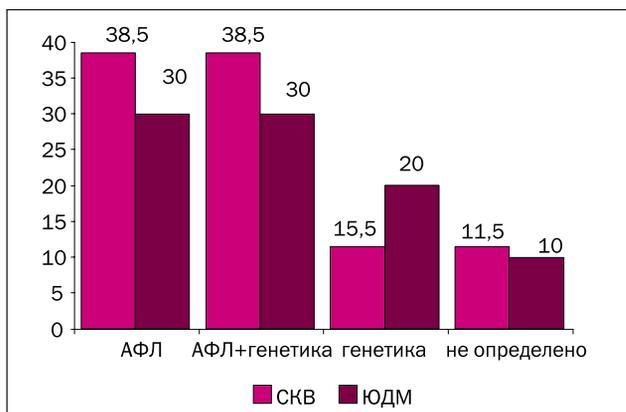
В результате проведённой нами работы по выявлению причин тромбофилии можно сделать следующие выводы.

1. Наиболее клинически значимые аФЛ: при СКВ — аКЛ IgG, анти- β_2 -ГП1 IgG и ВА; при ЮДМ — аКЛ IgG, анти- β_2 -ГП1 IgM.
2. У половины обследованных больных СКВ и ЮДМ присутствуют генетические аномалии, обуславливающие тромбофилию:
 - полиморфизм в гене фермента МТГФР: 48,5% при СКВ и 45,2% при ЮДМ;
 - мутация гена фактора V (Лейден) — 3,1%, мутация G20210A в гене протромбина — 3,2%. Частота данных мутаций соответствует таковой в европейской популяции.
3. Причинами тромбофилических состояний чаще всего становятся аФЛ или сочетание аФЛ с генетическими аномалиями; тем не менее при ЮДМ особое место занимают

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheumat.* — 1999. — V. 42. — P. 1309–1311.
2. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — С. 255.
3. Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. (Editorial.) // *J. Rheumatol.* — 1992. — V. 19. — P. 508–512.
4. Von Landenberg P., von Landenberg C., Scholmerh J., Lacner K.G. Antiphospholipid syndrome. Pathogenesis, molecular basis and clinical aspects // *Med. Clin.* — 2001. — V. 96. — P. 331–342.
5. Патрушев Л.И., Коваленко Т.Ф. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — М., 2003. — С. 70–71.
6. Besnier R., Frances C., Ankri A. et al. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome // *Lupus.* — 2003. — V. 12. — P. 406–408.
7. Topaloglu R., Akierli C., Bakaloglu A. et al. Survey of factor V Leiden and prothrombin gene mutations in SLE // *Clin. Rheumatol.* — 2001. — V. 20. — P. 259–261.

Рис. 11. Частота аФЛ и генетических мутаций при тромбофилических состояниях, %



изолированные генетические аномалии, наблюдаемые в 2 раза чаще, чем при СКВ.

По нашим данным у 11,5% больных СКВ и 10% ЮДМ причина тромбофилии остаётся неизвестной. Как указывалось ранее, описано более 1500 генетических аномалий в системе гемостаза, существует широкий спектр антифосфолипидных антител, кроме того, патология в тромбоцитарном звене гемостаза также может стать непосредственной причиной тромбофилии.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости иммунологического и генетического обследования больных с СКВ и ЮДМ, что позволит выделить группу риска по развитию тромботических осложнений и проводить адекватную профилактическую терапию.

8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Научное издание. — М.: РУССО, 2001. — С. 704.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // *Lancet.* — 1996. — V. 348. — P. 1329–1339.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М., 2001. — С. 280.
11. Hajjar K.A., Homocysteine: a sulfurous fire // *J. Clin. Invest.* — 2001. — V. 107. — P. 663–664.
12. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation // *Arch. Intern. med.* — 1994. — V. 154. — P. 1449–1457.
13. Решетняк Т.М., Патрушев Л.И., Стукачева Е.А. Мутации Лейден, G2021A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при СКВ и АФС // *Тер. Арх.* — 2000. — Т. 72, № 5. — С. 34–38.