

УДК 616.13/14-005.6+616.155.299-08.6]-056.7

АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Наталья Николаевна ЧАПАЕВА, Александр Аристархович ДЕМИН, Мария Александровна ТРИФОНОВА

*ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52*

Цель исследования - оценка распространенности волчаночного антикоагулянта (ВА), антифосфолипидного синдрома (АФС), его «малых» признаков (сетчатое ливедо, клапанная патология, тромбоцитопения и др.) и других аутоиммунных заболеваний, изучение особенностей системы гемостаза в семьях больных АФС. В исследование включены 26 больных АФС и 46 их родственников, средний возраст больных АФС составил $45,5 \pm 10,2$ лет, родственников - $29,5 \pm 16,4$ лет. Семейная форма АФС (АФС и/или положительный ВА) была обнаружена у 39% родственников больных АФС. Различные аутоиммунные заболевания регистрировались также у 39% родственников, достоверно чаще ($p < 0,05$) при вторичном АФС на фоне системной красной волчанки. Изменения системы гемостаза в семьях больных АФС отражали наличие тромбофилии. Выявление ВА, «малых» признаков АФС у лиц с наследственной отягощенностью по АФС может служить основанием для выделения «вероятного АФС», «пре-АФС» проведения первичной профилактики тромбозов, наблюдения и мониторинга системы гемостаза, что требует проспективных исследований.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, наследственные аспекты, семейная форма антифосфолипидного синдрома.

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) — гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с широким спектром антигенных детерминант и включающих антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеину, волчаночные антикоагулянты. Антитела к фосфолипидам являются серологическими маркерами и патогенетическими медиаторами антифосфолипидного синдрома (АФС), который морфологически характеризуется наличием невоспалительной тромботической васкулопатии, поражающей сосуды любого калибра и локализации, что обуславливает разнообразие клинических проявлений АФС. К основным клиническим проявлениям АФС относятся венозные и/или артериальные тромбозы и различные формы акушерской патологии (в первую очередь, привычное невынашивание беременности) [1–5]. Наряду с основными, аФЛ ассоциированы с «дополнительными» или «малыми» признаками АФС: сетчатое ливе-

до, поражение клапанного аппарата сердца, трофические язвы, неврологические проявления (мигрень, эпилептический синдром, хорей, поперечный миелит), тромбоцитопения и гемолитическая анемия. Кроме того, к «малым» критериям отнесен отягощенный семейный анамнез по системной красной волчанке (СКВ) или АФС [6]. «Дополнительные» клинические и лабораторные критерии АФС могут применяться для выделения «вероятного» и «возможного» АФС, что имеет значение для более ранней диагностики синдрома [3, 6].

Причины развития АФС окончательно не выяснены. Существуют данные о наследственной предрасположенности к АФС. Описаны случаи обнаружения клинико-лабораторных признаков синдрома в семьях больных АФС и аутоиммунными заболеваниями (АИЗ). Семейная форма АФС определяется как наличие родственников с аФЛ и/или клиническими

Чапаяева Н.Н. — д.м.н., профессор кафедры

Демин А.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

Трифорова М.А. — клинический ординатор, e-mail: azalia84@bk.ru

проявлениями АФС [4, 7]. На основании анализа различных описаний семейных случаев АФС и/или аФЛ L. R. Sammaritano и J. C. Piette сделали ряд выводов: 1) семейный АФС обычно относится к группе первичного АФС; 2) преимущественно страдают женщины; 3) наиболее частой формой внутрисемейной заболеваемости является пара сибсов, как правило, сестра-сестра; 4) для каждой семьи характерен определенный тип поражения сосудов: в одних семьях АФС проявляется артериальными тромбозами (чаще инсультами), в других - венозными [8]. N. Goel et al. [9] предложили набор критериев для семейной формы АФС и предположили, что ген предрасположенности наследуется по аутосомно-доминантному типу. Кроме того, описаны ряд HLA-аллелей, наиболее часто связанных с развитием АФС, которые, однако, обуславливают только частичную предрасположенность к заболеванию.

Цели настоящего исследования: оценка распространенности волчаночного антикоагулянта (ВА), АФС, его «малых» признаков и других аутоиммунных заболеваний, изучение особенностей системы гемостаза в семьях больных АФС.

Материалы и методы

В исследование включены 72 человека, относящихся к 26-ти семьям. Они включали 26 больных АФС и 46 их родственников. Средний возраст больных АФС составил $45,5 \pm 10,2$ лет, соотношение мужчины:женщины (м:ж) 1:25, первичная форма АФС (в отсутствие какого-либо подлежащего заболевания) была диагностирована у 11 человек (42,3%), вторичная форма АФС (на фоне СКВ или смешанного заболевания соединительной ткани) — у 15 человек (57,7%). Среди родственников было обследовано 37 человек (80,4%) I степени родства и 9 человек (19,6%) II степени родства, средний возраст $29,5 \pm 16,4$ лет, м:ж = 1:2,3. Диагноз АФС был установлен согласно критериям W.A. Wilson et al. [10], СКВ диагностировалась на основании критериев ARA [11], смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) — по критериям G.C. Sharp et al. [12]. Проводились общеклинические, лабораторные, функциональные и инструментальные методы исследования. Для оценки системы гемостаза использовался комплекс современных стандартизированных тестов. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оценивался по следующим методам: подсчет тромбоцитов по Фонию, гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) в разведениях 10^2

и 10^6 ; исследовалась лейкоцитарно-тромбоцитарная гиперагрегация; коагуляционный гемостаз изучался по аутокоагуляционному тесту, индексу инактивации тромбина; уровень фибриногена в плазме крови исследовался с помощью фотометрического метода; антикоагуляционное звено оценивалось по уровню антитромбина III с использованием диагностикума «Экспресс-Антитромбин тест» (Технология-Стандарт); проводили количественное определение содержания растворимых комплексов фибрин-мономеров с помощью паракоагуляционного ортофенантролинового теста; при оценке фибринолиза исследовали спонтанный и Хагеман-зависимый фибринолиз [2]. Присутствие волчаночного антикоагулянта (ВА) в плазме крови определялось по удлинению времени свертывания крови *in vitro* при проведении фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов в 3 этапа, согласно рекомендациям 1-го международного совещания [13]. Достоверность различий между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования, обсуждение

Среди 46 родственников антифосфолипидный синдром был диагностирован у 3-х человек (6,5%); СКВ была обнаружена у восьми обследованных (17,4%). Реже встречались ревматоидный артрит (РА) — 1 (2,2%), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — 2 (4,4%) и атопическая бронхиальная астма (БА) — 2 (4,4%). Различные АИЗ диагностировались у 18 родственников (39,1%), достоверно чаще при наличии наследственной отягощенности по вторичному АФС ($p < 0,05$). Другие исследователи также отмечали высокую частоту (28-42%) аутоиммунной патологии в семьях больных АФС [8, 14, 15].

Более чем у половины родственников больных АФС встречались «малые» признаки заболевания: сетчатое ливедо — в 58,7% случаев, мигрень и мигренеподобные головные боли — в 47,8%, клапанная патология сердца (уплотнение створок митрального клапана с минимальной клапанной дисфункцией) — в 28,4%, тромбоцитопения, а также эпилептический синдром и обмороки — в 13%. Кроме того, 30,4% обследованных страдали повышенной кровоточивостью по петехиально-пятнистому типу, у 28,3% отмечались признаки синдрома Рейно. У 18,8% женщин в анамнезе имелись однократные выкидыши на ранних сроках. Только у 11% родственников не определялось каких-либо признаков АФС.

Таблица

Частота нарушений системы гемостаза у больных АФС и их родственников

Нарушения системы гемостаза	Больные АФС (n = 26)		Родственники больных АФС (n = 46)		p
	n	%	n	%	
Гипоагрегация тромбоцитов	4	8,7	6	23,1	0,095
Гиперагрегация тромбоцитов	10	21,8	9	34,6	0,238
Лейкоцитарно-тромбоцитарная гиперагрегация	41	89,1	18	69,2	0,039*
Гипокоагуляция	4	8,7	3	11,5	0,697
Гиперкоагуляция	4	8,7	4	15,4	0,389
Повышенный уровень РФМК	46	100	24	92,3	0,061
Гиперфибриногенемия	11	23,9	7	26,9	0,778
Недостаточность фибринолиза	19	41,3	20	76,9	0,005*
Дефицит антитромбина III	7	15,2	7	26,9	0,232

* - результаты достоверны при $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика частоты «малых» проявлений АФС у родственников больных первичной и вторичной формой АФС (ВАФС), а также у ВА-позитивных и ВА-негативных лиц показала, что клапанная патология достоверно чаще встречается у родственников больных ВАФС ($p < 0,05$), а тромбоцитопения ассоциирована с положительным ВА ($p < 0,05$).

При исследовании сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у родственников больных АФС агрегационная способность тромбоцитов в гемолизат-агрегационном тесте при низкой (10^6) и высокой (10^2) концентрации индучера находилась в пределах нормальных значений: $13,4 \pm 2,9$ с и $40,3 \pm 7,2$ с, соответственно. Частота гипо- и гиперагрегации достоверно не отличалась у больных АФС и их родственников (табл.). В тесте лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации (ЛТА и ЛТА физиологическая) наблюдалась тенденция к гиперагрегации ($8,3 \pm 1,14$ с и $7,8 \pm 1,2$ с, соответственно). Лейкоцитарно-тромбоцитарная гиперагрегация встречалась с более значимой частотой ($p < 0,05$) у больных АФС (89,1%) по сравнению с их родственниками (69,2%).

Анализ результатов аутокоагуляционного теста, характеризующего коагуляционный гемостаз, не обнаружил патологических отклонений по средним значениям A^2 ($47,9 \pm 8,8$ %), T_2 ($6,5 \pm 0,7$ мин.) и максимальной активности ($97,9 \pm 3,6$ %). Индекс инактивации тромбопластина и тромбина составил $2,3 \pm 0,6$, что несуще-

ственно превышало нормальные значения (1,8-2,2). Изменения активности свертывающей системы крови в сторону гипо- или гиперкоагуляции отмечались у 11,5 % и 15,5 % родственников, соответственно.

Средние значения содержания антитромбина III у больных АФС ($97,7 \pm 28,9$ %) и их родственников ($110,7 \pm 28,5$ %) оказались в пределах нормальных значений (80-120 %). Показатели спонтанного и Хагеман-зависимого фибринолиза отражали его угнетение у 76,9 % родственников больных АФС, $p < 0,05$. Угнетение фибринолиза может быть связано с рядом причин, в том числе со снижением концентрации тканевого активатора плазминогена, повышением уровня его ингибитора, а также «потреблением» факторов фибринолиза в процессе микротромбообразования. Внутрисосудистая активация свертывания крови оценивалась по содержанию растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Повышение концентрации РФМК было обнаружено как у больных АФС, так и их родственников: $0,064 \pm 0,03$ г/л и $0,06 \pm 0,02$ г/л, соответственно (нормальные значения - до 0,026 г/л), при этом количество лиц с повышенными показателями достоверно не отличалось в обследованных группах.

При сравнении показателей системы гемостаза у родственников больных первичной и вторичной формами АФС единственным достоверным отличием была гиперфибриногенемия, которая чаще выявлялась при наследственной

отягощенности по ВАФС.

Таким образом, при исследовании системы гемостаза у больных АФС и их родственников были обнаружены сходные изменения. При этом у родственников больных АФС на фоне нормальных коагуляционных тестов на момент обследования уже имели место признаки активации свертывания крови и недостаточности системы фибринолиза. Вероятно, тромбофилия, обнаруженная у родственников больных АФС, имеет мультифакториальный генез: сочетание наследственных и приобретенных (например, индуцированных ВА у ВА-позитивных лиц) дефектов системы гемостаза.

Учитывая значение аФЛ, в особенности волчаночного антикоагулянта, как независимого фактора риска тромбозов [4], всем лицам с положительным ВА и/или «малыми» признаками АФС проводилась первичная профилактика тромбозов. Она включала рекомендации по устранению других факторов риска тромбообразования (курение, ожирение, прием гормональных контрацептивов), медикаментозную коррекцию выявляемых нарушений в системе гемостаза (деагреганты, сулодексид, низкомолекулярные гепарины). Следует отметить, что в течение трехлетнего периода наблюдения за родственниками больных АФС ни у одного из них не развились тромботические осложнения.

Выводы

1. Семейная форма АФС (АФС и/или положительный волчаночный антикоагулянт) была обнаружена у 39% родственников больных АФС.

2. При наличии наследственной отягощенности по антифосфолипидному синдрому, ассоциированному с СКВ или системным заболеванием соединительной ткани, частота встречаемости различных аутоиммунных патологий (СКВ, РА, АИТ, atopическая БА), клапанной патологии сердца (уплотнение створок митрального клапана с гемодинамически незначимой клапанной дисфункцией), гиперфибриногенемии была достоверно выше, чем при наличии отягощенности по первичной форме АФС.

3. Изменения в системе гемостаза в семьях больных как первичной, так и вторичной формами АФС отражали наличие тромбофилии: недостаточность фибринолиза в сочетании с активацией внутрисосудистого свертывания крови.

4. Выявление волчаночного антикоагулянта и/или «малых» признаков антифосфолипидного синдрома у лиц с наследственной отяго-

щенностью по АФС, вероятно, может служить основанием для проведения первичной профилактики тромбозов, наблюдения и мониторинга системы гемостаза.

5. Целесообразность выделения «пре-АФС», «вероятного АФС» при одновременном обнаружении таких признаков, как наследственная отягощенность по АФС, «малые» проявления АФС и/или антифосфолипидные антитела, требует дальнейших проспективных исследований.

Литература

1. Демин А. А. Антифосфолипидный синдром // Журнал клинич. и эксперим. мед. 2005. (1-2). 12-23.
2. Demin A.A. Antiphospholipid syndrome // Zhurnal klinich i eksperim. med. 2005. (1-2). 12-23.
3. Чапаяева Н. Н., Ефремов А. В., Демин А. А., Непомнящих Г.И. Антифосфолипидный синдром. Новосибирск: СО РАМН, 2003.
4. Chapayeva N.N., Efremov A.V., Demin A.A., Nepomnyashchikh G.I. Antiphospholipid syndrome. Novosibirsk: SO RAMN, 2003
5. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004.
6. Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome. M. Litterra, 2004.
7. Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome / Ed. M.A. Khamashta. London: Springer-Verlag, 2006.
8. Levine J. S., Branch D. W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome // N. Eng. J. Med. 2002. 346. 752-763.
9. Piette J. C. Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome // Lupus. 1998. 7 (Suppl. 2). 149-157.
10. Sestac A., O'Neil K. M. Familial lupus and antiphospholipid syndrome // Lupus. 2007. 16. 556-563.
11. The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis / Eds. R. A. Asherson, R. Cervera, J.-C. Piette, Y. Shoenfeld. Amsterdam: Elsevier, 2002.
12. Goel N., Ortel T. L., Bali D., Anderson J. P. et al. Familial antiphospholipid antibody syndrome // Arthritis Rheum. 1999. 42. 318-327.
13. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop // Arthritis Rheum. 1999. 42. 1309-1311.
14. Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. 1982. 25. 1271-1277.
15. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M. et al. Mixed connective tissue disease — an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) // Am. J. Med. 1972. 52. 148-159.
16. Barna L.K., Triplett D.A. A report on the first international workshop for lupus anticoagulant identification // Clin. Exp. Rheumatol. 9. 557-567.
17. Weber M., Hayem G., DeBandt M. The family

history of patients with primary or secondary antiphospholipid syndrome (APS) // *Lupus*. 2000. 9. 258–263.

Familial anticardiolipin antibodies and C4 deficiency genotypes that coexist with MHC DQB1 risk factors // *J. Rheumatol*. 1995. 22. 227–235.

15. Wilson W.A., Scovelitis E., Michalski J.P. et al.

ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS IN FAMILIES OF PATENTS WITH ANTIPHOLIPID SYNDROME

Nataliya Nikolaevna CHAPAEVA, Aleksandr Aristarkhovich DEMIN, Mariya Aleksandrovna TRIPHONOVA

*Novosibirsk State Medical University
52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091*

The aim of our study was the assessment of prevalence of lupus anticoagulant (LA), antiphospholipid syndrome (APS), its «minor» features (livedo reticularis, heart valves disease, thrombocytopenia, etc.), and other autoimmune diseases; investigation of haemostasis features in families with APS. The investigation included 26 patients with APS (an average age was $45,5 \pm 10,2$) and 46 their relatives (an average age was $29,5 \pm 16,4$). Familial APS (APS and/or positive LA) was revealed in 39% relatives. Different autoimmune diseases were recorded with the same frequency, this data being significant more frequently in families with secondary APS on the background of systemic lupus erythematosus. Changes in the system of haemostasis in families with APS reflected the presence of thrombophilia. If person with family pre-history of APS has LA and «minor» features of APS this may serve as basis for diagnosis of «probable APS», «pre-APS» and conduction of primary prevention of thrombosis, observation and repeated investigation of haemostasis, which requires prospective studies.

Key words: antiphospholipid syndrome, hereditary aspects, familial form of antiphospholipid syndrome.

*Chapaeva N.N. — doctor of Medical Sciences, head of sub-faculty
Demin A.A. — doctor of Medical Sciences, professor, head of sub-faculty
Trifonova M.A. — resident, e-mail: azalia84@bk.ru*