

Клинико-генеалогическое исследование антифосфолипидного синдрома

Н. Н. Чапаева, М. А. Трифонова

Новосибирский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ

Резюме

Цель. Клинико-генеалогическое исследование семей больных антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материал и методы. Исследованы семьи 82-х больных АФС (ср. возраст $\pm$ SD — 47,2 $\pm$ 12,1 лет, соотношение муж.: жен. 1:10,7; диагностические критерии S. Miyakis et al., 2006). «Тяжелое» течение АФС (43 чел.) определялось при наличии у пациента тромбозов нескольких типов и/или локализаций и/или рецидивирование тромбозов. Клинико-генеалогическое исследование включало анализ родословных (число родственников — 615 чел.); 46 чел. — родственники 26 больных АФС (37 чел. I степени родства и 9 чел. II степени родства, ср. возраст $\pm$ SD — 29,5 $\pm$ 16,4 лет) наблюдались в течение 4 лет: изучалась частота «малых» признаков АФС (сетчатое ливедо, неврологические нарушения, клапанная патология, тромбоцитопения), определялся волчаночный антикоагулянт (ВА). Для статистического анализа применялись *t*-критерий Стьюдента и логистический регрессионный анализ.

Результаты. Достоверный АФС в семьях диагностирован у 7 чел., чаще — у родственников I степени родства и лиц женского пола (самый частый тип наследования — мать/дочь). «Малые» проявления АФС являлись «ранними» признаками АФС у 76% больных и обнаруживались более чем у половины родственников. ВА был выявлен у 39% родственников: в пять раз чаще у родственников ВА-позитивных больных по сравнению с родственниками ВА-негативных больных. Всем лицам с «малыми» признаками АФС и/или положительным ВА («пре-АФС») проводилась первичная профилактика тромбозов.

«Тяжелое» течение АФС у пробандов было ассоциировано с наличием сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе (OR 3,13, CI 1,02-12,4, мультивариантный анализ).

Выводы. 1. Вероятность поражения девочек и ближайших кровных родственников при наличии АФС в семье превышает таковую для мальчиков и родственников II и III степеней родства. 2. ВА, вероятно, имеет наследуемую природу. 3. Значение клинико-генеалогического метода при АФС: выделение «пре-АФС», прогнозирование течения АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, клинико-генеалогический метод, семейный анамнез

Антифосфолипидный синдром (АФС), согласно классификации Национального института здоровья США (NIH), определяется как редкое заболевание, которым страдает менее чем 200 тыс. человек в американской популяции [26]. Orphanet, информационный ресурс по редким болезням, также относит АФС к группе редких заболеваний, развивающихся не более чем в одном случае на 2000 населения (0,05%) [25]. Низкая распространенность АФС обуславливает трудности его диагностики и разработки методов профилактики.

Актуальность изучения АФС определяется

рядом социально-эпидемиологических аспектов. Заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте, при этом АФС может проявиться у детей и даже новорожденных [2]. Проспективные исследования свидетельствуют об ассоциации антифосфолипидных антител (аФЛ) с первым эпизодом венозного тромбоза [11], первым инфарктом миокарда [27] и рецидивирующими инсультами [14]. Среди пациентов моложе 45 лет с инсультом неясной этиологии аФЛ обнаруживаются у 25% [17]. У больных системной красной волчанкой (СКВ) циркуляция аФЛ является независимым предиктором летального исхода [6].

В отличие от распространенных мультифакториальных заболеваний (МФЗ) (ишемическая болезнь сердца — ИБС, бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа и др.), клинико-генеалогические

исследования при АФС немногочисленны. Требуют уточнения и систематизации данные о типах наследования, распространенности АФС, аФЛ и «малых» (некритериальных) признаков заболевания среди родственников больных пробандов.

Описаны HLA-аллели, наиболее часто связанные с развитием АФС, которые, однако, вносят только частичный вклад в генетическую предрасположенность к АФС, что затрудняет их использование в рутинной практике в качестве диагностических и прогностических маркеров АФС. В настоящее время семейный анамнез остается важным фактором, который необходимо учитывать для оценки риска развития АФС, прогнозирования течения заболевания и индивидуализированной профилактики.

Цель настоящей работы — провести клинико-генеалогическое исследование семей больных АФС.

Материал и методы

В исследование включены семьи 82-х больных АФС. Ср. возраст $\pm$ SD больных — $47,2 \pm 12,1$ лет (от 16 до 73 лет), соотношение муж. : жен. 1:10,7. Диагноз АФС был установлен согласно классификационным критериям Международного общества тромбозов и гемостаза [16]. Клиническая характеристика больных АФС приведена в табл. 1.

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
АФС, N=82

Признаки	n	%
Тромбозы:	75	91,5
– артериальные	28	34,2
– венозные	32	39,1
– артериальные + венозные	15	18,3
Акушерская патология	30	40*
Некритериальные признаки АФС, ассоциированные с аФЛ:		
Сетчатое ливедо	64	78,1
Мигрень и мигреноподобные головные боли	49	59,8
Транзиторные ишемические атаки	14	17,1
Эпилептический синдром	6	7,3
Поражение клапанного аппарата сердца	33	52,4
Лабораторные проявления АФС		
Тромбоцитопения	32	39
Ложноположительная реакция Вассермана	5	6
Волчаночный антикоагулянт	68	83
Антитела к кардиолипину Ig G	30	36,6
ВА + аКЛ Ig G	23	28,1

Примечание: * процент рассчитан из числа женщин

Присутствие волчаночного антикоагулянта (ВА) в плазме крови определялось согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза [4, 30]. Исследование проводилось в Городском научно-практическом центре профилактики тромбозов ГУ НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирска (рук. центра — к.м.н. А. А. Громов). Три этапа диагностики включили скрининг-тесты, подтверждающие тесты смешивания, тесты, подтверждающие

фосфолипид-зависимую природу ингибитора. На первом этапе скрининга плазму крови больного исследовали на присутствие в ней ингибитора свертывания крови с помощью активированного частичного тромбопластинового времени и теста с разведенным (бедным) тромбопластином. Целью второго этапа являлось подтверждение присутствия в плазме крови больного ингибитора коагуляции. При этом применяли три серии тестов с использованием бедного тромбопластина, коаинового времени, ядовитых тестов (эхитокс, лебетокс). Исследования проводились в параллельных определениях. Третий этап предусматривал подтверждение антифосфолипидной направленности антикоагулянта. Для этого использовали подтверждающий тест с тромбоцитином. Применялись наборы реагентов «Люпус-тест», «Экспресс-Люпус-тест», «Эхитокс» и контрольные материалы фирмы «Технология-Стандарт», Россия. Исследование проводилось с использованием коагулометра Thrombotimer 1 («Behnk Electronik», Германия). Положительный ВА определялся у 68 (83%) больных.

Определение антител к кардиолипину (аКЛ) IgG/IgM в сыворотке крови проводилось стандартным иммуноферментным методом [10] в единицах GPL/MPL; диагностически значимым считался титр > 40 GPL/MPL. Антитела к кардиолипину обнаруживались в диагностически значимом титре у 30 (36,6%) больных. ВА и аКЛ одновременно определялись у 23 (28,1%) больных. У 32 (39%) больных обнаруживалась тромбоцитопения (<120 тыс. в 1 мкл).

Первичный АФС (ПАФС) был диагностирован у 45-ти больных (55%), вторичный АФС (ВАФС) — у 37-ми (45%). Заболевания, ассоциированные с АФС при ВАФС, включали СКВ (26 чел.), смешанное заболевание соединительной ткани (8 чел.), ревматоидный артрит (РА) (1 чел.), анкилозирующий спондилоартрит (1 чел.), синдром Churg-Strauss (1 чел.).

При АФС отсутствует разделение на степени, стадии, функциональные классы, субклинические и манифестные формы и т.д., что затрудняет объективизацию и анализ данных, касающихся взаимосвязи течения АФС с особенностями семейного анамнеза. Тем не менее для изучения взаимосвязи «тяжести» АФС с различными фактами семейного анамнеза и выделения прогностических маркеров неблагоприятного течения АФС была условно выделена подгруппа (43 чел.) с «тяжелым» течением синдрома, которое характеризовалось наличием у пациента тромбозов нескольких типов (например, артериальный и венозный) и/или локализаций (например, сосуды ЦНС и коронарные сосуды) и/или рецидивированием тромботических нарушений.

Всем больным проводились общеклинические, лабораторные, функциональные и инструментальные методы исследования.

Клинико-генеалогическое исследование включало анализ родословных. Общее число родственников в родословных составило 615 чел., среднее число поколений в родословной — 3,4, среднее число $\pm$ SD родственников в родословной одного пробанда — $7,6 \pm 3$ чел. К I степени кровного родства относились родители, дети, сибсы, ко II степени — дяди/тети, племянники/племянницы, бабушки/дедушки, внуки, полусибсы, к III степени — двоюродные сибсы (кузены). О родственниках была получена следующая информация: степень родства с пробандом, пол, год рождения (или возраст смерти), наличие аутоиммунных заболеваний (АИЗ) (в том числе АФС), акушерской патологии (АП), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ИБС, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, артериальная гипертензия), возраст их возникновения. К «ранним» ССЗ относили случаи их возникновения в возрасте ≤ 55 лет.

Было обследовано 46 родственников 26-ти больных АФС: 37 чел. (80,4%) I степени родства и 9 чел. (19,6%) II степени родства. Ср. возраст $\pm$ SD — $29,5 \pm 16,4$ лет (от 12 до 60 лет), м:ж 1:2,3, длительность наблюдения — 4 года. Изучение «малых» признаков (сетчатое ливедо, мигрень, клапанная патология сердца, тромбоцитопения) и исследование ВА проводилось только в данной группе родственников. Целесообразность выделения указанной группы связана с необходимостью личного осмотра для констатации большинства «малых» проявлений АФС. Информация об остальных родственниках была получена при расспросе пробандов, телефонном опросе родственников и анализе соответствующей медицинской документации.

Достоверность различий между группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для статистической обработки результатов также применялась логистическая регрессия с оценкой индекса шансов (OR) и учетом 95% доверительного интервала (CI) в одновариантной и мультивариантной моделях (SPSS for Windows. Release 11.5.0).

Результаты

Анализ родословных

25 больных АФС (30,5%) имели наследственный анамнез, отягощенный по аутоиммунным заболеваниям. Общая частота АИЗ составила 7,3% среди всех родственников, включенных в родословные. В 14-ти случаях АИЗ наблюдались у одного родственника, у 11-ти пробандов аутоиммунную патологию имели два родственника из одной семьи.

Частота отдельных АИЗ и их распределение по полу и в зависимости от степени кровного родства приведена в табл. 2. Наиболее распространенным АИЗ среди родственников была СКВ, которой страдали преимущественно женщины. РА был зарегистрирован у 3-х родственников, реактивный артрит — у 6-ти. Анкилозирующим спондилоартритом,

Таблица 2
АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ У РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ АФС

Забо- левание	I ст. родства						II ст. родства						III ст. родства						Итого ²	
	м		ж		п		м		ж		п		м		ж		п			
	п	%*	п	%*	п	%	п	%*	п	%*	п	%	п	%*	п	%*	п	%		
АФС	1	0,6	6	1,4	7	1,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	1,14		
СКВ	1	0,6	8	1,8	9	2,3	2	1,2	-	-	-	-	1	0,6	12	1,95	-	-		
РА	-	-	2	0,5	2	0,5	1	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,49		
ББ	2	1,2	-	-	2	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,33		
УП	1	0,6	-	-	1	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,16		
БР	1	0,6	-	-	1	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,16		
РеА	2	1,2	2	0,5	4	1,01	2	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0,98		
АИТ	-	-	5	1,1	5	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0,81		
АБА	2	1,2	4	0,9	2	0,5	-	-	2	0,5	-	-	-	-	-	-	8	1,3		

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром, СКВ — системная красная волчанка, РА — ревматоидный артрит, ББ — болезнь Бехтерева, УП — узелковый периартериит, БР — болезнь Рейно, РеА — реактивный артрит, АИТ — аутоиммунный тиреоидит, АБА — атопическая бронхиальная астма. * — процент рассчитан из общего числа женщин (444 чел.) или мужчин (171 чел.), итого¹ — процент рассчитан из числа родственников I ст. родства (393 чел.), итого² — процент рассчитан из общего числа родственников (615 чел.).

узловым полиартериитом, болезнью Рейно страдали мужчины, тогда как аутоиммунный тиреоидит (АИТ) отмечался только у женщин. В 8-ми случаях диагностировалась атопическая бронхиальная астма, чаще у родственников I степени родства и женщин. Обращает на себя внимание тот факт, что все АИЗ почти в 2 раза чаще встречались среди женщин (м:ж 1:1,9) и родственников I степени родства (I:II:III = 37:7:1).

АФС, доказанный повторным обнаружением аФЛ, был диагностирован у 7-ми человек, все они являлись родственниками первой степени родства. Самой частой формой внутрисемейной заболеваемости были пары мать/дочь или мать/сын, где АФС встречался, соответственно, в 4-х и одном случаях. В двух случаях АФС диагностировался в паре сестра/сестра.

На основании клинических данных — «преждевременные» ССЗ и АП —, АФС был заподозрен у 26-ти родственников (28 случаев «ранних» тромбозов и АП). По различным причинам (смерть родственника, отдаленность проживания и др.) в данной группе диагноз АФС не был верифицирован серологически. «Ранний» инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 13 человек: 10 мужчин и 3 женщины (табл. 3) с летальным исходом в двух случаях. Средний возраст $\pm$ SD возникновения ИМ соответствовал $44 \pm 8,1$ гг. Ишемические инсульты наблюдались в возрасте $47,7 \pm 6,6$ лет у восьми человек (по 4 жен. и муж.). Летальный исход также отмечался у двух человек. Мать одной из пациенток перенесла мезентериальный тромбоз в 49 лет, другой пациентки — тромбоэмболию легочной артерии в 31 год, третьей пациентки — тромбоз глубоких вен таза в 46 лет. Разнообразная АП, по данным опроса, встречалась у родственников 13-ти больных, однако диагностическим критериям АФС соответствовали

Таблица 3
«РАННИЕ» ТРОМБОЗЫ И АКУШЕРСКАЯ ПАТОЛОГИЯ
У РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ АФС

Заболевание	I ст. родства, чел.				II ст. родства, чел.				Итого ³	
	м	ж	п	%	м	ж	п	%	п	%
ОИМ	7	2	9	2,3	3	1	4	2,3	13	2,3
ИИ	3	2	5	1,3	1	1	2	1,2	7	1,2
АП	-	5	5	2*	-	-	-	-	5	1,4*
Др.	-	3	3	0,8	-	-	-	-	3	0,5
Итого	10	12	22	5,6	4	2	6	3,4	28	4,9

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ИИ — ишемический инсульт, АП — акушерская патология, Др — другие тромбозы. Итого1 — процент рассчитан из общего числа родственников I ст. родства (393 чел.), итого2 — из общего числа родственников II ст. родства (175 чел.), итого3 — из числа родственников I и II ст. родства, * — из числа женщин.

только пять случаев. У двух женщин наблюдались более трех эпизодов последовательно развившихся спонтанных аборт до 10 недель беременности с исключением анатомических, гормональных нарушений и других причин; у трех женщин — один эпизод гибели морфологически нормального плода на 14, 22 и 24 неделях беременности.

У пробандов и родственников, страдающих АФС, в половине случаев наблюдалось совпадение типа тромбоза, то есть для половины семей был характерен определенный тип поражения сосудов.

«Тяжесть» течения АФС и семейный анамнез

Для оценки взаимосвязи «тяжести» течения АФС с отдельными фактами семейного анамнеза, были выделены пробанды, имеющие родственников (независимо от степени родства) 1) с любыми ССЗ; 2) с «ранними» тромбозами; 3) с «ранними» тромбозами и привычным невынашиванием беременности; 4) с тромбозами в возрасте ≥ 55 лет; 5) с достоверным АФС. В семьях больных с «тяжелым» течением АФС чаще встречались лица, страдающие разнообразной сердечно-сосудистой патологией (86,1% vs 66,7%, $p < 0,05$) и перенесшие тромбозы в молодом и среднем возрасте (27,9% vs 10,3%, $p < 0,05$). По результатам логистического регрессионного анализа наличие ССЗ среди родственников больных было достоверно ассоциировано с неблагоприятным течением АФС: OR 3,13 (95% CI 1,02-12,4, $p < 0,05$) в одно- и мультивариантной моделях.

«Малые» признаки и волчаночный антикоагулянт в семьях больных АФС

У 76% (62 из 82-х) больных АФС основным клиническим проявлением — тромбозам или АП, — предшествовало появление некритерияльных признаков синдрома в среднем за 11 лет до развития АФС. До возникновения основных проявлений АФС антифосфолипидные антитела не исследовались ни в одном случае. Самыми частыми «малыми» признаками были и самые распространенные проявления АФС — сетчатое ливедо (15 из 62-х

больных, 24,1%) и мигрень или мигренеподобные головные боли (22 чел., 35,5%). У 9-ти чел. (14,5%) выслушивались сердечные шумы и эхокардиографически определялись утолщение, уплотнение створок митрального, аортального клапанов, пролапс митрального клапана. В отдельных случаях (4 чел., 6,5%) регистрировалась тромбоцитопения. Кроме того, до развития АФС у части больных отмечались синкопальные состояния (5 чел., 8,1%), повышенная кровоточивость по петехиально-пятнистому типу (19 чел., 30,6%) и признаки синдрома Рейно (10 чел., 16,1%) — симметричное пароксизмальное одно- или двухфазное, редко — трехфазное изменение окраски пальцев.

При обследовании группы родственников больных АФС было выявлено, что сетчатое ливедо встречалось в 58,7% случаев (27 из 46-ти чел.), мигрень и мигренеподобные головные боли — в 47,8% (22 чел.), клапанная патология сердца (уплотнение створок митрального клапана с минимальной клапанной дисфункцией) — в 28,3% (13 чел.), умеренная тромбоцитопения (в среднем, $99,6 \pm 7,2 \times 10^9$ л), а также эпилептический синдром и обмороки — в 13% (6 чел.). Кроме того, у 28,3% (13 чел.) родственников наблюдались признаки синдрома Рейно, у 11% (5 чел.) — тромбозы нижних конечностей. У 18,8% женщин (6 чел.) в анамнезе имелись однократные выкидыши на ранних сроках беременности. У 30,4% обследованных (14 чел.) отмечались носовые кровотечения, петехиальные высыпания и «беспричинное» образование экхимозов, а у 4,4% (2 чел.) — линейные подногтевые геморагии. Констатация проявлений геморрагического синдрома проводилась при первичном осмотре до назначения препаратов, влияющих на систему гемостаза. В целом отдельные «малые» признаки и их сочетания встречались более чем у половины обследованных родственников.

Сравнительная характеристика частоты «малых» проявлений АФС у родственников больных первичной и вторичной формами АФС не выявила существенных различий, кроме клапанной патологии, которая статистически значимо чаще встречалась при наследственной отягощенности по ВАФС ($p < 0,05$).

ВА обнаруживался у 21-го из 26-ти (80,7%) больных АФС и у 18-ти из 46-ти (39,1%) их родственников. При этом из 35 родственников ВА-позитивных больных ВА был найден у 17-ти, что составило 48,5%, тогда как среди 11-ти родственников ВА-негативных больных АФС ВА выявлялся только у одного человека (9,1%) ($p < 0,05$). В табл. 4 представлено распределение частоты ВА среди родственников в зависимости от типа наследования. Обращает на себя внимание наибольшая частота обнаружения ВА у родственников I степени родства, в особенности в паре мать/сын.

Для сопоставления «малых» проявлений АФС с ВА проведено сравнение их частоты у

Таблица 4
 РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОБНАРУЖЕНИЯ ВА
 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА НАСЛЕДОВАНИЯ

Тип наследования	Число пар	Волчаночный антикоагулянт	
		n	%
мать/дочь	15	5	33,3
мать/сын	13	8	61,5
сестра/сестра	9	4	44,4
тетя/племянница	7	1	14,3
бабушка/внучка	2	0	0

ВА-позитивных и ВА-негативных родственников (табл. 5). Единственным признаком, который статистически значимо чаще обнаруживался у ВА-позитивных лиц, была тромбоцитопения.

 Таблица 5
 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТЫ
 «МАЛЫХ» ПРИЗНАКОВ АФС У ВА-ПОЗИТИВНЫХ
 (N=18) И ВА-НЕГАТИВНЫХ (N=28) РОДСТВЕННИКОВ
 БОЛЬНЫХ АФС

«Малые» признаки	ВА-позитивные		ВА-негативные		T	p
	n	%	n	%		
Сетчатое ливедо	12	66,7	15	53,6	0,88	0,39
Мигрень	10	55,6	12	42,9	0,84	0,41
Клапанная патология	5	27,8	8	28,6	0,06	0,96
Геморрагический синдром**	6	33,3	9	32,2	0,09	0,93
Признаки синдрома Рейно	4	22,2	9	32,2	0,73	0,47
Эпи-синдром	1	5,6	2	7,2	0,21	0,83
Синкопальные состояния	2	11,1	1	3,8	1,80	0,08
Тромбоцитопения	5	27,8	1	3,8	2,38	0,02*

Примечание: * отмечены статистически достоверные различия при $p < 0,05$, ** – кровоточивость по петехиально-пятнистому типу.

Всем лицам с положительными результатами определения 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 (дезагреганты, сулодексид, низкомолекулярные гепарины). В течение 4-х летнего периода наблюдения за родственниками больных АФС ни у одного из них не развились тромботические осложнения.

Обсуждение

Группа экспертов, обсуждавшая последние классификационные критерии достоверного АФС, выделила клинико-лабораторные изменения, которые были обозначены как «признаки, ассоциированные с АФС, но не включенные в пересмотренные критерии» [16]. К ним отнесены описанные ранее аФЛ-ассоциированные признаки [7-9]: клапанная патология сердца, сетчатое ливедо, нефропатия, неврологические нарушения (мигрень, эпилептический синдром, хорея, поперечный миелит), тромбоцитопения, а также ряд других лаборатор-

ных показателей. Подчеркивалось, что, хотя ассоциация данных проявлений с АФС известна, их включение в критерии достоверного АФС может привести к снижению диагностической специфичности последних.

Прогностическая роль этих проявлений в развитии АФС окончательно не ясна. Выделение «вероятного» и «возможного» вариантов АФС с применением указанных «дополнительных» признаков может быть полезно для более ранней диагностики синдрома [3, 20]. В нашем исследовании «малые» проявления – мигрень, сетчатое ливедо, поражение клапанов сердца, тромбоцитопения, эпи-синдром, а также признаки синдрома Рейно и геморрагический синдром – являлись «ранними» признаками АФС у 76% больных и обнаруживались более чем у половины обследованных родственников. При этом истинная частота тромбоцитопении и клапанной патологии у больных АФС до развития основных клинических проявлений синдрома может быть выше, так как у ряда пациентов отсутствовали анализы крови и результаты эхокардиографии достаточной давности.

Повышенная кровоточивость по петехиально-пятнистому типу (по З. С. Баркагану) отражает количественные и/или качественные дефекты сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Умеренное снижение количества тромбоцитов регистрировалось у 13% родственников, достоверно чаще в подгруппе с положительным ВА, что может объясняться вкладом аФЛ в развитие тромбоцитопении. Однако известно, что умеренная тромбоцитопения сопровождается геморрагическими проявлениями только при наличии тромбоцитопатии. Кроме того, геморрагический синдром встречался почти у трети больных и обследованных родственников, поэтому у больных АФС и их родственников могут присутствовать качественные дефекты функции тромбоцитов (тромбоцитопатии).

Вероятно, некритериальные проявления АФС и/или аФЛ у родственников больных АФС могут рассматриваться в рамках «пре-АФС» и использоваться как критерий отбора лиц с риском развития АФС для проведения профилактики, направленной на конвенциональные факторы риска тромбозов и систему гемостаза, в зависимости от выявляемых изменений.

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 sibсов, как правило, сестра/сестра; 4) в одних семьях АФС проявляется артериальными тромбозами, в других – венозными [23]. В нашем исследовании самым частым типом наследования АФС была мать/дочь, наиболее часто поражались женщины. Случаи достоверного АФС

были выявлены только среди родственников I степени родства. Совпадение типа тромбоза отмечалось в половине семей.

В исследовании семейного ПАФС, выполненном N. Goel и соавт., наличие ревматической патологии у членов семьи наряду с другими проявлениями рассматривалось как «малый» признак АФС [12]. J. C. Piette также предлагал включить наследственную отягощенность по СКВ или АФС в «малые» признаки АФС [19], что подчеркивает больший риск возникновения АФС среди родственников таких больных. Наследственный анамнез, отягощенный по АИЗ, в данном исследовании имели около трети пробандов. Аутоиммунную патологию в семьях больных АФС отмечали и другие исследователи [23, 28, 29]. Например, W. A. Wilson и соавт. обследовали 38 родственников 1-ой и 2-ой степени родства трех больных ПАФС. Аутоиммунные заболевания и аутоантитела были найдены у 16-ти (42%) человек [29]. Ретроспективное исследование 108 пациентов с АФС (39 – ПАФС и 69 – ВАФС) позволило M. Weber и соавт. обнаружить аутоиммунную патологию у родственников 10% пациентов с ПАФС и 25% – с ВАФС [28].

Распространенность волчаночного антикоагулянта среди здоровых лиц составляет, по результатам разных исследований, от 0 до 4% (в среднем 1-2%) [13, 18, 22, 24] и с возрастом может увеличиваться до 5% [5]. ВА среди обследованных нами родственников встречался у 39,1%, то есть с частотой, превышающей в десятки раз среднепопуляционную, что, вероятно, может свидетельствовать о наследуемой природе данного коагуляционного феномена.

Описанные в литературе результаты исследования аФЛ в семьях больных аутоиммунными заболеваниями, АФС (чаще АФС в сочетании с СКВ), а также среди родственников бессимптомных носителей аФЛ широко варьируют вследствие разнородности изучаемых групп. В ряде работ обсуждается соотносительная роль генетических и средовых факторов, влияющих на синтез аФЛ [15, 21]. Так, E. L. Radway-Bright и соавт. обследовали 43 здоровых человека, 18 из которых являлись супругами, 25 – родственниками 1-ой степени родства 14-ти пациентов с АФС и СКВ. По сравнению с контролем, IgG аФЛ (аКЛ, антитела к фосфатидилинозитолу и др.) значительно чаще обнаруживались у родственников больных ВАФС, тогда как распространенность тех же антител у супругов не имела отличий от контроля. Авторами был сделан вывод о преимущественном влиянии генетических факторов в отличие от средовых на распространенность аФЛ [21]. В нашем исследовании преобладающее

влияние наследственных факторов на синтез ВА подтверждает его обнаружение более чем в пять раз чаще у родственников ВА-позитивных больных АФС по сравнению с родственниками пробандов с отрицательными результатами исследования ВА.

Заключение

Большинство болезней является результатом взаимодействия многих генов и факторов окружающей среды. Семейный анамнез представляет собой хорошо доказанный, персонифицированный геномный инструмент, который охватывает многие из этих взаимодействий и может служить краеугольным камнем для индивидуализированной профилактики болезни [1]. Исследование семейного анамнеза остается очень важным методом, позволяющим предсказать риск развития целого ряда МФЗ, таких как ИБС, разные формы рака, бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа и многие другие.

Антифосфолипидный синдром в семьях больных диагностируется преимущественно у родственников I степени родства и лиц женского пола. Следовательно, вероятность поражения девочек и ближайших кровных родственников при наличии АФС в семье превышает таковую для мальчиков и родственников II и III степеней родства. Высокая частота встречаемости ВА у родственников больных АФС (39,1%), вероятно, свидетельствует о его наследуемой природе.

Значение клинко-генеалогического метода при АФС, по нашему мнению, включает следующие положения: 1) При наличии доказанного или подозреваемого АФС в семейном анамнезе, «малых» проявлений АФС и/или аФЛ у пациента (родственника) возможно выделение «пре-АФС» и проведение первичной профилактики тромбозов, наблюдения и мониторинга системы гемостаза. Отсутствие тромбозов среди наблюдавшихся нами родственников больных АФС с наличием у них ВА и/или «малых» признаков в течение 4-х лет при проведении первичной профилактики тромбозов, по-видимому, может служить доказательством необходимости и эффективности подобной профилактики. Целесообразность выделения «пре-АФС» требует уточнения в дальнейших проспективных исследованиях. 2) Исследование семейного анамнеза может применяться для прогнозирования тяжести течения АФС, что позволит формировать группы повышенного риска возникновения новых эпизодов тромбозов и проводить активную вторичную профилактику с контролем факторов, поддающихся коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воевода М. И., Максимов В. Н., Малютина С. К. Семейный анамнез и его связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями в мужской популяции Новосибирска. Бюллетень СО РАМН, 2006, 4, 122, 56-62.
2. Клюквина Н. Г. Антифосфолипидный синдром: клинические аспекты. Рус. мед. жур., 2002, 10, 22, 992-5.
3. Насонов Е. Л. Критерии диагностики и дифференциальной диагностики антифосфолипидного синдрома. В: Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром: монография. М.: Литтерра, 2004, 249-66.
4. Brandt J. T., Barna L. K., Triplett D. A. Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH. Thromb. Haemost., 1995, 74, 6, 1597-603.
5. D'Cruz. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: an overview. In: Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. M. A. Khamashta (ed). London: Springer-Verlag, 2006, 9-21.
6. Drenkard C., Villa A. R., Alarcón-Segovia D., et al. Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 1994, 21, 1067-71.
7. Harris E. N. Syndrome of the black swan. Br. J. Rheum., 1987, 26, 5, 324-5.
8. Harris E. N., Pierangeli S. S. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. In: Systemic lupus erythematosus / P. A. Miescher (ed), Springer, 1995, 93-115.
9. Hughes G. R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. BMJ, 1983, 287, 1088-9.
10. Gharavi A. E., Harris E. N., Asherson R. A., Hughes G. R. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. Ann. Rheum. Dis., 1987, 46, 1-6.
11. Ginsburg K. S., Liang M. H., Newcomer L., et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann. Intern. Med., 1992, 117, 997-1002.
12. Goel N., Ortel T. L., Bali D., et al. Familial antiphospholipid antibody syndrome: criteria for disease and evidence for autosomal dominant inheritance. Arthritis Rheum., 1999, 42, 318-27.
13. Infante R. C., David M., Gauthier R., et al. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. N. Eng. J. Med., 1991, 325, 1063-6.
14. Levine S. R., Brey R. L., Joseph C. L. M., et al. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. Stroke, 1992, 18, 29-32.
15. Matthey F., Walshe K., Mackie I. J., Machin C. J. Familial occurrence of the antiphospholipid syndrome. J. Clin. Pathol., 1989, 42, 495-7.
16. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J. Thromb. Haemost., 2006, 4, 295-306.
17. Muntz A. G., van Genderen P. J., Dippel D. W., et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. J. Neurol., 1998, 245, 21-4.
18. Pattison N. S., Chamley L. W., McKay E. J., et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1993, 100, 909-13.
19. Piette J. C. Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a "mission" impossible. Lupus, 1996, 5, 354-63.
20. Piette J. C. Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome. Lupus, 1998, 7, suppl. 2, 149-57.
21. Radway-Bright E. L., Ravirajan C. T., Isenberg D. A. The prevalence of antibodies to anionic phospholipids in patients with the primary antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and their relatives and spouses. Rheumatology (Oxford), 2000, 39, 4, 427-31.
22. Rix P., Stentoft J., Aunsholt N. A., et al. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in an obstetric population. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1992, 71, 605-9.
23. Sammaritano L. R., Piette J. C. Pediatric and familial antiphospholipid syndromes. In: The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis. Asherson R. A., Cervera R., Piette J. C., Shoenfeld Y. (eds). Elsevier, 2002, 297-316.
24. Shi W., Krilis S. A., Chong B. H., et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. Aust. N. Z. J. Med., 1990, 20, 3, 231-6.
25. URL: <http://www.orphanet.ru>
26. URL: http://www.wrongdiagnosis.com/medical/rare_disease.htm
27. Vaarala O., Mänttari M., Manninen V., Tenkanen L., et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. Circulation, 1995, 91, 23-7.
28. Weber M., Hayem G., DeBandt M., et al. The family history of patients with primary or secondary antiphospholipid syndrome (APS). Lupus, 2000, 9, 258-63.
29. Wilson W. A., Scopelitis E., Michalski J. P., et al. Familial anticardiolipin antibodies and C4 deficiency genotypes that coexist with MHC DQB1 risk factors. J. Rheumatol., 1995, 22, 2, 227-35.
30. Wisloff F., Jacobsen E. N., Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. Thromb. Res., 2002, 108, 263-67.

Поступила 08.12.08

Abstract

N.N. Chapaeva, M.A. Trifonova

Clinicogenealogical investigation of antiphospholipid syndrome

Objective. Clinicogenealogical investigation of the families of patients with antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. Families of 82 pts with APS fulfilled diagnostic criteria of S. Miyakis et al., 2006 (mean age $47,2 \pm 12,1$ years, men:women ratio 1:10,7) were studied. "Severe" course of APS (43 patients) was characterized by presence of recurrent thrombotic events and/or thrombosis of several types and/or localizations. Clinicogenealogical investigation included pedigrees analysis (the number of relatives - 615). 46 individuals -relatives of 26 patients with APS (37 first-degree and 9 second-degree relatives, mean age $29,5 \pm 16,4$ years) were followed up for 4 years. Incidence of "minor" features (livedo reticularis, neurological disorders, heart valves disease, thrombocytopenia) was studied, lupus anticoagulant (LA) test was performed. Statistical analysis was performed with Student's t test and logistic regression analysis (SPSS 11.5.0).

Results. Definite APS was diagnosed in 7 individuals, more frequently - in first-degree relatives and women (the most frequent form of inheritance - mother/daughter). "Minor" features were precursors of APS in 76% patients with APS. These features were found in more than half relatives. LA was detected in 39% of relatives. LA was 5-fold more prevalent in relatives of LA-positive patients with APS as compared with relatives of LA-negative patients. Primary prevention of thrombosis has been successfully conducted in patients with "minor" features of APS and/or positive LA ("pre-APS"). "Severe" course of APS was associated with the presence of cardiovascular diseases in family history (OR 0,32, CI 0,11-0,97, multivariate analysis).

Conclusion. Girls and first-degree relatives are at higher risk of APS development than boys and second- or third-degree relatives if APS is present in family history. LA, presumably, has inherited character. The role of clinicogenealogical method in APS: diagnosis of "pre-APS" and prediction of the disease course.

Key words: *antiphospholipid syndrome, clinicogenealogical method, family history*