



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Том 77

10.2005

18. Dennis M. S., Burn J. P. S., Sandercock P. A. G. et al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24: 796—800.
19. Ostbye T., Steenhuis R., Wolfson C. et al. Predictors of five-year mortality in older Canadians: the Canadian Study Health and Aging. *J. Geriatr. Soc.* 1999; 47: 1249—1254.
20. Rastenyte D. Stroke mortality trends in the Kaunas population during the last three decades, 1971 to 1997. *Medicina* 1999; 35: 374—381.
21. Asplund K., Bonita R., Kuulasmaa K. et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke* 1995; 26: 355—360.
22. McGovern P. G., Pankow J. S., Burke G. L. et al. Trends in survival of hospitalized stroke patients between 1970 and 1985. The Minnesota Heart Survey. *Stroke* 1993; 24: 1640—1648.
23. Stegmayr B., Asplund K., Wester P. O. Trends in incidence, case-fatality rate, and severity of stroke in Northern Sweden, 1985—1991. *Stroke* 1994; 25: 1738—1745.
24. Wolf P. A., D'Agostino R. B., O'Neal M. A. et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992; 23: 1551—1555.
25. Higgins M., Thom T. Trends in stroke risk factors in the United States. *Ann. Epidemiol.* 1993; 3: 550—554.
26. Whisnant J. P. The decline of stroke. *Stroke* 1984; 15: 160—168.
27. Bonita R., Beaglehole R. Increased treatment of hypertension does not explain the decline in stroke mortality in the United States, 1970—1980. *Hypertension* 1989; 13: 169—173.
28. Klag M. J., Whelton P. K., Seidler A. J. Decline in US stroke mortality. Demographic trends and antihypertensive treatment. *Stroke* 1989; 20: 14—21.
29. Langhorne P., Williams B. O., Gilchrist W. et al. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395—397.
30. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet Therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. Br. Med. J.* 1994; 308: 81—106.
31. Koudstaal P. J. Anticoagulant treatment in stroke prevention. *Rev. Neurol.* 1999; 155: 694—696.
32. Shahar E., Blackburn H. Improved survival of stroke patients during the 1980s: the Minnesota Stroke Survey. *Stroke* 1995; 26: 1—6.

Поступила 27.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.831-005.4-06:616.151.511]-092

Л. А. Калашикова, Л. А. Добрынина, Н. Л. Патрушева, Т. Ф. Коваленко, Л. И. Патрушев,
Е. Н. Александрова, А. Л. Берковский, Е. В. Сергеева, Е. Л. Насонов

МУТАЦИИ ГЕНОВ, СОЧЕТАЮЩИЕСЯ С ТРОМБОЗАМИ, ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

НИИ неврологии РАМН, Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Гематологический научный центр РАМН, НИИ ревматологии РАМН, Москва

Цель исследования. Изучение мутаций G1691A в гене фактора V свертывания крови (Лейденская мутация), G20210A в гене протромбина и C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (МТГФР) при ишемическом инсульте у больных с первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС).

Материалы и методы. Обследовали 44 больных (38 женщин, 6 мужчин, средний возраст $41,6 \pm 11,6$ года) с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения (НМК) при ПАФС. Мутации обнаруживали стандартным методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Гетерозиготная Лейденская мутация выявлена у 11% больных, гетерозиготная мутация в гене протромбина — у 9%, гетерозиготная или гомозиготная мутация в гене МТГФР — у 50 и 9% соответственно. Выраженность цереброваскулярных нарушений и частота клинических проявлений, связанных с системными артериальными и венозными тромбозами, существенно не различалась у больных с мутациями и без них. У больных с гетерозиготной мутацией в гене протромбина, Лейденской мутацией или гомозиготной мутацией в гене МТГФР реже развивались повторные НМК (8% против 44%, $p < 0,02$).

Заключение. Предполагается, что при ПАФС исследованные мутации не играют существенной роли в развитии артериальных и венозных тромбозов, как церебральных, так и системных. Основное патогенетическое значение принадлежит антифосфолипидным антителам (аФЛ). Возможно, что в некоторых случаях исследованные мутации могут препятствовать реализации тромбогенного действия аФЛ, что могло бы объяснить более редкое развитие повторных НМК у больных с мутациями.

Ключевые слова: Лейденская мутация, мутация G20210A в гене протромбина, мутация C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, антифосфолипидный синдром, цереброваскулярные нарушения, ишемический инсульт

L. A. Kalashnikova, L. A. Dobrynina, N. L. Patrusheva, T. F. Kovalenko, L. I. Patrushev,
E. N. Aleksandrova, A. L. Berkovsky, E. V. Sergeeva, E. L. Nasonov

MUTATIONS OF GENES ASSOCIATED WITH THROMBOSES IN ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Aim. To study factor V Leiden, prothrombin (G1691A), 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR, C677T) mutations in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and cerebrovascular disease (CVD).

Material and methods. We studied 44 patients (38 female, 6 male, mean age 41.6 ± 11.6 years) with PAPS and CVD. Detection of mutations was carried out using polymerase chain reaction.

Results. Heterozygous factor V Leiden mutation was found in 11% patients, heterozygous prothrombin mutation — in 9%, heterozygous and homozygous MTHFR mutation — in 50% and 9%, respectively. The severity of CVD, frequency of clinical manifestations related to non-cerebral arterial and venous thrombosis did not differ between the patients with and without mutations or there was a tendency to less frequent occurrence of these manifestations in patients with mutations. Patients with heterozygous factor V Leiden mutation, heterozygous prothrombin mutation or homozygous MTHFR mutation less frequently developed recurrent ischemic stroke than patients without these mutations (8% versus 44%, $p < 0.02$).

Conclusion. It is suggested that mutations studied do not play a significant role in development of cerebral and systemic thrombosis in patients with PAPS. The leading role belongs to antiphospholipid antibodies (aPL). Sometimes these mutations may protect from thrombogenic aPL action. This could underlie less frequent development of recurrent ischemic stroke in patients with mutation.

Key words: factor V Leiden mutation, prothrombin mutation (G20210A), methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) mutation, antiphospholipid syndrome, cerebrovascular disease, ischemic stroke

Сочетание выработки антител к фосфолипидам (аФЛ) с венозными и артериальными тромбозами различной локализации, невынашиванием беременности (чаще всего вследствие тромбоза артерий плаценты), тромбоцитопенией и некоторыми другими клиническими проявлениями обозначается термином "антифосфолипидный синдром" (АФС) [1, 2]. АФС считается первичным (ПАФС), когда указанные проявления возникают у больных, не имеющих диффузных заболеваний соединительной ткани и других известных аутоиммунных болезней [3, 4].

Артериальные тромбозы при ПАФС чаще всего развиваются в артериях головного мозга и приводят к возникновению ишемических инсультов [5]. Причиной тромбозов является взаимодействие аФЛ с мембранами эндотелия и тромбоцитов, а также со связанными с фосфолипидами белками коагуляционного каскада, что снижает антикоагулянтные свойства эндотелия, нарушает функцию естественных антикоагулянтных белков плазмы, повышает агрегацию тромбоцитов и как следствие вызывает гиперкоагуляцию [6, 7].

Хотя выработка аФЛ является приобретенным, а не врожденным состоянием, известны и семейные случаи заболевания. Кроме того, установлена ассоциация АФС с определенными генами основного комплекса гистосовместимости, что указывает на значение наследственной предрасположенности к развитию АФС [8—10]. Мутации в генах, ответственных за развитие семейных случаев ПАФС с неврологическими проявлениями, не установлены [11]. Вместе с тем известно, что приобретенные коагулопатии, связанные с выработкой аФЛ, иногда сочетаются с мутациями в генах фактора V свертывания крови (G1691A, FV Leiden, Лейденская мутация), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) (C677T) [12—16].

Мутация FV Leiden в гене фактора V свертывания крови затрудняет его инактивацию активированным белком C, что создает прокоагулянтное состояние [17, 18]. Мутация G20210A в гене протромбина приводит к увеличению его уровня в крови, что также предрасполагает к повышенному свертыванию [19]. МТГФР — фермент, вовлеченный в обмен гомоцистеина. Гомозиготная мутация C677T в гене МТГФР может приводить к повышению уровня гомоцистеина в крови. В свою очередь гипергомоцистеинемия оказывает повреждающее действие на эндотелий, снижает его антикоагулянтные свой-

ства, нарушает фибринолиз, повышает агрегацию тромбоцитов, что в целом предрасполагает к тромбозам [20]. У больных молодого возраста, перенесших ишемический инсульт, гетерозиготные мутации FV Leiden и G20210A в гене протромбина встречаются в 3—8 и 2—7,6% случаев соответственно. Гетерозиготная мутация C677T в гене МТГФР обнаруживается чаще — в 37—60%. Частота выявления этих мутаций среди больных с ишемическим инсультом существенно не отличается от их распространенности в популяции, на основании чего предполагается, что они не повышают риска развития ишемического инсульта [21—23]. Значение указанных мутаций в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) при ПАФС не изучено.

Цель работы — определить частоту выявления и клиническое значение мутаций FV Leiden, G20210A в гене протромбина и C677T в гене МТГФР у больных с ишемическими НМК, развившимися на фоне ПАФС.

Материалы и методы

Обследовали 44 больных (38 женщин, 6 мужчин, средний возраст $41,6 \pm 11,6$ года) с ишемическими НМК при ПАФС. Мутации определяли стандартным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по изменению сайтов рестрикции для рестриктаз MnlI (FV Leiden), TaqI (G20210A в гене протромбина) и HinfI (C677T в гене МТГФР) и в сложных случаях подтверждали аллель-специфической ПЦР [24].

У всех больных изучали аФЛ двух основных видов: антитела к кардиолипину (аКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА). аКЛ IgG и IgM изотипов определяли иммуноферментным методом. Концентрацию аКЛ IgG и IgM изотипов выражали в международных стандартных единицах GPL и MPL соответственно. Уровни выше 23 GPL и выше 26 MPL считали положительными [25]. ВА определяли по увеличению времени свертывания крови в зависимых от фосфолипидов коагуляционных тестах с подтверждением в тестах смешивания с плазмой донора [26].

Больных разделили на 2 группы: 1-я — 20 человек с достоверным ПАФС (согласно международным критериям [27]); 2-я — 24 пациента с вероятным ПАФС, который характеризовался типичными клиническими проявлениями при нормальном или низко позитивном уровне аФЛ (аКЛ, ВА).

Результаты

Результаты изучения мутаций представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлена сравнительная клиническая характеристика больных, имевших мутации, и больных без мутаций. Возраст, в котором дебютировали цереброваскулярные нарушения (ЦВН), их выраженность, оцененная по частоте возникнове-

Таблица 1
Результаты (в %) определения мутаций FV Leiden, G20210A в гене протромбина и С677Т в гене МТГФР

Мутации	ПАФС		
	вся группа (n = 44)	достоверный (n = 20)	вероятный (n = 24)
FV Leiden:			
гомозиготная	0	0	0
гетерозиготная	11	15	8
G20210A в гене протромбина:			
гомозиготная	0	0	0
гетерозиготная	9	10	8
С677Т в гене МТГФР:			
гомозиготная	9	5	13
гетерозиготная	50	55	46
С677Т в гене МТГФР + гетерозиготная G20210A	7	10	4
С677Т в гене МТГФР + гетерозиготная FV Leiden	9	10	8

Таблица 2
Сравнительная клиническая характеристика больных, имеющих и не имеющих мутации

Показатель	% больных	
	есть мутация (n = 28)	нет мутации (n = 16)
Возраст начала ЦВН, годы	33,3 ± 9,57	35,3 ± 13,9
НМК	79	94
Повторные НМК	29	44
ПНМК	61	75
Церебральные венозные тромбозы	79	6
Периферические венозные тромбозы	29	25
Невынашивание беременности	68	82
ИБС	25	38

Примечание. Различия недостоверны во всех случаях.

ния повторных инсультов и преходящих НМК (ПНМК), а также частота возникновения церебральных и периферических венозных тромбозов, ИБС, невынашивания беременности существенно не различались в этих двух группах или имели тенденцию к большей частоте у больных без мутаций.

Учитывая высокую распространенность в популяции гетерозиготной мутации С677Т в гене МТГФР и ее малую клиническую значимость, проведено сравнение клинических проявлений, обусловленных тромбозами, у 13 больных с гомозиготной мутацией С677Т и/или гетерозиготными мутациями в гене протромбина либо фактора V свертывания крови и у 16 больных без этих мутаций (табл. 3). У больных, не имевших мутаций, чаще (44%) происходили повторные НМК, чем у больных с гомозиготной мутацией С677Т в гене МТГФР и/или гетерозиготной мутацией в гене протромбина или FV Leiden (8%). Различия статистически достоверны ($p < 0,02$).

Обсуждение

Мутации FV Leiden, G20210A в гене протромбина и С677Т в гене МТГФР, ассоциирующиеся с протромботическим состоянием, выявляются не-

сколько чаще у больных с ишемическими НМК при ПАФС, чем в общей популяции. Так, гетерозиготные мутации FV Leiden, G20210A в гене протромбина, а также гетерозиготная и гомозиготная мутации С677Т в гене МТГФР были обнаружены нами у 11, 9, 50 и 9% больных соответственно. В общей европейской популяции мутация FV Leiden встречается в 2–7% случаев, G20210A в гене протромбина — в 1–6%, С677Т в гене МТГФР — в 17–44% [8, 19, 21, 22, 28]. Наличие указанных мутаций при ПАФС, как показало наше исследование, не приводит к более раннему развитию НМК и не повышает частоту церебральных и системных артериальных тромбозов. Так, возраст больных в дебюте церебральной ишемии, частота повторных НМК, ПНМК, ИБС, невынашивания беременности существенно не различались у больных с мутациями и без них либо имелась тенденция к более частому их развитию у пациентов без мутаций. Аналогичную закономерность при АФС отмечали и другие исследователи. Так, N. Chorga и соавт. [12] не обнаружили ассоциации мутаций FV Leiden и G20210A в гене протромбина с повышенным риском развития артериальных тромбозов у 157 пациентов с аФЛ. R. Fijnheer и соавт. [29] также не отметили ассоциации мутации FV Leiden с артериальными тромбозами при СКВ, осложненной вторичным АФС. R. Vesnier и соавт. [30] при обследовании 53 пациентов с синдромом Снеддона, клинические и иммунологические проявления которого во многих случаях идентичны таковым при ПАФС, не выявили клинических различий между больными с мутацией FV Leiden и без нее. Более того, наличие мутаций FV Leiden, G20210A или гомозиготной мутации С677Т в гене МТГФР сопровождалось у наблюдавшихся нами больных более редкими повторными НМК (8%), чем у больных, у которых данные мутации не обнаружены (44%).

Полученные данные указывают на то, что при ПАФС основное патогенетическое значение в развитии артериальных тромбозов, включая церебральные, имеют аФЛ, а не сопутствующие мутации, ассоциирующиеся с наследственными тромбофилиями. Нельзя исключить, что изученные му-

Таблица 3
Сравнительная клиническая характеристика больных, имеющих гомозиготную мутацию С677Т в гене МТГФР, гетерозиготные мутации G20210A в гене протромбина, FV Leiden и больных, не имеющих этих мутаций

Показатель	% больных		p
	есть мутация (n = 13)	нет мутации (n = 16)	
Возраст начала ЦВН, годы	32,9 ± 7,8	35,3 ± 13,9	нд
НМК	92	94	нд
Повторные НМК	8	44	<0,02
ПНМК	62	75	нд
Церебральные венозные тромбозы	0	6	нд
Периферические венозные тромбозы	23	25	нд
Невынашивание беременности	90	82	нд
ИБС	46	38	нд

Примечание. нд — различия недостоверны.

тации каким-то образом препятствуют реализации тромбогенного действия аФЛ, что могло бы объяснить меньшую частоту развития повторных НМК в этих случаях. В этой связи интересно отметить, что фактор V свертывания крови является одним из кофакторных белков, с которыми взаимодействуют аФЛ [7]. Возможно, структурные изменения этого белка вследствие мутации FV Leiden затрудняют его взаимодействие с аФЛ. Данное предположение допустимо при условии, что взаимодействие аФЛ с фактором V свертывания крови вызывает его большую устойчивость по отношению к активированному белку C, чем мутация FV Leiden, что можно экспериментально проверить биохимическими методами. Аналогичное предположение о том, что мутации, в частности в гене протромбина, "защищают" больных с аФЛ от развития тромбозов, было высказано ранее [12]. Кроме того, отмеченная нами сходная частота мутаций при достоверном и вероятном ПАФС свидетельствует о том, что развитие тромбозов в последнем случае не определяется сопутствующими мутациями.

Наличие мутаций не повышало и частоту венозных тромбозов у наблюдаемых нами больных с ПАФС. Данные литературы в отношении этого неоднозначны. Одни авторы отмечают увеличение риска развития системных и церебральных венозных тромбозов при АФС с FV Leiden [29, 32, 33], другие не находят этого [15]. Т. М. Решетняк и соавт. указывают на то, что мутация С677Т в гене МТГФР является дополнительным тромбогенным фактором при АФС [14].

У взрослых больных без аФЛ обсуждаемые мутации также не повышают риска развития артериальных тромбозов, в частности церебральных [22, 33–36] и коронарных [37]. У детей гетерозиготная мутация FV Leiden увеличивает риск возникновения ишемического инсульта почти в 5 раз, тогда как мутации в генах протромбина и МТГФР не влияют на него [38]. В отличие от артериальных тромбозов риск развития венозных тромбозов в присутствии мутаций в генах протромбина и фактора V свертывания крови (вне рамок АФС) повышен [19, 28, 31, 37, 39].

В заключение еще раз следует отметить, что, согласно результатам проведенного нами исследования, мутации FV Leiden, G20210A в гене протромбина и С677Т в гене МТГФР, имеющиеся у некоторых больных с ПАФС, не повышают риска развития церебральных и системных тромбозов, как артериальных, так и венозных. В целом тромбогенный потенциал, ассоциирующийся с этими мутациями, по-видимому, различен для артерий и вен, зависит от наличия или отсутствия аФЛ, а также от возраста пациентов. Для окончательных выводов необходимо проведение дальнейших исследований на большем контингенте больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harris E. N., Baguley E., Asherson R. A. "The antiphospholipid syndrome", definition and clinical features. Clin. Exp. Rheum. 1988; 6: A46.
2. Rand J. H. The antiphospholipid syndrome. Annu. Rev. Med. 2003; 54: 409–424.

3. Насонов Е. Л., Алекберова З. С., Калашикова Л. А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России. Клини. мед. 1998; 2: 4–11.
4. Asherson R. A. A "Primary" antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol. 1988; 15: 1742–1746.
5. Калашикова Л. А., Насонов Е. Л., Александрова Е. Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Журн. неврол. и психиатр. 1997; 6: 59–65.
6. deGroot P. G., Horbach D. A., Derksen R. Protein C and other cofactors involved in the binding of phospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. Lupus 1996; 5: 488–493.
7. Roubey R. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. Arthr. and Rheum. 1996; 39: 1444–1454.
8. Ford P., Brunet D., Lillicrap D. et al. Premature stroke in a family with lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. Stroke 1990; 21: 66–71.
9. Lousa M., Sastre J., Cancelas J. et al. Study of antiphospholipid antibodies in a patient with Sneddon's syndrome and her family. Stroke 1994; 25: 1071–1074.
10. Wilson W. A., Gharavi A. E. Genetic risk factors for aPL syndrome. Lupus 1996; 5: 398–403.
11. Hademenos G., Alberts M., Awad I. et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. Neurology 2001; 56: 997–1008.
12. Chopra N., Koren S., Greer W. L. et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. J. Rheumatol. 2002; 29: 1683–1688.
13. Решетняк Т. М., Патрушев Л. И., Стукачева Е. А. и др. Мутация Leiden, G2021A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Тер. арх. 2000; 72 (5): 34–38.
14. Решетняк Т. М., Патрушев Л. И., Тихонова Т. Ф. и др. Мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Тер. арх. 2002; 74 (5): 28–32.
15. Pablos J. L., Caliz R. A., Carreira P. E. et al. Risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and factor V Leiden mutation. J. Rheumatol. 1999; 26: 588–590.
16. Picillo U., De Lucia D., Palatiello E. et al. Association of primary antiphospholipid syndrome with inherited activated protein C resistance. J. Rheumatol. 1998; 25: 1232–1234.
17. Bertina R. M., Koeleman B. P. C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64–67.
18. Maat M. P. M., Kluit C., Jespersen J., Gram J. World distribution of factor V Leiden mutation. Lancet 1996; 347: 58.
19. Poort S. R., Rosendaal F. R., Reitsma P. H., Bertina R. M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996; 88: 3698–3703.
20. Guba S. C., Fonseca V., Fink L. M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Semin. Thromb. Haemost. 1999; 25: 291–309.
21. Madonna P., de Stefano V., Coppola A. et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. Stroke 2002; 33 (1): 51–56.
22. Lopačuk S., Bykowska K., Kwiecinski H. et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2001; 7 (4): 346–350.
23. Калашикова Л. А., Патрушев Л. И., Коваленко Т. Ф. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте и мутации в генах фактора V (мутация Лейдена), протромбина и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Журн. неврол. и психиатр. 2003; 9, прил.: Инсульт: 116.
24. Patrushev L. I., Zykova E. S., Kayushin A. L. et al. New DNA diagnostic system for detection of Factor V Leiden. Thromb. Res. 1998; 92: 251–259.
25. Александрова Е. Н., Насонов Е. Л., Ковалев В. Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. Клини. ревматол. 1995; 4: 35–39.
26. Brandt J. T., Triplett D. A., Alving B. et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. Thromb. Haemost. 1995; 74: 1185–1190.

27. 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. *Arthr. and Rheum.* 1999; 42: 1309—1311.
28. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: Clinical implications. *Semin. Thromb. Hemost.* 1998; 24: 367—379.
29. Fijnheer R., Horbach D. A., Donders R. C. Factor V Leiden, antiphospholipid antibodies and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 514—517.
30. Besnier R., Frances C., Ankri A. et al. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. *Lupus* 2003; 12 (5): 406—408.
31. Zivelin A., Gitel S., Griffin J. H. et al. Extensive venous and arterial thrombosis associated with an inhibitor to activated protein C. *Blood* 1999; 94: 895—901.
32. Deschiens M. A., Conard J., Horellou M. H. et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27: 1724—1730.
33. Montaruli B., Borchellini A., Tamponi G. et al. Factor V Arg506^{Gln} mutation in patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 303—306.
34. Catto A. J., Carter A. M., Ireland H. et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 783—785.
35. Catto A. J., Carter A. M., Grant P. J. Factor V Leiden mutation and completed stroke. *Stroke* 1996; 27: 573.
36. Ridker P. M., Hennekens C. H., Lindpaintner K. et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 912—917.
37. Vargas M., Soto I., Pinto C. R. et al. The prothrombin 20210A allele and the factor V Leiden are associated with venous thrombosis but not with early coronary artery disease. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 1999; 10: 39—41.
38. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283—1288.
39. Gardner J. Factor V Leiden with deep venous thrombosis. *Clin. Lab. Sci.* 2003; 16: 6—9.

Получила 23.03.04

Профессиональная патология

© П. Н. ЛЮБЧЕНКО, Р. В. ГОРЕНКОВ, 2005

УДК 616-001.34-07:616.134.2/3-009.86

П. Н. Любченко, Р. В. Горенков

СОСТОЯНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Цель исследования. Изучение вазорегулирующей функции эндотелия магистральных артерий верхних конечностей у больных вибрационной болезнью (ВБ) и определение ее значения в патогенезе сосудистых нарушений.

Материалы и методы. Обследовано 54 мужчины с ВБ без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (средний возраст $42,4 \pm 0,98$ года). Средний стаж работы в контакте с локальной вибрацией составил $19,4 \pm 1,12$ года. Диаметр плечевой и лучевой артерий (ПА и ЛА) и показатели гемодинамики в них определяли с помощью триплексного сканирования сосудов, гемодинамику в более мелких сосудах (в общих ладонных пальцевых артериях) — методом доплерографии. Вазорегулирующую функцию эндотелия сосудов оценивали при помощи постокклюзионной пробы с реактивной гиперемией, холодовой и нитроглицериновой проб на отдаленных от места воздействия вибрации (ПА) и приближенных к ней (дистальный участок ЛА, общие ладонные пальцевые артерии).

Результаты. Обнаружены нарушения зависимых от эндотелия реакций на дистальных участках ЛА в виде выраженной вазоконстрикции в фазу ишемии и на воздействие холода, снижения систолической и объемной скорости кровотока в фазу реактивной гиперемии. Наибольшие изменения наблюдали на пальцевых артериях кистей. Не обнаружено нарушений независимых от эндотелия реакций при пробе с нитроглицерином.

Заключение. Возникновение сосудистых нарушений при воздействии локальной вибрации на руки рабочих обусловлено не только системными влияниями, но и местными нарушениями эндотелиальной функции сосудов рук.

Ключевые слова: локальная вибрация, вибрационная болезнь, эндотелиальная дисфункция, ультразвуковое триплексное сканирование, проба с реактивной гиперемией, проба с охлаждением

P.N. Lyubchenko, R.V. Gorenkov

A VASOREGULATING FUNCTION OF THE MAJOR VESSELS OF THE UPPER LIMBS IN PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE

Aim. To investigate a vasoregulating function of the endothelium of the upper limbs' major arteries in patients with vibration disease (VD); to determine VD role in pathogenesis of vascular disorders.

Material and methods. A total of 54 VD men free of cardiovascular disease (age 42.4 ± 0.98 years) with mean occupational local vibration contact 19.4 ± 1.12 years entered the study. Diameter of the brachial and radial arteries and hemodynamics in them were measured with triplex scanning of the vessels. Hemodynamics in smaller vessels was examined with dopplerography. A vasoregulating func-