
Глава 8

Антифосфолипидный синдром

Еще в 50-х годах прошлого столетия было обращено внимание на группу антител, вырабатываемых против определенных фосфолипидов. Впервые они были обнаружены Conley у больных системной красной волчанкой (СКВ), часто сочетаясь с удлинением времени свертывания плазмы крови при активации тромбопластина (активированное тромбопластиновое время), однако без геморрагических осложнений. В последующие годы, напротив, обнаружилась весьма тесная ассоциация антифосфолипидных антител (АФЛА) с артериальными и венозными тромбозами, в связи с чем АФЛА были названы «волчаночным антикоагулянтом». В 80-х годах по мере усовершенствования теста для определения антикардиолипидных антител (АКЛА) стало известно, что симптомокомплекс, сопровождающийся появлением (или, может быть, лучше возникающий с появлением) АФЛА, не обязательно наблюдается при СКВ. Он нередко выявляется при других аутоиммунных заболеваниях, после вирусных инфекций, на фоне декомпенсированного хронического тонзиллита, у больных СПИД(ом), а также в связи с приемом некоторых лекарственных средств (хлорпромазин, прокаиамид, дилантин, квинидин, гормонсодержащие медикаменты).

Перечень патологических состояний, при которых выявляются АФЛА, с течением времени увеличивается, что явилось основанием для формирования представлений о своеобразном в патогенетическом отношении первичном антифосфолипидном синдроме (АФЛС) [G.R.V. Hughes et al., 1986; G.R.V. Hughes, 1993; E. Gertiner, 1993; В.М. Akving, 1992], основой которого является развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидным детерминантам на мембранах тромбоцитов, клеток эндотелия сосудов, клеток нерв-

ной системы. В дальнейшем этот синдром может иметь те или иные клинические проявления «частной патологии». Развитие последней предопределяется гено- и фенотипической предрасположенностью (наличием *locus minoris resistaencia*).

При выборочных скрининговых исследованиях донорской крови обнаружено, что примерно в 8% случаев она содержит АФЛА в низких титрах. В основном эта кровь принадлежит женщинам молодого возраста, что, возможно, связано с приемом гормонсодержащих контрацептивов [W. Shi et al., 1990].

АФЛА представлены неоднородной группой аутоиммунных антител, которые распознают фосфолипид-протеиновые комплексы или протеины, такие как β_2 -гликопротеин I (β_2 GPI), протромбин, протеины С и S, кининоген, тромбомодулин и анексин V. Их еще рассматривают как своеобразный эпифеномен хронической инфекционной патологии [E.N. Harris, 1990; H.P. McNeil, S.A. Krilis, 1991; D.A Triplett., 1995; J. Raush, 1997; K. Ichikawa et al., 1999].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития АФЛС изучены недостаточно, иными словами, причина, вследствие которой у отдельных индивидуумов формируется иммунный ответ на собственные фосфолипиды, неизвестна. Такие фосфолипиды, как фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилхолин и фосфатидилглицерол локализуются главным образом на внутреннем слое биомембраны клетки (т.е. фактически в цитоплазме) и экспонируются на ее поверхность при процессах клеточной активации или апоптоза. Дифосфатидилглицерол (или кардиолипин), находится в основном, внутри мембраны митохондрий [M.P. Dale, N.C. Robinson, 1988]. Для взаимодействия антител и фосфолипидов антиген должен располагаться на поверхности клетки.

Аутоантитела могут продуцироваться в ответ на повреждение тканей в результате экспозиции антигенов, для которых контакт с иммунной системой является необычным. Они могут синтезироваться вследствие экспрессии на поверхности клеточных мембран нефизиологических протеинов или транслокации внутриклеточных антигенов на мембране. Это приводит к формированию комплекса антиген-антитело, что в конечном итоге и может вызвать повреждение органов и тканей. Следовательно, образование АФЛА в определенной мере отражает нарушения архитектоники биологических мембран клеток, изменения в липидном и, в частности, фосфолипидном обмене на фоне патологического состояния иммунной системы [A. Session, A.F. Horowitz, 1983].

Ввиду того, что большинство фосфолипидов находится в плазмолемме со стороны цитоплазмы, то в норме они недоступны контакту с антителами. Поэтому возникает вопрос, как создаются условия для начала аутоиммунной реакции фосфолипидов с антителами. Предполагается, что они обеспечиваются возникновением конформационных перестроек молекул белков и фосфолипид-протеиновых комплексов в плазмолемме и мембране клеток, в результате которых возможен выход фосфолипидов на поверхность мембраны и включение их в иммунный ответ. Причины, которые вызывают эти конформационные перестройки практически не установлены; они могут создаваться под воздействием многих экзо- и эндогенных факторов. К ним можно отнести наличие бактериальной и вирусной инфекции, воздействие ряда химических и физических факторов (в частности, ионизирующей радиации, резко усиливающей процессы свободнорадикального окисления липидов и фосфолипидов), фармакологических средств при их нерациональном использовании, возрастные изменения на молекулярно-клеточном уровне в процессе старения организма, появление некоторых нарушений в ходе апоптоза клеток, приводящих к неконтролируемому выходу на поверхность их мембран фосфолипидов и др.

Разработаны две основных группы тестов для определения АФЛА: а) антител к кардиолипину, находящихся в составе иммуноглобулинов классов G и M (IgG АКЛА и IgM АКЛА), и поливалентных антител к этому фосфолипиду [E.N. Harris et al., 1987; V. Galli et al., 1997]; б) антител к другим фосфолипидам, основанных на коагуляционных реакциях, в которых время свертывания плазмы крови удлиняется при наличии в ней антител, связанных с фосфолипидами [D.A. Triplett et al., 1988; E.L. Court, 1997]. При обнаружении известных клинических признаков АФЛС он должен быть обязательно подтвержден иммунологическими тестами (выявлением IgG АКЛА и IgM АКЛА) и присутствием «волчаночного антикоагулянта».

АКЛА стали лабораторным стандартом при определении антител против фосфолипидов. Однако анализ результатов исследования 12 образцов сыворотки в 56 лабораториях выявил коэффициент межлабораторной вариабельности для IgG АКЛА и IgM АКЛА, превышающий 50% в 17 из 24 случаев (71%). При этом выяснились особенности отдельных методов, которые отличались тенденциями к завышению или занижению уровней АКЛА [E. Favaloro, R. Silvestrini, 2002]. Авторы этой работы приходят к выводу, что исключительно высокая вариабельность результатов тестов, полученных в разных лабораториях и различными методами, указывает на необходимость осторожности при интерпретации таких лабораторных данных для клинических целей.

Предложенный ELISA-тест для определения антител к кардиолипину может быть поставлен при использовании плазмы, в которую добавлялись антикоагулянты. Этот тест может выявлять изотипы иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA). До сих пор обсуждается вопрос, являются ли разные изотипы АКЛА причинами развития отдельных клинических проявлений синдрома антифосфолипидных антител. Антитела, реагирующие с кардиолипином являются иными в сравнении с теми, которые вызывают эффект «волчаночного антикоагулянта», так как только у 60% пациентов обнаруживаются АКЛА наряду с «волчаночным антикоагулянтом». Недавно было показано, что АКЛА в действительности реагируют с комплексом кардиолипин-белок, известный как β_2 -гликопротеин [A. Tincani et al., 2001].

Накопленный опыт показывает, что частота выявления АФЛС при разных патологических состояниях неодинакова. Наиболее часто высокий титр АФЛА имеют сыворотки от больных СКВ (до 70%), реже – от больных с другими системными заболеваниями соединительной ткани и ревматическими болезнями (склеродермией, ревматоидным артритом, синдромом Шегрена) [E.N. Harris et al., 1983; D.A. Triplett et al., 1988].

Отмечена высокая частота АФЛС при клапанной патологии сердца – от клинически слабо выраженных («немых») до острых клапанных деструкций, похожих на бактериальный септический эндокардит. Она колеблется в пределах 33–88% [B.M. Akving, 1992]. Предположительно поражение клапанного аппарата объясняется повреждением АФЛА эндотелия капилляров клапана или эндокарда, покрывающего клапан, с дальнейшим развитием тромбозов этих сосудов и некрозом клапана. Кроме того, АФЛС может ассоциироваться с эхокардиографической картиной миксомы предсердия, тромбозами коронарных артерий разного калибра, дилатационной кардиомиопатией [J. Rauch, 1997].

Около 30% больных с венозными тромбозами имеют АФЛА, причем в большинстве это лица молодого возраста, страдающие тромбозом глубоких вен, который плохо поддается антикоагулянтной терапии. При ранних инфарктах миокарда, тромботических инсультах и периферических артериальных заболеваниях могут обнаруживаться высокие титры АФЛА [K.S. Ginsberg et al., 1992, 1995; J. Vermlyen et al., 1997; S.L. Field et al., 1999; P. Soltesz et al., 2003].

В основе неврологической патологии также нередко лежит тромботическое поражение мелких сосудов, обусловленное АФЛА. Сосудистые мигренеподобные головные боли, рецидивирующие преходящие нарушения мозгового кровообращения с развитием тяжелой энцефалопатии и деменции, демиелинизирующие заболевания ЦНС, выпадения полей зрения,

кратковременная потеря зрения на один или оба глаза, преходящая диплопия, ретинопатия, атрофия диска зрительного нерва в ряде случаев патогенетически тесно связаны с АФЛС.

АФЛА обнаруживаются приблизительно у 50% больных мигренью и 10-46 % пациентов молодого возраста с инсультами, которые имеют выраженную склонность к рецидивированию и высокую частоту смертельных исходов в течение одного года (10%).

Ранняя деменция, обусловленная множественными микроинфарктами мозга (как правило, без тяжелых острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе) является грозным проявлением АФЛС. Она развивается в среднем на 10 лет раньше, чем деменция, не связанная с АФЛА.

Тромбоцитопенический синдром может развиваться в связи с реакцией АФЛА на активированные тромбоциты, которые экспрессируют соответствующие эпитопы (антигенные детерминанты). Тромбоцитопения у пациентов, имеющих АФЛА, может по этой причине сочетаться с тромбоцитарными проявлениями любой локализации [E.N. Harris et al., 1986].

В тромбоцитарный процесс нередко вовлекаются сосуды органов брюшной полости, что может приводить к некрозу кишечника, синдрому Бадда-Хиари, узловой регенераторной гиперплазии печени, инфаркту печени, цитолитическому синдрому.

У лиц с АФЛС наблюдаются геморрагические осложнения, обусловленные развитием гипопротромбинемии в результате взаимодействия АФЛА с протромбином и существенным уменьшением его содержания в плазме крови. Это состояние легко тестируется путем определения протромбинового времени.

Как выяснилось, заболевание эпилепсией, особенно в молодом возрасте, часто сопряжено с наличием АФЛА. В работе [R. Cimaz et al., 2002] при определении содержания АКЛА, анти- β_2 -гликопротеина I и антипротромбиновых антител у молодых больных эпилепсией позитивные результаты получены у 41 из 142 образцов сыворотки крови (28,8%). Превалировали дети младших возрастов. Выделены группы больных, у которых выявлены отдельные виды антител или их комбинации. По данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, у большинства из них регистрировались диффузные ишемические нарушения. Связи между наличием антител и приемом противосудорожных средств не выявлено

При ВИЧ-инфекции «волчаночный антикоагулянт» выявлен у 72% больных, АКЛА – у 67%, анти- β_2 -гликопротеин I и антипротромбиновые антитела – у 13 и 12%, соответственно; при этом клинические признаки АФЛС отсутствовали [G.H. Larranaga et al., 1999]. Авторы считают, что на-

личие АФЛА без клинических проявлений АФЛС может быть отражением иммунного «хаоса» и/или стойкой антигенной вирусной стимуляции.

К заболеваниям, ассоциированным с наличием АФЛА (когда не выявлены другие этиопатогенетические причины), относят первичную легочную гипертензию, разнообразные кожные поражения, синдром Рейно, недостаточность надпочечников. С наибольшей вероятностью все они вызваны микроваскулярным тромбозом сосудов этих органов и тканей. Злокачественная или быстро прогрессирующая артериальная гипертензия с развитием нефросклероза и почечной недостаточности регистрируется у 40% пациентов с АФЛС. По данным О.В. Коркушко и соавт. (2004), повышение содержания АКЛА обнаруживается у больных ИБС старше 60 лет с эпизодами ишемии миокарда, не связанными с гемодинамическими предпосылками.

В последние годы появляются единичные сообщения о наличии АФЛА у лиц, подвергшихся действию ионизирующей радиации [V.P. Chernyshov et al., 2000]. На наш взгляд, существуют косвенные и прямые доказательства возможности развития радиоиндуцированного АФЛС. Так, в сыворотке крови лиц, перенесших острую лучевую болезнь (ОЛБ) вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, отмечено снижение содержания фосфолипидов - сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфатидил-этанолamina. Изменения фосфолипидного состава сыворотки крови обусловлены нарушениями на мембранном уровне и, в свою очередь, имеют обратное влияние на биологические мембраны и функциональную активность клеток, органов и систем организма [Л.М. Овсяннікова та співавт., 1998]. В эксперименте при остром облучении установлен разнонаправленный характер изменений отдельных классов фосфолипидов (сфингомиелинов, фосфатидилхолинов, фосфатидилинозитидов, фосфатидилсеридов, фосфатидилэтаноламинов, фосфатидилглицеринов) в синапсосомах, микросомах и синапсосомальных плазматических мембранах серого вещества головного мозга при нарушении суммарного соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [Д.В. Гринчук, 1984]. Это свидетельствует о высокой радиочувствительности состава и метаболизма мембранных фракций непролиферирующих (постмитотических) клеток ЦНС.

С использованием флюоресцентных методов у УЛПА на ЧАЭС в мембранах эритроцитов и лейкоцитов установлены изменения липид-белкового взаиморасположения - уменьшение уровня погружения белков в липидный матрикс и увеличение микровязкости мембран. В мембранах эритроцитов регистрируется разрыхление белков и выход триптофанилов на их поверхность [N.A Zuyeva., A.S Yefimov., 1999a, 1999b]. Структурные перестройки

клеточных мембран сопровождаются нарушением их функций и мембранозависимых процессов, что может изменить рецепцию разных гормонов, трансмембранный ионный транспорт, межклеточное взаимодействие, стимулировать апоптоз. Такого рода нарушения в мембранах при генетической и фенотипической предрасположенности, как уже отмечалось, способствуют развитию у УЛПА ряда системных синдромов, в частности, синдрома хронической усталости и метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности) [А.Н.Коваленко, К.Н. Логановский, 2001], а при наличии нерепарируемых сдвигов в иммунной системе, часто сочетающихся с аутоиммунными реакциями [А.А. Чумак и соавт., 1999; D.A. Vazyuka et al., 2003], они могут стать основой формирования АФЛС.

В 2003–2005 гг. на наличие АФЛА нами обследовано 84 УЛПА на ЧАЭС с высокими поглощенными дозами, в том числе, лица, перенесшие ОЛБ разной степени тяжести (результаты предварительных исследований публиковались в 2004 г [А.Н. Коваленко и соавт., 2004]). Существенное повышение содержания АФЛА отмечено у 8 больных. Приведем несколько клинических примеров. Высокие титры IgM антикардиолипидных и антифосфатидилсеридных антител обнаружены у УЛПА на ЧАЭС пациента П., 40 лет, перенесшего в 1986 г. ОЛБ 3 ст. тяжести (доза облучения 4,4 Гр). В конце 2003 г. на фоне раннего церебрального атеросклероза, дисциркуляторной энцефалопатии 2 ст., церебростенического синдрома он заболел фиброзно-кавернозным туберкулезом правого легкого с быстро прогрессирующим течением, гематогенной диссеминацией, серозно-фибринозным плевритом, вторичной анемией, острой легочно-сердечной недостаточностью. Наличие АФЛА зарегистрировано за три месяца до смерти пациента.

Высокое содержание IgG антикардиолипидных и антифосфатидилсеридных антител выявлено у пациента Ш., 44 лет, который перенес ОЛБ 2 ст. тяжести и в настоящее время на фоне типичной для большинства УЛПА комплексной нейросоматической патологии страдает репликативной формой хронического гепатита С. Кроме того, за последние 2–4 года у него развилась и прогрессирует кожная порфирия, которая является относительно редкой патологией.

У больного Д., 49 лет (доза облучения 1,4 Гр) в послеаварийные годы диагностированы гипертоническая болезнь 2 ст. с тяжелым прогрессирующим течением, ранним церебральным атеросклерозом, дисциркуляторной энцефалопатией 2–3 ст.; ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения 2 функционального класса); хронический гепатит; сахарный диабет 2 типа; правосторонний узловой зоб 3 ст. У него выявлены высокие титры

IgG и IgM антикардиолипиновых и антифосфатидилсериновых антител, что может свидетельствовать как о длительном их персистировании (антитела класса IgG), так и относительно недавнем появлении вследствие первичного иммунного ответа (антитела класса IgM).

Повышенные количества IgG антикардиолипиновых и антифосфатидилсериновых антител обнаружены у пациента Е., 74 лет (реконвалесцент ОЛБ 2 ст. тяжести), и только антикардиолипиновых антител – у больной Д., 71 года (в прошлом перенесла хроническую лучевую болезнь 2 ст. тяжести). Учитывая пожилой возраст пострадавших, можно предположить, что АФЛС развился у них как результат сочетания последствий радиационного воздействия (в первом случае острого, во втором хронического) и возрастных изменений в ходе старения, что и привело к нарушению архитектоники мембран и ответной аутоиммунной реакции в виде продукции антител к фосфолипидам. Оба пациента страдают множественной нейросоматической патологией (полиморбидность).

Дальнейшее наблюдение за лицами, подвергшимися воздействию ионизирующего излучения в широком диапазоне доз, позволит уточнить частоту встречаемости АФЛС, его диагностическое и прогностическое значение у данного контингента.

Представленные сведения о патогенных свойствах АФЛА указывают на весьма широкий спектр патологических состояний, при которых диагностируется АФЛС. Если в общем смысле думать о поражении клеточных мембран тех или иных органов и тканей, то проявления аутоиммуоагрессии в принципе могут быть разнообразными. Поэтому о специфичности (патогномичности) определения АФЛА не может быть и речи. Следует также учесть, что аутоиммунные реакции, обусловленные этими антителами происходят с фосфолипидами мембран, главным образом, клеток эндотелия сосудов, тромбоцитов, нервной системы и, следовательно, локализация поражений может быть различной. Остается открытым вопрос, почему в одном случае «плацдармом» для агрессии антител становятся сосуды или клапаны сердца, а в другом – легких, кишечника, глаза, надпочечников и др. Требуется также объяснения высокая поражаемость соединительной ткани, которая в значительной степени лишена клеточных элементов. Ясно одно, что обнаружение АФЛА является неблагоприятным в прогностическом отношении лабораторным признаком, требующим систематического наблюдения за больным не только в фазе острых клинических проявлений заболевания, но и в фазе ремиссии. В нашем случае всегда необходимо иметь в виду, что ионизирующее излучение вызывает изменения не только ядерных структур клетки, но и белково-фосфолипидного состава бислоя ее

мембраны. При этом нарушаются пространственно-биохимические характеристики фосфолипидов, которые могут становиться чужеродными агентами для собственной иммунной системы, которая реагирует выработкой АФЛА с дальнейшими тяжелыми последствиями.

Таким образом, возникновение АФЛС при действии ионизирующей излучения является примером возможного при определенных условиях патологического «взаимодействия» радиационно обусловленных изменений на клеточном (фосфолипиды мембран) и системном (образование антител) уровнях. Развитие АФЛС у облученных лиц также является неблагоприятным в прогностическом отношении состоянием.
