**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА**

ЧЕРНЫШОВ А.В., АНДРЕЙЧЕНКО С.В., ТАТЬКО В.В.

ГУ «Научный центр радиационной медицины НАМН Украины», Киев

В последнее время возрос интерес к антифосфолипидному синдрому (АФС), который описывается как самостоятельное заболевание и как синдром при многих патологических состояниях. В том числе он может возникать при воздействии радиации на организм. Так, при исследовании антифосфолипидных антител (АФА) в сыворотке крови пациентов - участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС - положительные уровни АФА выявлялись с более высокой частотой, чем среди здоровых доноров [1-3]. Отсутствие анти β_2 гликопротеидных антител при наличии АФС у УЛПА на ЧАЭС свидетельствует о формировании у них кофактор-независимых АФА, то есть не аутоиммунных антител [4]. На выработку АФА оказывает влияние облучение ионизирующей радиацией и некоторые лекарственные препараты [5,6].

АФС характеризуется венозным и артериальным тромбозами, спонтанными абортами (выкидышами) и тромбоцитопенией, наряду с чем присутствуют АФА, в частности, волчаночный антикоагулянт (ВА), антикардиолипидные антитела (аКЛ), а также антитела против различных белков, в основном против бета 2-гликопротеина I (β_2 GPI); кроме того, возможно присутствие всех трёх разновидностей антител [7].

Несмотря на устойчивую связь между АФА и тромбозом, патогенетическая роль АФА в развитии тромбоза до сих пор полностью не изучена. Было отмечено, что АФА вовлекаются в противодействие практически всем известным гемостатическим и эндотелиальным клеточным реакциям [82]. Данные относительно влияния АФА на систему комплемента касаются осложнений беременности и тромбозов [9]. Исходя из гетерогенности клинических проявлений АФС, представляется весьма вероятным, что при нём может играть патогенетическую роль не один патологический процесс, а несколько.

Если рассматривать клинический спектр АФС, то могут наблюдаться любые комбинации окклюзии (закупорки) сосудов у одного и того же пациента, а временные промежутки между первыми проявлениями и последующими могут существенно различаться – от недель до месяцев и даже лет. Глубокий венозный тромбоз – наиболее часто отмечаемое проявление этого синдрома, тогда как нарушения мозгового кровообращения – наиболее частые проявления артериального тромбоза. Ранние и поздние

прерывания беременности, преждевременные роды и пре-эклампсия – наиболее частые проявления АФС, связанные с беременностью. В дополнение, различные другие клинические симптомы, такие как тромбоцитопения, *livedo reticularis* и повреждения сердечных клапанов относительно часто встречаются у таких пациентов. Наконец, большое количество необычных клинических проявлений, встречающихся только в 5 % случаев, были описаны у больных с АФС. Эти, необычные, проявления включают, в числе других, окклюзии крупных периферических артерий, хорею, поперечную миелопатию, респираторный дистресс-синдром у взрослых, офтальмологические нарушения и аваскулярный некроз кости [10-13].

В лечении АФС существует консенсус касательно лечения больных с АФС и впервые возникшим венозным тромбозом с помощью оральных антикоагулянтов [14]. Данные препараты применяются и для пациентов с АФС и артериальным тромбозом [15]. Для женщин с акушерскими проявлениями АФС лечение основывается на применении аспирина и гепарина [16].

Цель данной статьи – осветить некоторые новые взгляды на патогенез и клинические проявления АФС.

Какие же факторы вовлечены в продукцию АФА? АФА вырабатываются не только против фосфолипидов, но и против широкого спектра фосфолипид-связанных белков (называемых также кофакторами). β_2 GPI является наиболее важной антигенной мишенью для АФА [17]. Более того, на сегодня представляется, что только высоко-аффинные АФА против β_2 GPI являются патогенетически значимыми.

Инфекционные возбудители также имеют отношение к выработке АФА. Многие инфекции могут быть связаны с повышением АФА и, в некоторых случаях, с клиническими проявлениями АФС. Было показано, что АФА могут синтезироваться В-клеточными клонами, перекрёстно реагирующими с эпитопами, экспрессированными на возбудителях инфекций, и являющимися результатом молекулярной мимикрии микробных молекул по отношению к β_2 GPI [18]. Было показано, что анти- β_2 GPI антитела узнают β_2 GPI пептиды, имеющие молекулярное сходство с распространёнными бактериями и вирусами, как на уровне аминокислотной последовательности, так и на уровне конформационной структуры. Такая гомология была расценена как ра-

циональное объяснение возможной инфекционной этиологии данного синдрома.

Возможно и другие факторы, такие как лекарства и новообразования могут быть связаны с индукцией выработки АФА. При раке аккумуляция большого количества клеток является результатом избыточной клеточной пролиферации и недостаточного апоптоза. Одно из наиболее ранних изменений клеток, входящих в апоптоз, это экспозиция фосфатидилсерина на наружной поверхности мембраны. Ключевой момент связи между апоптозом и развитием аутоиммунитета - это аутоантитела, связывающиеся с апоптотическими клетками и распознающие поверхностные эпитопы, в том числе - комплексы фосфолипид- β_2 GPI. Возможно, что аутоантитела к злокачественным клеткам возникают вторично по отношению к изменениям в клеточной мембране, включая экспозицию к определённым антигенам, в норме располагающимся во внутриклеточном пространстве [19].

Присутствие АФА может объясняться также генетической предрасположенностью, которая может быть связана, по крайней мере отчасти, с генами главного комплекса гистосовместимости (системой HLA) [20]. Относительно генетики β_2 GPI, есть данные, что аллель Val247 может быть одним из факторов риска развития АФС - хотя результаты исследований по этому вопросу противоречивы. Так, было обнаружено, что наличие у пациентов Val247 β_2 GPI аллели ассоциировалось у них как с высокой частотой анти- β_2 GPI антител, так и с повышенной реактивностью этих антител [21]. С другой стороны, была показана связь между Val/Leu247-генным полиморфизмом и присутствием анти- β_2 GPI в европеоидной популяции [22]. Соприкосновение с такими факторами окружающей среды, как инфекции, у генетически предрасположенных индивидов, посредством молекулярной мимикрии, может приводить к продукции патогенных АФА, что может в свою очередь вызывать тромбозы и прерывания беременности.

Другая гипотеза объясняет существование естественных аутоантител, вырабатываемых для потребностей организма (инфекционная теория), но могущих становиться патогенными при определённых неблагоприятных условиях, таких как окислительный стресс. Антифосфолипидные антитела обнаруживаются у приблизительно 12% взрослых и у 2% детей. Некоторые данные говорят в пользу того, что естественные аутоантитела имеют специальные регуляторные функции в иммунной системе. В соответствии с этими наблюдениями представляется возможным, что аутоантитела не являются патологическими проявлениями иммунитета, но вследствие aberrантных сосудистых состояний, таких как окислительный стресс, они теря-

ют свои нормальные функции, что приводит к аутоиммунитету [23].

β_2 GPI - высоко гликозилированный одноцепочечный белок, который присутствует в плазме и его физиологическая роль пока не ясна. Белок обладает высокой авидностью в связывании с отрицательно заряженными фосфолипидами, такими как кардиолипин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол. После соединения с фосфолипидом β_2 GPI изменяет свою конформацию и открывает скрытый в обычном состоянии эпитоп, к которому могут присоединяться высокоаффинные антитела [24]. β_2 GPI последовательно димеризуется аутоантителами и, вероятно, фиксируется в активированной конформационной форме. Более того, данный комплекс фосфолипида, β_2 GPI и антитела способен участвовать в реакциях гемостаза и взаимодействовать с многочисленными клеточными рецепторами [25]. В моделях на животных их иммунизировали кофактором β_2 GPI, в результате чего развивались клинические проявления АФС, включая выкидыши, тромбоцитопению, неврологические и поведенческие расстройства [26].

АФА могут нарушать кинетику нормальных прокоагулянтных и антикоагулянтных реакций посредством перекрёстного реагирования со связанными с мембраной белками, блокируя взаимодействия между протеинами, а также блокируя доступ другим протеинам к фосфолипидам мембраны. В этом смысле была описана интерференция в плане ингибиции АФА антикоагулянтных реакций, таких как ингибиция пути протеина С, активности протеина S и антитромбиновой активности.

АФА также могут нарушать фибринолиз, что и было выявлено по повышенным уровням ингибитора активации плазминогена и тканевых антигенов активатора плазминогена [9]. Тромбин, активатор плазминогена тканевого типа и активированный протеин С, которые вовлечены в гемостаз, относятся к семейству сериновых протеаз. Было недавно продемонстрировано, что аКЛ связываются с гомологичными ими каталитическими доменами, что подтверждает тот факт, что аКЛ распознают конформационный эпитоп, общий для β_2 GPI и различных сериновых протеаз [27].

Комплекс β_2 GPI-антитело способен присоединяться к различным типам клеток, например, к эндотелиальным клеткам, моноцитам и тромбоцитам. Аннексин A_2 , возможный фибринолитический рецептор, является одновременно и рецептором для β_2 GPI на поверхности эндотелиальных клеток. Этот рецептор может связываться с мономером β_2 GPI, причем это может происходить при отсутствии анти- β_2 GPI антител [28]. Принимая во внимание, что аннексин A_2 является связанным с мембраной белком, не

имеющим трансмембранного домена, можно понять, что он в принципе не может передавать сигналы сквозь мембрану. Поэтому другие, пока ещё не известные рецепторы должны быть вовлечены в активацию эндотелиальных клеток.

Имеются данные, что сигнальные пути Toll-like рецепторов (TLR) вовлечены в эндотелиальную активацию посредством комплекса β_2 GPI-антитело. В связи с тем, что распространенные микробные структуры представляют естественный лиганд для TLR, считается, что β_2 GPI может взаимодействовать с TLR, а комплекс β_2 GPI-антитело, распознавая данную молекулу, может перекрестно связывать её с TLR. В этом смысле считалось, что эндотелиальная активация при АФС опосредуется через TLR4, являясь протромботической (в смысле повышения секреции тканевого фактора) и провоспалительной (в смысле синтеза и секреции молекул адгезии и провоспалительных цитокинов). Кроме того, АФС может вызываться посредством активации NF κ B и фосфорилирования p38 митоген-активированной протеин-киназы [29]. В связи с этим, было продемонстрировано вовлечение в процесс эндотелиальной активации молекул, зависимых от TLR4, в частности, MyD88 и TRAF6 [30].

Комплексом β_2 GPI-антитело активируются также и моноциты. Активация моноцитов способствует повышению активности тканевого фактора при АФС [31]. Считается, что внутриклеточная передача сигнала запускает одновременно активацию NF κ B/Rel белков через активацию p38 митоген-активированной протеинкиназы и MEK-1/ERK пути [32]. Кроме того, было продемонстрировано, что существует взаимодействие между β_2 GPI, аннексином A₂, и TLR4 в липидных слоях плазматической мембраны моноцитов человека [33]. В дополнение к этому была показана роль NF κ B-зависимого сигнального пути, вовлекающего в процесс TLR4 и интерлекин-1 рецептор-ассоциированную киназу, что аналогично ситуации в эндотелиальных клетках.

Активация тромбоцитов при АФС опосредуется по крайней мере двумя рецепторами, липопротеин-связанным белком 8 с низкой плотностью (также известным как рецептор 2' аполипопротеина E) и рецептором адгезии тромбоцитов - гликопротеином Ib α [34]. Остается неясным, почему два рецептора необходимы для активации тромбоцитов посредством комплекса β_2 GPI-антитело. В свою очередь, в присутствии субактивирующих доз тромбина комплекс β_2 GPI-антитело вызывает продукцию тромбоксана B₂ главным образом посредством активации p38 митоген-активированной протеин-киназы с последующим фосфорилированием цитозольной фосфолипазы A₂ [35].

Широкое распространение тромбозов при АФС может быть объяснено тем, что при АФС широко представлены мембранные рецепторы клеточной активации.

Далеко не все плаценты женщин с преждевременным прерыванием беременности и АФА имеют признаки тромбоза и инфаркта. Этот факт позволяет выдвинуть гипотезу, что АФА оказывают прямое влияние на человеческий трофобласт. В пользу этого говорит и то, что было продемонстрировано влияние АФА на трофобласт *in vitro*. АФА могут, в частности, интерферировать в связывании с трофобластом, снижая его пролиферативный потенциал, инвазивность, выработку хорионического гонадотропина и усиливая процессы апоптоза.

Более того, была продемонстрирована экспрессия β_2 GPI на мембранах клеток трофобласта, объясняющая тропизм АФА к плаценте. Реакция трофобласта на АФА вызывает провоспалительное состояние последнего, что включает в себя активацию секреции цитокинов и активацию комплемента [36]. Как следствие, АФА-опосредованный воспалительный процесс может вести к дефектной плацентации и в отсутствие тромбоза.

Присутствует ли воспаление при АФС? Есть некоторые данные, подтверждающие провоспалительное микроокружение при АФС [37]. АФА-индуцированный эндотелиальный провоспалительный ответ характеризуется повышением выработки молекул адгезии (сосудистой клеточной молекулы адгезии 1 и E-селектина), а также выработкой и секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов. В дополнение к этому была продемонстрирована повышенная адгезия лейкоцитов к активированному эндотелию [38]. Принимая во внимание, что лейкоциты – важный источник тканевого фактора, такой воспалительный ответ может играть роль в патогенезе АФС. Однако, никаких гистологических признаков сосудистого воспаления обычно не находят у больных АФС. Более того, отсутствие воспаления в сосудистой стенке является необходимым фактом при постановке диагноза АФС [7]. До сих пор точная роль воспалительного ответа при данной патологии достаточно хорошо не прояснена.

Система комплемента, как было недавно показано, участвует в развитии тромбоза и прерывания беременности при АФС [39]. Повреждение тканей при АФС может быть вызвано воспалительным процессом, опосредованным комплементом, что более вероятно, чем повреждение, вызванное только тромбозом. Активация комплемента может быть причиной проявления тромбофилии при АФС. Поскольку C5a является важным медиатором воспалительного ответа, возможно, что воспаление вовлечено в

патогенетические механизмы с участием комплекса β_2 GPI-антитело. Некоторые данные подтверждают это предположение. Сами по себе активированные фрагменты комплемента могут связываться с активированными клетками воспаления и эндотелиальными клетками, как напрямую через C5b-9 (комплекс мембранной атаки), так и посредством C5a. Кроме того, эндотелиальные клетки могут высвобождать тканевой фактор в ответ на активацию C5a [40]. Так, было показано, что активация комплемента опосредуется двумя важными эффектами АФА – индукцией тромбоза и активацией эндотелиальных клеток [41]. Кроме того, гипокомplementемия часто встречается у пациентов с первичным АФС, что отражает процессы активации и потребления комплемента и коррелирует с антикоагулянтной активностью [42]. Взятые вместе эти данные свидетельствуют, что АФА могут активировать моноциты и макрофаги посредством анафилатоксинов, продуцируемых при активации комплемента.

Таким образом, на сегодня уже известны многие патогенетические механизмы развития АФС, однако, значительная часть их требует уточнения. Изучение патогенеза АФС может помочь в разработке новых, более эффективных подходов к патогенетическому лечению данного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернишов А.В., Талько В.В., Коваленко О.М., Яніна А.М., Бабич Л.В., Гришко Г.М. Антифосфоліпідні антитіла і показники ліпідного обміну в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддалений період після опромінення // Імунологія та алергологія. – 2006. - № 2. – С. 35-38.
2. Antiphospholipid antibodies and lipoprotein metabolism in Chernobyl clean-up workers in long terms after radiation exposure. / A.Chernyshov, S.Andreychenko, V.Talko, A.Kovalenko, G.Grishko// 1-st Joint Meeting of European National Societies of Immunology; 16-th European Congress of Immunology, September 6-9, 2006, Paris, France. – P. 158. - № of abstr. PC-1690.
3. Chernyshov A.V., Talko V.V., Andreychenko S.V., Kovalenko A.N., Grishko G.N.. Lipid and lipoprotein metabolism in Chernobyl clean-up workers. 76-th Annual Conference of European Atherosclerosis Society. Helsinki, Finland, 10-13 June, 2007. P. 49 (abstr.).
4. Чернишов А.В., Талько В.В., Коваленко О.М., Андрейченко С.В.. Дискусійні питання виникнення антифосфоліпідного синдрому в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // Український медичний часопис. – 2008. - № 2 (64) – (III/IV). - С. 144-149.
5. Chernyshov A., Andreychenko S., Talko V., Klepko A.. Sideritis Clandestina enhanced production of antiphospholipid antibodies in pregnant rats irradiated by gamma radiation // European Journal of Immunology. – Vol.39. – No. S1. – September 2009. – Supplement 1/09. Abstracts. – 2-nd European Congress of Immunology. – September 13-16, 2009. – Berlin, Germany. – P. S 712 (PC19/26).
6. Чернишов А.В., Андрейченко С.В., Клепко А.В. Вплив біостимулятора та іонізуючої радіації на виробку антифосфоліпідних антитіл // XIII Конгрес СФУЛТ, Львів, 1-3 жовтня 2010, Львів-Київ-Чикаго. – С.404.
7. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2009. – P. 233-239.
8. Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008;22:93–105.
9. Lim W. Complement and the antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2011 Sep;18(5):361-5.
10. Kutthen W.H, Rote N.S., Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the phospholipids antibody syndrome // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 1992. – Vol. 41. – P. 133-152.
11. Чернишов П.В., Кісілевський В.М. Посттравматична мікробна екзема у хворого з антифосфоліпідним синдромом // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – 4. – С. 39-41.
12. Asherson RA, Cervera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25:61–78.
13. Utz V.M., Tang J. Republished review: Ocular manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Postgrad Med J.* 2011 Jul;87(1029):496-501.
14. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. The treatment of antiphospholipid syndrome: a harmonic contrast. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:1079–1092.
15. Черний В.И., Чурилов А.В., Кабанько Т.П. и др. Антифосфолипидный синдром. Этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика // *Медицина неотложных состояний.* – 2007. – 3. – С. 13-18.
16. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Pathophysiology of thrombosis and potential targeted therapies in antiphospholipid syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011 Sep 1;9(5):606-18.
17. Gropp K., Weber N., Reuter M. et al.

- glycoprotein 1 (β 2GPI), the major target in anti phospholipid syndrome (APS), is a special human complement regulator. *Blood*. 2011 Jul 14. [Epub ahead of print].
18. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, Tobar A, Shoenfeld Y. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109:797–804.
  19. Miesbach W, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y, Gomez Puerta J, Bucciarelli S, Espinosa G, Font J., Members of CAPS Registry Group The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and malignancies. *Autoimmun Rev*. 2006;6:94–97.
  20. Uthman I, Khamashta M. Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1671–1676.
  21. Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine247 polymorphism of beta2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 beta2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum*. 2005;52:212–218.
  22. Camilleri RS, Mackie IJ, Humphries SE, Machin SJ, Cohen H. Lack of association of beta2-glycoprotein I polymorphisms Val247Leu and Trp316Ser with antiphospholipid antibodies in patients with thrombosis and pregnancy complications. *Br J Haematol*. 2003;120:1066–1072.
  23. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Redox-reactive auto-antibodies: detection and physiological relevance. *Autoimmun Rev*. 2006;5:76–83.
  24. de Laat B, Derksen RH, van Lummel M, Pennings MT, de Groot PG. Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood*. 2006;107:1916–1924.
  25. Lutters BC, Meijers JC, Derksen RH, Arnout J, de Groot PG. Dimers of beta 2-glycoprotein I mimic the in vitro effects of beta 2-glycoprotein I-anti-beta2-glycoprotein I antibody complexes. *J Biol Chem*. 2001;276:3060–3067.
  26. Shoenfeld Y, Ziporen L. Lessons from experimental APS models. *Lupus*. 1998;7(Suppl 2):S158–S161.
  27. Lin WS, Chen PC, Yang CD, Cho E, Hahn BH, Grossman J, Hwang KK, Chen PP. Some antiphospholipid antibodies recognize conformational epitopes shared by beta2-glycoprotein I and the homologous catalytic domains of several serine proteases. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1638–1647.
  28. Ma K, Simantov R, Zhang JC, Silverstein R, Hajjar KA, McCrae KR. High affinity binding of beta 2-glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II. *J Biol Chem*. 2000;275:15541–15548.
  29. Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, De Micheli V, Galli M, Moia M, Tincani A, Borghi MO, Nguyen-Oghalai T, Meroni PL. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1327–1333.
  30. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, Borghi MO, Koike T, Mantovani A, Meroni PL. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood*. 2003;101:3495–3500.
  31. Kornberg A, Blank M, Kaufman S, Shoenfeld Y. Induction of tissue factor-like activity in monocytes by anticardiolipin antibodies. *J Immunol*. 1994;153:1328–1332.
  32. López-Pedrerá C, Buendía P, Cuadrado MJ, Siendones E, Aguirre MA, Barbarroja N, Montiel-Duarte C, Torres A, Khamashta M, Velasco F. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF- κ B/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum*. 2006;54:301–311.
  33. Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, Conti F, Buttari B, Riganò R, Ortona E, Valesini G. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2687–2697.
  34. Pennings MT, Derksen RH, van Lummel M, Adelmeijer J, Van-Hoorelbeke K, Urbanus RT, Lisman T, de Groot PG. Platelet adhesion to dimeric β -glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein I β and apolipoprotein E receptor 2'. *J Thromb Haemost*. 2007;5:369–377.
  35. Vega-Ostertag ME, Pierangeli SS. Mechanisms of aPL-mediated thrombosis: effects of aPL on endothelium and platelets. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:190–197.
  36. Meroni PL, Gerosa M, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO. Updating on the pathogenic mechanisms of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34:332–337.
  37. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Tincani A, Balestrieri G. Antiphospholipid antibodies and

the endothelium. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:587–602.

38. Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation.* 1999;99:1997–2002.
39. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, Bossi F, Ziller F, Sblattero D, Meroni P, Tedesco F. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood.* 2005;106:2340–2346.
40. Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, Girardi G. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood.* 2007;110:2423–2431.
41. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2120–2124.
42. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1030-1035.

РЕЗЮМЕ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ

Чернишов А.В., Андрейченко С.В., Талько В.В.

В оглядовій статті наведені сучасні дані, що стосуються можливих механізмів розвитку антифосфоліпідного синдрому. Розглядаються варіанти шкідливого впливу патологічних антифосфоліпідних антитіл на основні регуляторні системи організму, зокрема на систему комплементу. Надається уявлення про можливу роль взаємодії антифосфоліпідних антитіл і механізмів розвитку запалення, що є властивим для організму.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, антифосфоліпідні антитіла, патогенез

SUMMARY

PATHOGENIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Chernyshov A.V., Andreychenko S.V., Talko V.V.

Contemporary data about possible mechanisms of development of antiphospholipid syndrome are presented in the review. Possible variants of harmful influence of antiphospholipid antibodies on the main regulatory body systems, especially on complement system are described. Possible role of interrelations between antiphospholipid antibodies and mechanisms of inflammation in the body is discussed.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, pathogenic mechanisms

УДК: 612.397-81+616.127-005.8:577.17

ДИСЛІПІДЕМІЯ ТА ІМУННИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Н.Г.БИЧКОВА, С.А.БИЧКОВА*

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

*Українська військова медична академія

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це хронічне дифузне прогресуюче неалергічне запалення бронхів, обумовлене довготривалим подразненням та запаленням слизової оболонки бронхіального дерева, що веде до прогресуючого порушення легеневої вентиляції та газообміну за обструктивним типом [1]. Відповідно до нових подань про патогенез ХОЗЛ, зменшення прохідності дихальних шляхів пов'язане з їхньою запальною відповіддю на вплив факторів ризику, що надалі призводить до мукоциліарної дисфункції, структурних змін у бронхах і в паренхімі легенів, а також до системних проявів захворювання [2]. У цьому контексті ХОЗЛ розглядають як системну патологію з підвищеним рівнем циркулюючих про-

запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) та інтерлейкін-8 (ІЛ-8) [3]. Ці та інші медіатори, можливо, відповідальні за хронічний катаболічний стан, що, зрештою, призводить до таких системних ефектів, як втрата ваги, м'язової маси, дисфункції й порушення метаболізму кістякових м'язів, остеопорозу, порушення з боку серцево-судинної й нервової систем.

Якщо ХОЗЛ є глобальною соціально-медичною проблемою в пульмонології, то метаболічний синдром (МС) – це стан, що характеризується найбільш високим ризиком розвитку потенційно фатальних ускладнень, в т.ч. з боку серцево-судинної системи [4]. Таке розуміння перебігу МС пов'язане з тим, що у таких пацієнтів уражен-