

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 612.017.1:616.13/.14-005.6-078:57.088.7

Васильев Д. В., *Чернобай Л. В., *Васильева О. В.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ:
КЛИНИКА И ГЕНЕТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙХарьковская медицинская академия последипломного образования
*Харьковский национальный медицинский университет, Украина

vasilyevd@yandex.ua

В статье рассмотрены патогенетические механизмы развития антифосфолипидного синдрома (АФС). Проанализированы современные данные литературы, согласно которым наличие антифосфолипидных антител является гиперкоагуляционным фоном, а формирование тромбов происходит под влиянием других разрешающих прокоагуляционных факторов. Приведено собственное клиническое наблюдение пациента молодого возраста, у которого на фоне гетерозиготного носительства мутаций в генах, отвечающих за свертывание крови (F VII, PAI-1 и ITGB3- β -интегрин), а также гомозиготного носительства мутации в гене MTRR, ассоциированной с нарушением метилирования гомоцистеина, развился АФС, приведший к процессам тромбообразования.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; тромбофилии; клинические проявления; лабораторные маркеры.

В конце прошлого века был выделен целый ряд наследственных заболеваний, в основе которых лежат различные нарушения гемостаза. Именно по отношению к этим состояниям все чаще применяется в последнее время относительно новый термин «тромбофилия» [1]. Согласно определению, данному Британским комитетом по гематологическим стандартам в 1990 г., тромбофилия – врожденный или приобретенный дефект гемостаза, приводящий к высокой степени предрасположенности к тромбозам. Клиническими ориентирами при выявлении генетических форм тромбофилий, в популяции в целом, являются тромбозы в молодом возрасте (до 40–49 лет), рецидивирующий и беспричинный их характер, необычная локализация тромбозов (мезентериальные, церебраль-

ные сосуды), наличие положительного семейного тромботического анамнеза, тромбозы после травмы [2, 6, 7].

В 1994 г. на международном симпозиуме по антифосфолипидным нарушениям было предложено использовать термин «синдром Hughes» для описания симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также широкий спектр неврологических, кожных и сердечно-сосудистых нарушений (по имени английского ревматолога, внесшего наибольший вклад в изучение этой проблемы). Однако до сих пор во всем мире более популярным является аббревиатура АФС, обозначающая патогенетическую основу данного состояния. По определению, антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное системное заболевание с широким спектром преимущественно тромботических клинических проявлений на фоне повышенной продукции антител к фосфолипидам. В настоящее время ряд ученых считает, что АФС является моделью приобретенного аутоиммунного заболевания и потому относится к приобретенным тромбофилиям [3, 5], но так ли это?

Установлено, что антифосфолипидные антитела (АФЛАТ) представляют собой гетерогенную группу антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (включая кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол), а также к β_2 -гликопротеину-1 – кофактору, взаимодействующему с фосфолипидами и являющемуся естественным плазменным антикоагулянтом и ингибитором агрегации тромбоцитов. Считается, что β_2 -гликопротеин-1 является фактором, в наиболь-

шей мере определяющим патогенность АФЛАТ: к клиническим (тромботическим) последствиям может приводить реакция антител (так называемые «аутоиммунные» антитела) с β_2 -гликопротеином-1 или комплексом « β_2 -гликопротеин-1 + фосфолипид». В связи с тем, что последние научные исследования в области иммунологии доказали факт генетической предрасположенности к развитию аутоиммунных нарушений, АФС, в патогенезе которого играют роль нарушения иммунного характера, можно отнести к категории заболеваний генетической природы [8].

Основу патогенеза развития АФС составляет персистирующая активация гемостатической системы, обусловленная усилением тромботических процессов с одновременным ослаблением анти-тромботических процессов в организме, что неизбежно приводит к рецидиву тромбообразования. При этом АФЛАТ взаимодействуют с фосфолипидами, входящими в состав эндотелия сосудов и тромбоцитов, тем самым провоцируя активацию тромбоцитарных клеток, утрату антитромбогенных свойств сосудистого эндотелия и нарушение фибринолитических процессов [13]. Согласно патогенетической теории [14] признаки АФС возникают в результате непосредственного усиления процессов гиперкоагуляции под воздействием циркулирующих АФЛАТ («первый удар») с последующим воздействием локальных триггерных механизмов – факторов индуцирования тромбообразования («второй удар»).

В зависимости от метода определения, АФЛАТ условно подразделяются на три группы: выявляемые с помощью иммуноферментных методов с использованием кардиолипина, реже других фосфолипидов; антитела, обнаруживаемые с помощью функциональных тестов (волчаночный антикоагулянт); антитела, которые не диагностируются с помощью стандартных методов (антитела к протеинам С, S, тромбомодулину, гепарансульфату, эндотелию и др.). Клиническое значение АФЛАТ зависит от того, связано ли их наличие в сыворотке крови с развитием характерной симптоматики. Так, проявления АФС наблюдаются только у 30% больных с положительным волчаночным антикоагулянтом и у 30–50 % больных, имеющих умеренный или высокий уровень антител к кардиолипидам. Заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте, при этом АФС может быть диагностирован у детей и даже у новорожденных. Как и другие аутоиммунные ревматические заболевания, данный симптомокомплекс чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1) [9].

Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор неизвестна. Поскольку синтез АФ-

ЛАТ возможен и в норме, низкий уровень антител нередко встречается в крови здоровых людей. По различным данным, частота выявления антител к кардиолипидам в популяции варьирует от 0 до 14 %, в среднем же она составляет 2–4 %, при этом высокие титры обнаруживаются достаточно редко (примерно у 0,2 % доноров). Несколько чаще АФЛАТ выявляются у лиц пожилого возраста, при этом клиническое значение АФЛАТ у «здоровых» лиц (т. е. не имеющих явных симптомов заболевания) не вполне ясно. Часто при повторных анализах уровень повышенных в предшествующих определениях антител нормализуется [11].

Принципиально клинические и лабораторные проявления АФС можно представить как результат взаимодействия АФЛАТ с антигенами, исходя из закономерностей распределения отрицательно заряженных фосфолипидов в организме. Местами их наибольшего содержания являются мембраны тромбоцитов и эндотелиоцитов, фосфолипиды протромбинактивирующего комплекса и β_2 -гликопротеин-1, клетки нервной ткани. Соответственно основные патогенетические нарушения при АФС касаются изменений количества (тромбоцитопения) и функциональной активности тромбоцитов (увеличение продукции тромбосана А2 и агрегационной способности), свойств эндотелиальных клеток (снижение синтеза простаглицина, увеличение продукции факторов активации и агрегации тромбоцитов, эндотелина-1, снижение активности антитромбогенного белка тромбомодулина, угнетение выработки фибринолитических факторов), функции ответственных за гемостаз гуморальных агентов (снижение активации белка С и уровня белка S, угнетение активности β_2 -гликопротеина-1, гепарина и образования комплекса антитромбин III-гепарин, подавление коагуляции на уровне протромбинактивирующего комплекса), структурно-функциональных расстройств со стороны нервной ткани (прямое повреждающее действие на нейрональные и глиальные клетки). Перечисленные нарушения реализуются клинически в виде основного симптомокомплекса АФС: рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы, привычное невынашивание беременности, сетчатое ливедо кожи, поражение центральной нервной системы (ЦНС), тромбоцитопения [8].

Наиболее тяжелыми и одновременно самыми часто встречающимися клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома являются сосудистые тромбозы различной локализации, проявления которых могут быть самыми различными в зависимости от распространенности патологического процесса и калибра пораженного сосуда. В международной хирургической практике существу-

ет мнение, что при АФС развиваются множественные васкулопатии невоспалительной природы, сопровождающиеся окклюзией просвета сосуда [12].

Дебют тромботических проявлений АФС, как правило, наблюдается при поражении глубоких дистальных вен нижних конечностей, но в некоторых случаях могут наблюдаться и признаки поражения артериального русла (потеря всех видов чувствительности, похолодание кожных покровов, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки). При поражении структур ЦНС, обусловленных ишемическими нарушениями, наблюдаются неврологические проявления разной степени – от транзиторной ишемической атаки до развития стойких психоневрологических симптомов ишемического инсульта; при этом тромбоз внутримозговых артерий – самая частая локализация артериального тромбоза при АФС. Полагают, что у женщин моложе 50 лет частота инсультов, ассоциирующихся с АФЛАТ, достигает 40 % [16].

Венозный тромбоз является основным проявлением АФС и встречается в 2 раза чаще, чем артериальный. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но могут встречаться и в печеночных, аксиллярных, подключичных, почечных, поверхностных и других. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда вызывающие развитие вторичной легочной гипертензии. Установлено, что АФС – вторая по частоте причина развития синдрома Бадда-Киари [17].

С точки зрения дифференциальной диагностики, наличие тромботических осложнений нельзя связывать только с АФС. В целом в популяции только у 10% больных с венозными тромбозами обнаруживаются АФЛАТ [14]. Известно, что рецидивирующие тромбозы (главным образом венозные) могут быть обусловлены наследственным дефицитом протеинов С, S и антитромбина III. По данным эпидемиологических исследований, у 12,9 % пациентов (из 2132 обследованных) с венозными тромбозами имелись различные наследственные дефекты естественных антикоагулянтов (в первую очередь протеина S) и только у 4,1 % были обнаружены АФЛАТ [15]. Хорошо известно о связи рецидивирующих тромбозов с наличием мутаций Leiden в гене V-фактора свертывания крови и в гене протромбина [6, 18].

Нередко в развитии тромботических осложнений у одного и того же пациента могут играть роль несколько факторов. Например, у больных с наследственными тромбофилиями в половине случаев тромботические осложнения ассоциируются с такими факторами риска, как ожирение, хирургиче-

ские вмешательства, длительная иммобилизация, беременность или прием оральных контрацептивов [3, 21]. Вместе с тем необходимо отметить, что патогенетическая роль АФЛАТ в тромбообразовании во многом не ясна. В частности непонятно, какие именно события служат толчком к образованию тромба, ведь само по себе наличие АФЛАТ не может индуцировать клинически значимые нарушения гемостаза.

Считают, что АФЛАТ создают лишь гиперкоагуляционный фон, а формирование тромба происходит под влиянием других разрешающих прокоагуляционных факторов (ожирения, курения, беременности и т.д.) [10, 19]. При этом очень важно разобраться, какие именно генетические маркеры тромбофилий имеются у конкретно взятого больного с тромбозами, т.к. это отражает подверженность предполагаемому фактору риска в течение всей жизни пациента лучше, чем соответствующие биохимические маркеры, значения которых могут изменяться со временем.

Несмотря на то, что в настоящее время благодаря многочисленным популяционным исследованиям показан мультифакторный характер тромбофилических состояний, можно выделить 3 группы генетических нарушений, которые определяют развитие тромбозов и включены Международным обществом по тромбозу и гемостазу в панель скрининговых тестов на наследственную тромбофилию – это дефицит естественных антикоагулянтов (протеин С, протеин S, антитромбин III), нарушения в генах, кодирующих факторы свертывания крови (в первую очередь фактор V и протромбин) и ферменты фолатного цикла, участвующие в процессах реметилирования и транссульфирования гомоцистеина (MTR, MTRR, MTHFR) [2, 7]. Но на практике для постановки правильного диагноза конкретной нозологической формы тромбофилии очень часто приходится исследовать и другие факторы гемостаза.

Повышенный риск венозного тромбоземболизма, связанного с наличием у больного дефектного аллеля соответствующего гена, доказан для наследственного дефицита антитромбина III, протеина С, протеина S и фактора V, что в сумме является причиной более 50 % случаев наследственных тромбофилий. Наследственные дефициты этих протеинов выявляют не только у лиц с тромбофилией, т.к. они могут протекать и без клинических проявлений. Эти факты позволяют предполагать, что дефицит лишь по одному протеину не всегда является достаточным условием развития тромбофилии и для формирования соответствующего фенотипа необходимо участие других факторов [20]. Сочетание дефектов перечисленных факто-

ров является нередким, и обычно такой компаунд характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями тромбофилических состояний, чем одиночные дефекты. При этом также имеет значение титры АФЛАТ в крови.

Согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза [4] лабораторными критериями постановки диагноза АФС являются: 1) наличие антител к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 недель, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода; 2) антитела к β 2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 недель, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода; 3) волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель.

Для иллюстрации вышеизложенного приводим клинический пример. Нами обследован пациент П., 1987 г.р., наблюдавшийся в отделении острой патологии сосудов ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» в связи с перенесенным неспровоцированным тромбозом глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Больному была проведена тромболитическая терапия по поводу ТЭЛА с последующей антикоагулянтной терапией. Для выяснения патогенетической причины развития тромбозов пациенту проведено комплексное обследование на наличие лабораторных маркеров тромбофилических состояний.

При биохимическом обследовании была найдена умеренная гипергомоцистеинемия – 16,01 мкмоль/л (при возрастной норме до 15 мкмоль/л) и 3 лабораторных маркера АФС: положительный скрининговый (126,2 сек при норме 31,0–44,0) и подтверждающий (48,2 сек при норме 30,0–38,0) тесты на волчаночные антитела (индекс LA-auto 2,618 при норме от 0,8 до 1,2), титры анти-

тел IgG к кардиолипину и β 2-гликопротеину I – более 160 Ед/мл (при норме до 20,0). Для уточнения формы тромбофилии проведено молекулярное обследование методом ПЦР, по результатам которого обнаружено гетерозиготное носительство мутаций в генах F VII (VII фактор свертывания крови), серпине 1 (PAI-1), ITGB3- β -интегрине, а также гомозиготное носительство мутации A66G в гене MTRR (метионин-синтазы редуктазы) фолатного цикла.

Для подтверждения диагноза АФС через 12 недель больному повторно проведено биохимическое обследование, по результатам которого установлена нормализация уровня гомоцистеина до 14,77 мкмоль/л. Однако высокий титр АФЛАТ сохраняется: скрининговый (112,4 сек при норме 31,0–44,0) и подтверждающий (42,5 сек при норме 30,0–38,0) тесты на волчаночные антитела (индекс LA-auto 2.645 при норме от 0,8 до 1,2), титры антител IgG к кардиолипину и β 2-гликопротеину I – более 160 Ед/мл (при норме до 20,0).

В описанном клиническом наблюдении наличие генетического фона у пациента мужского пола – гетерозиготного носительства мутаций в генах, отвечающих за свертывание крови (F VII, PAI-1 и ITGB3- β -интегрин), а также гомозиготного носительства мутации в гене MTRR, ассоциированной с нарушением метилирования гомоцистеина, повышенный синтез АФЛАТ привели к развитию гиперкоагуляционного синдрома, и процессам тромбообразования в молодом возрасте. Своевременная постановка диагноза и индивидуально разработанная патогенетическая терапия позволили избежать опасных для жизни осложнений АФС, а также улучшить качество жизни пациента.

Заключение. АФС является моделью аутоиммунного тромбоза, возникающего на фоне определенного первичного нарушения. Все больные молодого возраста с неспровоцированным тромбозом глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА подлежат обследованию на АФС и наследственные тромбофилии.

Литература

1. Баркаган З. С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий / З. С. Баркаган // Проблемы гематологии. – 1996. – Т. 3. – С. 5–15.
2. Гречанина Е. Я. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот – как один из факторов тромбгеморрагических и онкологических нарушений / Е. Я. Гречанина, В. В. Мясоедов // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2006. – № 21. – С. 6–25.
3. Клюквина Н. Г. Антифосфолипидный синдром : клинические аспекты / Н. Г. Клюквина // Медицина невідкладних станів. – 2007. – № 1 (8). – С. 17–21.
4. Решетняк Т. М. Рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома / Т. М. Решетняк. – Москва, 2013. – 19 с.
5. Решетняк Т. М. Поражение сердца при антифосфолипидном синдроме: состояние проблемы на рубеже XXI века / Т. М. Решетняк, Н. В. Середавкина, Е. Л. Насонов // Медицина невідкладних станів. – 2010. – № 1 (26). – Доступно : <http://www.mif-ua.com/archive/article/12716>.

6. Сироткина О. В. Молекулярные основы развития тромбозов и подбора антитромботических препаратов / О. В. Сироткина // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5. – С. 29–34.
7. Шейнина А. М. Генетические факторы риска развития венозных тромбозов в молодом возрасте / А. М. Шейнина, О. В. Сироткина, С. Н. Пчелина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 42–46.
8. Яременко О. Б. Антифосфолипидный синдром / О. Б. Яременко // Здоров'я України. – VII 2007. – № 12 (1). – С. 78–80.
9. Barbhaiya M. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? / M. Barbhaiya, D. Erkan // Curr. Rheumatol. Rep. – 2011. – Vol. 13. – P. 59.
10. Erkan D. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations / D. Erkan, E. Leibowitz, J. Berman, M. D. Lockshin // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 843–849.
11. Erkan D. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome / D. Erkan, Y. Yazici, M. G. Peterson, L. Sammaritano // Rheumatology (Oxford). – 2002. – Vol. 41. – P. 924–929.
12. Erkan D. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals / D. Erkan, M. J. Harrison, R. Levy [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 2382.
13. Finazzi G. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian registry / G. Finazzi, V. Brancaccio, M. Moia [et al.] // Ann. J. Med. – 1996. – Vol. 100. – P. 530.
14. Gromnica-Ihle E. Antiphospholipid syndrome / E. Gromnica-Ihle, M. Schossler // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2000. – Vol. 123. – P. 67.
15. Mateo J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia / J. Mateo, A. Oliver, M. Borell [et al.] // Thromb Haemost. – 1997. – Vol. 77. – P. 444.
16. Munts A. G. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia / A. G. Munts, P. J. vanGenderen, D. W. Dippel [et al.] // J. Neurol. – 1998. – Vol. 245. – P. 21.
17. Pelletier S. Antiphospholipid syndrome as the second cause of nontumor Budd-Chiary syndrome / S. Pelletier, B. Landi, J. C. Piette [et al.] // J. Hepat. – 1994. – Vol. 2. – P. 76–80.
18. Price D. T. Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease. A clinical perspective / D. T. Price, P. M. Ridker, Y. Factor // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 127. – P. 895.
19. Tektonidou M. G. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies / M. G. Tektonidou, K. Laskari, D. B. Panagiotakos, H. M. Moutsopoulos // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61. – P. 29.
20. Vasylyev D. V. Personalized treatment selection in a patient with symptomatic hereditary thrombophilia and hyperhomocysteinemia / D. V. Vasylyev, O. V. Vasylieva // «International Scientific Bridge East–West: Contemporary Trends of Science and Practice» (02.03.2015, the United Kingdom, London), 2015. – P. 14–16.
21. Win K. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome / K. Win, G. M. Rodgers // Am. J. Hematol. – 2014. – Vol. 89. – P. 1017.

References

1. Barkagan ZS. Kliniko-patogeneticheskiye varianty, nomenklatura i osnovy diagnostiki gematogennykh trombofiliiy. Problemy gematologii. 1996;3:5–15.
2. Grechanina EYa, Myasoyedov VV. Narusheniye obmena serosoderzhashchikh aminokislot – kak odin iz faktorov trombogemorragicheskikh i onkologicheskikh narusheniy. Ul'trazvukova perinatal'na diagnostika. 2006;21:6–25.
3. Klyukvina NG. Antifosfolipidnyy sindrom : klinicheskiye aspekty. Meditsina nevidkladnikh staniv. 2007;1(8):17–21.
4. Reshetnyak TM. Rekomendatsii po lecheniyu antifosfolipidnogo sindroma. Moskva; 2013. 19 s.
5. Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Nasonov EL. Porazheniye serdtsa pri antifosfolipidnom sindrome: sostoyaniye problemy na rubezhe XXI veka. Meditsina nevidkladnikh staniv. 2010;1(26). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12716>.
6. Sirotkina OV. Molekulyarnyye osnovy razvitiya trombozov i podbora antitromboticheskikh preparatov. Meditsinskaya genetika. 2006;5:29–34.
7. Sheynina AM, Sirotkina OV, Pchelina SN, Vavilova TV, Papayan KA, Papayan LP, Shvarts EI. Geneticheskiye faktory riska razvitiya venoznykh trombozov v molodom vozraste. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2005;4(2):42–6.
8. Yaremenko OB. Antifosfolipidnyy sindrom. Zdorov'ya Ukraini. VII 2007;12(1):78–80.
9. Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? Curr Rheumatol Rep. 2011;13:59.
10. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. J Rheumatol. 2002;29:843–9.

11. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:924–9.
12. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:2382.
13. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian registry. *Ann J Med*. 1996;100: 530.
14. Gromnica-Ihle E, Schossler M. Antiphospholipid syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123: 67.
15. Mateo J, Oliver A, Borell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia. *Thromb Haemost*. 1997;77: 444.
16. Munts AG, vanGenderen PJ, Dippel DW, et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. *J Neurol*. 1998;245:21.
17. Pelletier S, Landi B, Piette JC, et al. Antiphospholipid syndrome as the second cause of nontumor Budd-Chiari syndrome. *J Hepat*. 1994;2:76–80.
18. Price DT, Ridker PM, Factor Y. Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease. A clinical perspective. *Ann Intern Med*. 1997;127:895.
19. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:29.
20. Vasylyev DV, Vasylieva OV. Personalized treatment selection in a patient with symptomatic hereditary thrombophilia and hyperhomocysteinemia. «International Scientific Bridge East–West: Contemporary Trends of Science and Practice» (02.03.2015, the United Kingdom, London), 14–6.
21. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*. 2014; 89:1017.

УДК 612.017.1:616.13/.14-005.6-078:57.088.7

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ: КЛІНІКА І ГЕНЕТИКА ТРОМБОТИЧНИХ ПРОЯВІВ

Васильєв Д. В., Чернобай Л. В., Васильєва О. В.

Резюме. У статті розглянуто патогенетичні механізми розвитку антифосфоліпідного синдрому (АФС). Проаналізовано сучасні дані літератури, згідно з якими наявність антифосфоліпідних антитіл є гіперкоагуляційним фоном, а формування тромбів відбувається під впливом інших провокуючих прокоагуляційних факторів. Наведено власне клінічне спостереження пацієнта молодого віку, у якого на фоні гетерозиготного носійства мутацій в генах, що відповідають за згортання крові (F VII, PAI-1 і ITGB3- β -інтегрін), а також гомозиготного носійства мутації в гені MTRR, асоційованої з порушенням метилювання гомоцистеїну, розвинувся АФС, який призвів до процесів тромбоутворення.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром; тромбофілії; клінічні прояви; лабораторні маркери.

UDC 612.017.1:616.13/.14-005.6-078:57.088.7

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: CLINICAL FEATURES AND GENETICS OF THROMBOTIC MANIFESTATIONS

Vasylyev D. V., Chernobay L. V., Vasylieva O. V.

Abstract. Pathogenetic mechanisms of the development of antiphospholipid syndrome (APS) are presented in the article, which is the basis for the development of clinical manifestations and laboratory markers of APS. The modern literature data are analyzed, according to which the presence of antiphospholipid antibodies is a hypercoagulable background, and the formation of thrombi occurs under the influence of other allowing procoagulation factors.

The basis of the pathogenesis of APS development is the permanent activation of the hemostatic system, caused by the intensification of thrombotic processes with simultaneous weakening of antithrombotic processes in the body, which inevitably leads to a relapse of thrombogenesis. Herewith, antiphospholipid antibodies (APL-antibodies) interacts with phospholipids forming the vascular and thrombocytes' endothelium, thereby provoking activation of thrombocytic cells, loss of antithrombogenic properties of the vascular endothelium and violation of fibrinolytic processes.

Depending on the method of detection, APL-antibodies are conventionally divided into three groups: detectable with the help of immunoenzymatic methods using cardiolipin, less often than other phospholipids; antibodies detected by functional tests (lupus anticoagulant); antibodies that are not diagnosed by standard methods

(antibodies to proteins C, S, thrombomodulin, heparin sulfate, endothelium, etc.). The clinical significance of APL-antibodies depends on whether their presence in blood serum is associated with the development of characteristic symptoms.

Thus, APS manifestations are observed only in 30% of patients with positive lupus anticoagulant and in 30–50% of patients who have a moderate or high level of antibodies to cardiolipins. The disease develops mainly at young age, meanwhile APS can be diagnosed in children and even in newborns. Like other autoimmune rheumatic diseases, this complex of symptoms is more common for women than for men (5: 1 ratio).

The classification of the main types of hereditary thrombophilia is given, which is the primary disorder, against the background of which an autoimmune thrombosis APS develops: a deficiency of natural anticoagulants (protein C, protein S, antithrombin III), disorders in genes encoding blood coagulation factors (primarily factor V and prothrombin) and the enzymes of folate cycle participating in the processes of homocysteine remethylation and transsulfuration (MTR, MTRR, MTHFR). But in practice, to determine the correct diagnosis of a specific nosological form of thrombophilia, it is often necessary to investigate other factors of hemostasis.

A clinical observation of a young age patient is given. Heterozygous carriage of mutations in the genes is responsible for blood coagulation (F VII, PAI-1 and ITGB3- β -integrin), as well as homozygous carriage of a mutation in the MTRR gene associated with a violation of homocysteine methylation, APS was developed, which led to the processes of thrombosis. Timely diagnosis and individually developed pathogenetic therapy allows avoiding life-threatening complications of APS and improving the patients' quality of life. A conclusion about the need for APS and hereditary thrombophilias' examination to all patients of young age with unprovoked thrombosis of deep veins of lower extremities and pulmonary embolism was made.

Keywords: antiphospholipid syndrome; thrombophilia; clinical manifestations; laboratory markers.

Стаття надійшла 09.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування