

# НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

## ПЕРВИЧНЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В СОЧЕТАНИИ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ IIb/IIIa

Ю.В. Шигина,<sup>2</sup> А.В. Иванова,<sup>2</sup> Т.Н.Осипова<sup>3</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ Институт ревматологии РАМН, <sup>2</sup>Городская клиническая больница №2 Великого Новгорода

<sup>2</sup>Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,

<sup>3</sup>Новгородская областная клиническая больница

Тромбофилические состояния могут быть приобретенными или иметь наследственную природу. Причиной их возникновения могут быть нарушения в различных звеньях гемостаза, но чаще всего – патология в системе свертывания или в тромбоцитах [1]. Генетический фактор в развитии тромбофилий приводит к недостатку или дефекту тех или иных факторов свертывания крови, рецепторов тромбоцитов либо за счет наследственной предрасположенности, например, к развитию аутоиммунной патологии [2, 3].

Наследственные тромбоцитарные тромбофилии чаще всего связаны с мутацией в гене гликопротеина IIb/IIIa. Рецепторный комплекс гликопротеин IIb/IIIa (интегрин  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) (ГП IIb/IIIa) является главным среди всех рецепторов тромбоцита и входит в состав группы цитoadгезинов. Гены, кодирующие ГП IIb/IIIa, располагаются в области 17 хромосомы (q21.32). Под влиянием определенных стимулов (аденозиндифосфата – АДФ, тромбина, тромбоксана, коллагена и др.) комплекс ГП IIb/IIIa активируется и взаимодействует с различными лигандами (фибриногеном, фибронектином, фактором фон Виллебранда, витронектином, тромбоспондином), в результате чего происходит агрегация тромбоцитов [4]. Обсуждается роль полиморфизма гена ГП IIb/IIIa в развитии тромбозов. В частности, одни авторы отмечают значение этой мутации в развитии артериальных тромбозов – инфаркта миокарда (ИМ) у лиц молодого возраста [5, 6, 7, 8, 9], тогда как другие исследователи не находят связи между полиморфизмом в гене ГП IIb/IIIa и риском возникновения ИМ, инсультов и венозных тромбозов [10].

Моделью аутоиммунных тромбозов является антифосфолипидный синдром (АФС), диагноз которого верифицируется по Международным критериям [11]. Выделяют первичный АФС (ПАФС) – при отсутствии другого заболевания и наличии клинических и серологических признаков АФС [12, 13]. Вторичная форма диагностируется на фоне любых заболеваний, чаще всего аутоиммунных, среди которых системная красная волчанка [14], болезнь Шегрена, системная склеродермия, злокачественные новообразования. Реже АФС возникает при приеме некоторых лекарственных препаратов [15]. Клинические проявления АФС связаны с рецидивирующими тромбозами сосудов различного калибра и локализации. Артериальные тромбозы при АФС приводят к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушению мозгового кровообращения по ишемическому типу у больных молодого возраста [16, 17, 18]. Развитие тромбозов у молодых людей, отсутствие прогностических маркеров и исходов заболевания сближает АФС с наследственными тромбофилиями.

Имеются единичные сообщения о сочетании наследственных тромбофилий и АФС [3]. Наличие антител к фосфолипидам (аФЛ) на фоне генетических дефектов в системе гемостаза увеличивает риск развития и рецидивирования тромбозов.

Приводим описание случая ПАФС, сопровождающегося двумя генетическими дефектами: гетерозиготной мутацией в гене рецептора тромбоцитов ГП IIb/IIIa и в гене цитохрома 450 Cyp2C9.

Больная П., 25 лет, поступила в Хвойнинскую ЦРБ Новгородской области с жалобами на боли за грудиной сжимающего характера, иррадиирующие в левую руку, возникающие при физической нагрузке, купирующиеся приемом нитроглицерина, периодическое повышение АД до 160/100 мм рт. ст. ("рабочее" АД 110/70 – 120/70 мм рт. ст.), зябкость кончиков пальцев.

Считает себя больной с июля 2002г, когда впервые появились приступообразные сжимающие боли за грудиной при быстрой ходьбе и в покое по ночам, продолжительностью несколько минут, проходившие самостоятельно. Тогда же вне связи с каким-либо простудным заболеванием и физической нагрузкой отмечала непродуктивный кашель без повышения температуры. Участковым терапевтом заподозрена пневмония, назначены антибиотики, на фоне которых состояние не изменилось.

В ночь на 01.10.2002г после сильной физической нагрузки появились интенсивные сжимающие боли за грудиной и в области сердца, сопровождавшиеся онемением левой руки, продолжительностью несколько часов, не купировавшиеся анагетиками. В эту же ночь впервые в жизни был эпизод потери сознания (судороги?) с непроизвольным мочеиспусканием. Больная была доставлена в районную больницу, где на основании клинико-лабораторных данных и ЭКГ (синусовый ритм, ЧСС 120 ударов в минуту, отрицательные Т в I, II, III, V<sub>2</sub>-V<sub>6</sub>, QS V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>, подъем ST V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub> макс до 5 мм, QRS в aVL, aVF расщеплен, вольтаж снижен) был диагностирован острый трансмуральный ИМ переднеперегородочной области с переходом на верхушку. В дальнейшем наблюдалась характерная для ИМ динамика на ЭКГ. Отмечалось повышение СОЭ до 25-36 мм/ч. Реакция Вассермана (РВ) была отрицательной.

Диагноз ИМ был подтвержден позднее в Новгородской областной клинической больнице. Там также отмечалось умеренное увеличение СОЭ, но выявилась резко положительная РВ, отрицательная в реакции иммобилизации бледной трепонемы и с кардиолипидным антигеном. Консультант-венеролог не выявил у больной признаков сифилиса и предположил неспецифический характер положительной РВ.

Учитывая молодой возраст, женский пол, отсутствие факторов риска ИБС, нормальные показатели холестерина



крови, больную направили в клинику Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. Павлова для проведения коронарографии и исключения врожденной аномалии коронарных артерий.

На коронарографии выявлен 90% стеноз в средней трети правой межжелудочковой ветви левой коронарной артерии со слабым снижением кровотока в ее дистальном отделе с ровными контурами артеральной стенки (рис. 1) (Данные коронарографии любезно предоставлены зав. отделением эндоваскулярной хирургии клиники факультетской хирургии Азовцевым Р.А.) По мнению кардиохирургов оперативное лечение (коронарная ангиопластика) в тот момент не была показана.

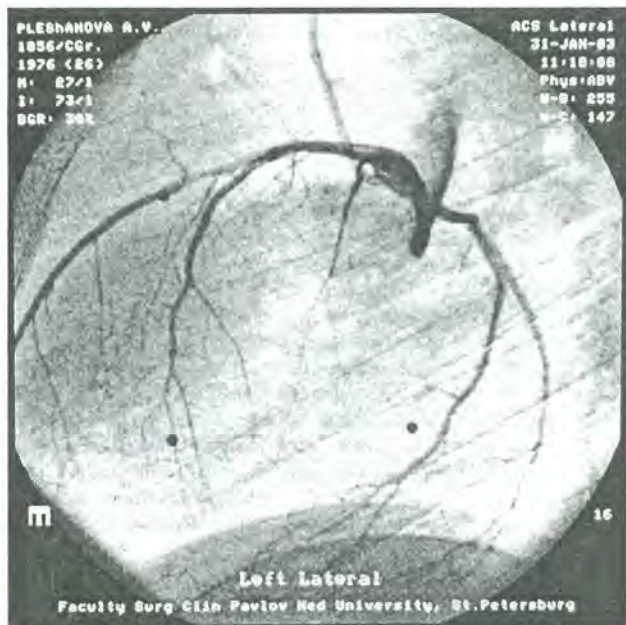
В крови были повышены уровни антител к кардиолипину (аКЛ): IgA-аКЛ и IgM аКЛ 14,2 МЕ/мл (норма меньше 10) и IgG-аКЛ - 25 МЕ/мл (норма 6,0-18,0). Сохранилась положительная РВ.

При оценке функциональной активности тромбоцитов выявлены их повышенная внутрисосудистая активация и агрегация.

При генетическом исследовании обнаружены гетерозиготные мутации в гене рецепторов тромбоцитов Пв/IIIa и в гене цитохрома Сур2С9.

Начат подбор дозы варфарина, назначены мономак, метопролол, аспирин.

Рисунок 1  
КОРОНАРОГРАММА БОЛЬНОЙ П., 25 ЛЕТ



Из анамнеза жизни выяснено, что больная имеет хронический тонзиллит в стадии субкомпенсации. В 1997г была обследована по контакту с сифилисом, выявлена положительная РВ, однако клинические проявления отсутствовали, специфические серологические реакции на сифилис (иммуноферментный анализ, реакция пассивной гемагглютинации) не были проведены. Получила курс лечения пенициллином, после чего на основании отрицательной РВ была снята с учета. С 1997г отмечалось эпизодическое повышение АД до 160/100мм рт. ст. при "рабочем" АД 110/70 - 120/80 мм рт. ст. В 1999г выявлен диссеминированный туберкулез легких, получала противотуберкулезные препараты, в 2000 г снята с учета у фтизиатра в связи с выздоровлением. Акушерско-гинекологический анамнез: 1 беременность (медицинский аборт), после чего регулярно жила половой жизнью без использования методов контрацепции, беременность не наступала. Наследственный анамнез: у матери стенокардия напряжения с 25 лет, умерла в возрасте

45 лет из-за трансмурального ИМ, отец здоров. Вредные привычки: выкуривает по 1/3 пачки сигарет в день с 18 лет.

В октябре 2003г больная была госпитализирована в кардио-ревматологическое отделение Городской клинической больницы №2 Великого Новгорода для обследования и подбора терапии.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Слизистая глотки гиперемирована. Миндалины увеличены, гиперемированы. Казеозные выделения из лакун миндалин. Рост 170 см, масса тела 80 кг. Распространенное сетчатое ливедо на коже бедер, голеней, рук и живота. На коже живота стрии розового цвета. АД 110/70 мм рт. ст. Границы относительной тупости сердца расширены влево (на 1 см кнаружи от левой средне-ключичной линии в V межреберье). Аускультативно: I тон на верхушке ослаблен, ритм правильный, ЧСС 78 уд. в мин. ЧД - 18 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно над легкими: звук ясный, легочный, участков притупления не обнаружено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень - по краю реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный.

Данные обследования: эритроциты -  $4,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин - 158 г/л, тромбоциты -  $269 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты -  $5,8 \times 10^9/л$ , лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ 32 мм/ч, СРБ отр, сиаловые кислоты 0,18 ед (норма до 0,2 ед), фибриноген 4000 мг/л, время рекальцификации плазмы 130 сек, толерантность к гепарину 5, тромботест 4, креатинин 0,098 ммоль/л, холестерин 4,4 ммоль/л, холестерин бета-липопротеидов 1,42 ед, бета-липопротеиды 0,46 ед, коэффициент атерогенности 2,1, АСЛ 625 ед (норма менее 313 ед), АСК 200 ед (норма менее 100 ед), ЦИК 150 опт. ед. (норма мене 93 опт.ед.), АНФ отр, антитела к н-ДНК отр. IgG-аКЛ иммуноферментным методом - 73,5 МЕ/мл (норма до 23 МЕ/мл), РВ: микрореакция резкоположительная с кардиолипиновым антигеном (++++), с трепонемным антигеном (++++), РВ на холоде - титр 1:10. Для исключения сифилиса проведены специфические реакции (иммуноферментный анализ, реакция пассивной гемагглютинации), которые были отрицательные.

МНО без варфарина было 0,9, на фоне приема варфарина 6,25 мг/сут. - 2,98

Общий анализ мочи: цв. желт, уд вес 1012, белок 0,09 г/л, сахар отр, эпит. плоский 1-2-3 в поле зрения, лейкоц. 50-70 в поле зрения, эр. единич, слизь +, бактерии +++. Суточная потеря белка с мочой 0,02 г/л

На ЭКГ синусовый ритм, горизонтальное положение электрической оси сердца. Признаки очагового рубцового поражения передне-перегородочной локализации с распространением на верхушку. Недостаточность кровоснабжения в передне-боковой стенке левого желудочка. (рис 2).

При холтеровском мониторировании: эпизоды депрессии сегмента ST в отведениях, характеризующих потенциалы боковой стенки левого желудочка, возникающие во время нагрузки при пороговом ЧСС, характерном для стенокардии 2 функционального класса. Объем выполненной работы - 74-84% от максимальной для данного возраста (субмаксимальная ЧСС достигнута). Причина прекращения нагрузки - одышка. Во время нагрузок зафиксированы ишемические изменения на ЭКГ. Толерантность к нагрузке средняя.

Эхокардиография (ЭхоКГ): аорта 3,04x1,7см; правое предсердие 3,6x4,6см; правый желудочек 3,4x2,8см; межжелудочковая перегородка 0,9см; легочная артерия 2,0см; левое предсердие 4,0x4,6см; левый желудочек 5,25x3,86см; задняя стенка левого желудочка 7,0-6,6см; фракция укорочения 27%, фракция выброса по Teicholtz 52%. Митральный клапан - регургитация 2 ст, трикуспидальный клапан - регургитация 1 ст, аортальный клапан - регургитация 1 ст. Давление в легочной артерии 21 мм рт.ст. Заключение: несколько расширена полость левого желудочка, миокард левого желудочка не утолщен, сократительная способность умеренно снижена, уплотнение, утолщение створок митрального кла-



пана, недостаточность митрального клапана 2 ст. Зоны гипо- и акинезии в передне-перегородочной области, передней и латеральной стенках левого желудочка и в области верхушки.

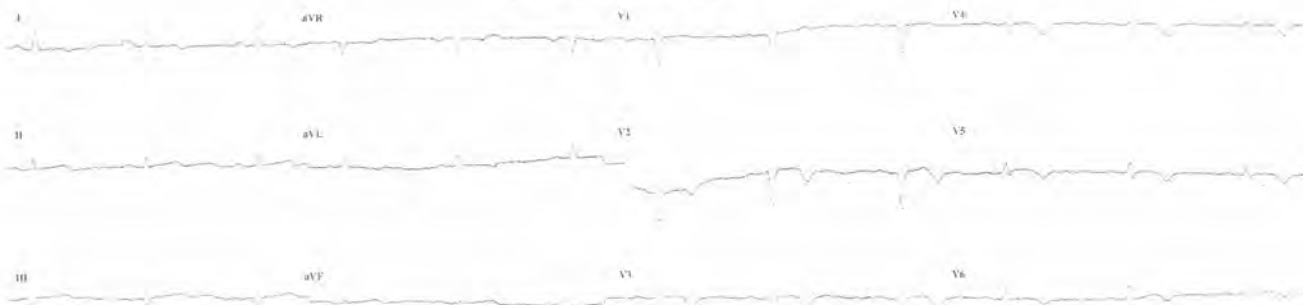
На основании клинико-лабораторных данных выставлен диагноз ПАФС: артериальный (коронарный) тромбоз с развитием ИМ от 10.2002, сетчатое ливедо, эпилептиформный синдром. Гетерозиготные мутации в гене рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa и в гене цитохрома 450 Cyp2C9. Артериальная гипертензия I степени.

ные титры антител к антигенам стрептококка. В некоторых работах отмечается роль инфекции в индукции выработки аКЛ, появление которых, однако, является транзитным в отличие от нашей больной и не сопровождается признаками АФС [23, 24, 25].

О возможной роли генетических дефектов в развитии тромбозов свидетельствует и то, что у матери больной отмечались приступы стенокардии с 25 лет, которые также могли быть обусловлены тромбозом коронарных сосудов или усилением агрегации тромбоцитов (умерла в возрасте

Рисунок 2

## ЭКГ БОЛЬНОЙ П., 25 ЛЕТ.



Синусовый ритм, горизонтальное положение электрической оси сердца. Признаки очагового рубцового поражения передне-перегородочной локализации с распространением на верхушку. Недостаточность кровоснабжения в передне-боковой стенке левого желудочка

Сочетание гетерозиготной мутации в гене рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa с наличием аФЛ усиливает агрегацию тромбоцитов, увеличивая риск тромбозов. Патогенез обоих состояний, проявляющихся гиперкоагуляцией, различен. Дефект в гене рецепторов тромбоцитов способствует снижению порога для тромбоцитарного ответа, индуцированного агонистами, особенно АДФ-индуцированного связывания фибриногена, что приводит к их активации и агрегации [4]. Несмотря на то, что аФЛ могут связываться с поверхностью тромбоцитов и, возможно, способствовать их активации и агрегации, места связывания у них иные по сравнению с другими агонистами агрегации тромбоцитов. Не отмечено перекрестной реактивности этих антител с ГП IIb/IIIa и более вероятно их связывание с фосфолипидами [19, 20, 21, 22]. Кроме того, в патогенез АФС вовлечены и другие механизмы: активация эндотелиальных клеток, стимуляция выработки провоспалительных цитокинов Т-клетками, связывание с  $\beta$ -2-гликопротеином I, протромбином, протеином С и S, аннексином V, влияющими на коагуляционный каскад и др. [19, 20].

Наличие у данной больной дефекта в гене рецептора тромбоцитов IIb/IIIa привело к гиперагрегации тромбоцитов, выявленной при оценке их функциональных свойств, что наряду со стабильно высоким титром аКЛ могло способствовать развитию гиперкоагуляции и тромбозов в различных органах.

Обращает на себя внимание, что ИМ развился у женщины молодого возраста в отсутствии гиперлипидемии и признаков атеросклероза на коронарографии. Эпилептический припадок у больной с отрицательным наследственным анамнезом и в отсутствии черепно-мозговых травм в анамнезе совпал по времени с развитием ИМ. Последнему в течение 3 месяцев предшествовал болевой синдром, типичный для стенокардии, сухой кашель, не сопровождавшийся повышением температуры, что было расценено участковым терапевтом как пневмония (данными флюорографии мы не располагаем). Неизвестно, были ли симптомы со стороны легких проявлением тромбэмболии мелких ветвей легочной артерии, либо инфекция спровоцировала появление клинических симптомов АФС. Кроме того, у пациентки имеются указания на перенесенный диссеминированный туберкулез легких, а в крови выявлены повышен-

45 лет от ИМ) в связи с наличием какой-либо мутации в системе гемостаза.

В рассматриваемом случае серологический маркер АФС был выявлен с помощью РВ в дебюте заболевания. Некоторые исследователи указывают на возможность использования РВ для раннего выявления больных с АФС, учитывая простоту выполнения и использование данной реакции в качестве скрининговой [26]. В то же время РВ проявляет низкую чувствительность, особенно в "неразвернутом" варианте. У больной в приведенном нами случае несколько раз отмечалась отрицательная РВ при стабильно высоком уровне аКЛ и резко позитивной развернутой РВ, что говорит о недостаточно чувствительности рутинного метода [27]. Для дифференциальной диагностики истинной и ложной позитивности серологических реакций на сифилис следует использовать другие методики: реакцию пассивной гемагглютинации, реакцию иммунофлюоресценции, иммуноферментный метод [26, 27, 28]. Учитывая, что при верификации диагноза сифилиса в 1997г больной не проводились специфические тесты, нельзя исключить перенесенную сифилитическую инфекцию.

Наличие у больной двух гетерозиготных мутаций имеет значение и в подборе терапии. В некоторых исследованиях отмечается, что полиморфизм в гене рецептора тромбоцитов IIb/IIIa может влиять на чувствительность к антиагрегантному эффекту ацетилсалициловой кислоты на тромбоциты [29], что требует у данной пациентки контроля агрегации тромбоцитов для профилактики осложнений в виде кровотечения. Кроме того, наличие мутации в гене цитохрома Р 450 является показанием мониторинга МНО при приеме непрямых антикоагулянтов, так как некоторые разновидности мутаций в гене цитохрома Р450 ассоциируются с риском кровотечения.

Таким образом, наследственная предрасположенность к тромбофилиям может реализовываться с помощью нескольких патогенетических механизмов, что увеличивает риск развития тромбозов. Изучение этих механизмов позволит более дифференцированно, а значит, более эффективно осуществлять профилактику тромбозов. Своевременное выявление лиц с повышенным риском тромбообразования позволит проводить подбор антиагрегантной и антикоагулянтной терапии и предотвратить развитие осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармако-профилактики и терапии. М., "Ньюдиамед", 2000, 14-15, 129
2. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. Биохимия, 2002, 67, 40-55
3. Решетняк Т.М., Патрушев Л.И., Стукачев Е.А. и др. Мутации Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Тер.архив, 2000, 5, 34-38
4. Bussel J.B., Kunicki T.J., Michelson A.D., Platelets: new understanding of platelet glycoproteins and their role in disease. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ Program), 2000, 222-240
5. Frey U.H., Aral N., Muller N., Siffert W. Cooperative effect of GNB3 825C>T and GPIIb/IIIa (alpha2beta1) polymorphisms in enhanced platelet aggregation. Thromb. Res., 2003, 109(5-6), 279-286
6. Mikkelsen J., Perola M., Penttila A., Goldschmidt-Clermont P.J., Karhunen P.J. The GPIIb/IIIa (alpha2beta1) polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis, 2001, 15, 154(3), 721-727
7. Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M. et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. N. Engl. J. Med., 1996, 334, 1090-1094
8. Marian A.J., Brugada R., Kleiman N. S. et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism and myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1996, 335, 1071-1074
9. Carter A. M., Ossei-Gerning N., Wilson I. J., Grant P. J. Association of the platelet PIA polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. Circulation, 1997, 96, 1424-1431
10. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C., Stampfer M.J., Lindpaintner K. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. Lancet, 1997, 8, 349(9049), 385-388
11. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthr. Rheum., 1999, 42, 1309-1311
12. Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol., 1989, 16, 482-488
13. Mackworth-Young C.G., Loizou S., Walport M.J. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Ann. Rheum. Dis., 1989, 48, 362-367
14. Alarcon-Segovia D., Deleze M., Oria C.V. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine (Baltimore), 1989, 68, 353-365.
15. Cervera R., Garcia-Carrasco M., Font J. et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. Clin. Exp. Rheumatol., 1997, 15(4), 361-365
16. Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С., Вильчинская М.Ю., Фомичева О.А. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты. Тер. архив, 1993, 65, 11, 80-86
17. Калашникова Л.А. Нарушения мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. Жур. неврол. и психиатрии, 1997, 97, 10, 65-73
18. Карпов Ю.А., Насонов Е.Л., Вильчинская М.Ю. и др. Проявления ИБС и состояние коронарных артерий у больных с антифосфолипидным синдромом. Тер. архив, 1995, 67, 10, С. 27-31
19. Levine J.S., Branch D.W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N. Engl. J. Med., 2002, 346(10), 752-763
20. Hanly J.G. Antiphospholipid syndrome: an overview. CMAJ, 2003, 168(13), 1675-1682
21. De Jong A., Ziboh V., Robbins D. Antiphospholipid antibodies and platelets. Curr. Rheumatol. Rep., 2000, 238-245
22. Shi W., Chong B.H., Chesterman C.N. Beta 2-glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulants. Blood, 1993, 1255-1262
23. Fischer K., Collins H., Taniguchi M. et al. IL-4 and T cells are required for the generation of IgG1 isotype antibodies against cardiolipin. J. Immunol., 2002, 168(6), 2689-2694
24. McNally T., Purdy G., Mackie I.J., et al. The use of an anti-beta 2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. Br. J. Haematol., 1995, 471-473
25. Santiago M.B., Cossermelli W., Tuma M.F. et al. Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. Clin. Rheumatol., 1989, 1, 23-28
26. Аковбян В.А. Новый диагностический комплекс серологических реакций на сифилис: прощание с Вассерманом. Consilium Medicum, 2003, 3, 5-7
27. Никулин Н.К., Главинская Т.А., Фриго Н.В., и др. Применение некоторых современных и стандартных тестов для дифференциации истинной и ложной позитивности серологических реакций на сифилис. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Сб. ст. Юбил. конф. РГМУ, М., 1997, 35-36
28. Cambria-Kiely J.A., Gandhi P.J. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. J. Thromb. Thrombolysis., 2002, 2, 51-58

Поступила 12.07.04