

УДК 616-097+616. 0

ЕВТУШЕНКО И.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра клинической фармакологии, клинической фармации и фармакотерапии

СОМАТИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Резюме. Освещена проблема диагностики междисциплинарной патологии, обусловленной антифосфолипидным синдромом. Описаны системные клинические проявления антифосфолипидного синдрома. Проанализированы современные классификационные критерии антифосфолипидного синдрома, выделены диагностически значимые антифосфолипидные антитела и подходы к их лабораторному определению. Сделан вывод о необходимости внедрения диагностических паттернов в общемедицинскую практику для своевременной диагностики и лечения полиорганной патологии, обусловленной антифосфолипидной ассоциированной васкулопатией.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, соматические и неврологические проявления, антитела.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-иммунологический симптомокомплекс, включающий рецидивирующий тромбоз, привычное невынашивание беременности, различные поражения соматической и нервной системы, тромбоцитопению, кожные изменения и др. Впервые описан английским ревматологом Хьюзом (Hughes G.R. et al., 1986).

В основе развития клиники АФС лежит аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антител к фосфолипидам — универсальным компонентам важнейших структур организма — клеточных мембран и митохондрий, которые участвуют в формировании цитолеммы тромбоцитов, эритроцитов, эндотелия сосудов, клеток нервной ткани. Существует несколько классов мембранных фосфолипидов, различающихся по структуре и иммуногенности. Наиболее распространенные в организме «нейтральные» фосфолипиды — фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин. «Отрицательно заряженные» (анионные) фосфолипиды — фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидинозитол и кардиолипин (дифосфатидилглицерол) локализуются на внутренней поверхности биомембран и экспонируются в процессе клеточной активации.

Антитела к фосфолипидам (аФЛ) — это гетерогенная популяция органонеспецифических аутоантител, реагирующая с отрицательно заряженными, реже — нейтральными фосфолипидами, фосфолипидсвязывающими белками, антигенными детерминантами фосфолипидных компонентов коагуляционного каскада, мембран эндотелия, тромбоцитов, глии нервных клеток, что объясняет полиморфизм клинических проявлений антифосфолипидного синдрома. аФЛ могут образовываться под влиянием как экзогенных, так и эндогенных

факторов. Экзогенная стимуляция в большинстве случаев связана с инфекционными агентами (бактериальными, вирусными — герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр и др.). Эндогенные стимуляторы образования аФЛ могут возникать при некоторых aberrантных иммунорегуляторных реакциях, сопровождающих аутоиммунные нарушения. Механизм действия аФЛ и обусловленные ими клинические проявления до конца не изучены.

Выделяют первичный и вторичный АФС. Первичный АФС — идиопатически возникающая патологическая выработка аФЛ, сопровождающаяся развитием клиники АФС (Алекберова З.С. и соавт., 1996). Вторичный АФС — выработка аФЛ как проявление системных, аутоиммунных, гематологических, инфекционных, онкологических заболеваний, включая применение ряда лекарственных препаратов (Баркаган З.С. и соавт., 2000).

С учетом многообразия клинических проявлений АФС на сегодняшний день это междисциплинарная проблема, изучаемая во всем мире специалистами в области ревматологии, кардиологии, гинекологии, неврологии, дерматологии и др.

В 1994 г. на VI Международном симпозиуме было предложено называть АФС синдромом Хьюза, внесшего наибольший вклад в изучение этой проблемы (Alarcón-Segovia D. et al., 1992). В Лондоне организовано международное общество по изучению этого синдрома (Hughes Syndrome Foundation).

Клинические проявления антифосфолипидного синдрома разнообразны (Калашникова Л.А., 1997; Решетняк Т.М., Khamashta M.A., 2000; Евтушенко С.К. с соавт., 2002, 2010):

© Евтушенко И.С., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

— **кожный симптом:** сетчатое ливедо (livedo reticularis), реже — некроз, изъязвление и др.;

— **репродуктивная функция:** первичное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборт в I или потеря плода во II—III триместрах;

— **кардиологические:** пролапс митрального клапана, который варьирует от минимальных нарушений (незначительная регургитация, утолщение створок клапанов) до тяжелых пороков сердца и др.;

— **системный тромбоз:** венозный и/или артериальный (сердца, почек, артерий глаза и пр.);

— **гематологические проявления** — чаще всего в виде тромбоцитопении, обычно количество тромбоцитов уменьшается умеренно (70 000–100 000/мм³). Отмечают также Кумбс-положительную гемолитическую анемию, реже — синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии);

— **почечные нарушения:** тубулопатия, пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность;

— **неврологические нарушения:** инсульт, транзиторные ишемические атаки (протекающие в рамках синдрома Снеддона), мультиинфарктная деменция, острая ишемическая энцефалопатия, эмболический инсульт, венозный церебральный тромбоз, психозы, когнитивные нарушения, псевдорассеянный склероз, мигрень и мигренозный инсульт, эпилепсия, хорея, гемибаллизм, мозжечковая атаксия, спинальные синдромы (миелопатия, полиневропатия, синдром Гийена — Барре, синдром Рейно).

В литературе описаны такие редко выявляемые соматические проявления АФС, как печеночные (синдром Бадда — Киари, инфаркт печени), надпочечниковые (надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона), глазные (тромбоз артерий сетчатки, атрофия зрительных нервов) (Myones B.L., McCurdy D., 2000). Перечисленные проявления АФС возможны как отдельно, так и в различных сочетаниях (Brey R.L., Escalante A., 1998; Sanna G. et al., 2003).

С клинической точки зрения для диагностики неврологических нарушений, обусловленных АФС, важна комплексная оценка анамнестических, клинических и лабораторных данных, что позволяет правильно поставить диагноз и своевременно назначить патогенетическую терапию. Лабораторная диагностика неврологических нарушений при АФС основывается на определении серологических маркеров АФС. В зависимости от методов определения выделяют 3 группы аФЛ:

1) выявляемые в ложноположительных реакциях Вассермана (ЛПРВ). Различают 2 типа ЛПРВ: «острую» — временно положительную реакцию, которая проявляется в ходе инфекционного процесса (несифилитического) или после него и исчезает через некоторое время после болезни; «хроническую» — она может быть положительной на протяжении более 6 мес. — от нескольких лет до конца жизни. Последний тип отмечен при неопластических и аутоиммунных процессах, особенно часто —

у больных системной красной волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями, включая ревматические;

2) определяемые с помощью радиоиммунного или иммуноферментного методов с использованием иммобилизованного на твердой фазе кардиолипина, реже — других фосфолипидов;

3) выявляемые с помощью коагуляционного метода, основанного на способности аФЛ влиять на течение фосфолипидзависимых коагуляционных реакций. Выявляемые таким способом аФЛ получили название «волчаночный антикоагулянт».

Лабораторная диагностика АФС основывается на определении различных типов аФЛ с помощью существующих тест-систем и методик.

Определяемые антитела к кардиолипину (аКЛ) могут относиться к различным классам (изотипам) иммуноглобулинов, чаще всего исследуются аКЛ изотипов IgG, IgM, IgA. Количественная оценка осуществляется в международных единицах, соответственно, для количественного определения аКЛ изотипа IgG введена единица измерения GPL (GPL = IgG phospholipid units), для аКЛ изотипа IgM — MPL (MPL = IgM phospholipid units), а для изотипа IgA — APL (APL = IgA phospholipid units).

Изотипы аКЛ определяются как отдельно, так и в сочетаниях, например IgG и IgM. Существуют наборы для качественного определения аКЛ изотипов IgA, IgG, IgM в одном образце сыворотки крови.

Если аКЛ определяются иммуноферментным методом с расчетом индекса кардиолипина (INDEX) на основании полученных результатов оптической плотности исследуемой сыворотки, то пересчет в международные единицы осуществляется согласно таблицам. Так, например, для аКЛ изотипа IgA перевод значения индекса сыворотки в APL представлен в табл. 1, а для IgG — в табл. 2.

На основании полученных лабораторных данных выделяют такие серологические варианты АФС:

1. Серопозитивный, при котором определяются положительные серологические маркеры.

2. Серонегативный, при котором выражены классические клинические проявления патологии, но отсутствуют серологические маркеры.

В 1992 г. D. Alarcón-Segovia и соавт. (1992) предложили классификационные критерии АФС при системной красной волчанке (вторичный АФС).

Клинические признаки:

- 1) рецидивирующие спонтанные аборт;
- 2) венозный тромбоз;
- 3) артериальная окклюзия;
- 4) язвы на нижних конечностях;
- 5) сетчатое ливедо;
- 6) гемолитическая анемия;
- 7) тромбоцитопения.

Определенный АФС: наличие двух и более клинических признаков и аКЛ (больше 5 стандартных отклонений от нормы).

Вероятный АФС:

1) выявление одного клинического признака и аКЛ (больше 5 стандартных отклонений от нормы);

Таблица 1. Таблица пересчета значений индекса сыворотки аКЛ изотипа IgA в APL

INDEX	Результат определения аКЛ изотипа IgA	APL
< 0,90	Отрицательный	< 15
0,91–1,09	Слабоположительный	15–16
> 1,10	Положительный	> 16

Таблица 2. Таблица пересчета значений индекса сыворотки аКЛ изотипа IgG в GPL

INDEX	Результат определения аКЛ изотипа IgG	GPL
< 0,90	Отрицательный	< 15
0,91–1,09	Слабоположительный	15–16
> 1,10	Положительный	> 16

2) выявление двух клинических признаков и аКЛ (больше 2, но меньше 5 стандартных отклонений от нормы).

Сомнительный АФС:

1) наличие двух клинических признаков, но аКЛ не выявлены;

2) наличие одного клинического признака и аКЛ (больше 2, но меньше 5 стандартных отклонений от нормы);

3) отсутствие клинических признаков и наличие аКЛ (больше 5 стандартных отклонений от нормы).

Сегодня диагностическими базисными критериями АФС являются:

1. Сосудистый тромбоз. Один (или более) клинический эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в каких-либо ткани или органе как проявление системной васкулопатии.

2. Патология беременности:

— один (или более) случай внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации;

— три или более последовательных случая спонтанных аборт в срок до 10 недель гестации.

3. Лабораторные критерии:

3.1. Наличие аКЛ изотипа IgG и/или IgM в крови в средних или высоких титрах по результатам двух или более исследований с промежутком не менее 6 нед.

3.2. Выявление волчаночного антикоагулянта в плазме крови в двух или более образцах с промежутком не менее 6 нед. (согласно руководству Международного общества тромбозов и гемостаза).

АФС считается определенным при наличии одного клинического и одного серологического критерия.

4. Дополнительные критерии: livedo reticularis, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, клапанные поражения, хорея, мигрень, антифосфолипидные антитела других типов.

В лечении АФС, связанного с полиорганными нарушениями, применяют кортикостероиды (бетаметазон), антиагреганты (дипиридамол, ацетилсалициловая кислота), антикоагулянты (варфарин, клопидогрель), плазмаферез, иммуноглобулины внутривенно (биовен, октогам), препараты аминокислотного ряда (гидроксихлорохин).

Целесообразно внедрение диагностических паттернов АФС во всех клиниках, занимающихся проблемой кардиогенной и цереброваскулярной патологии, особенно у женщин молодого возраста.

В связи с этим чрезвычайно важно в начале дебюта АФС уточнять анамнез (случаи спонтанных выкидышей, невынашивания, лечение бесплодия, прием противозачаточных средств, повышенная кровоточивость, обильные менструации), а также проводить тщательное соматическое дообследование (особенно сердца, почек).

Список литературы

1. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. и др. Антифосфолипидный синдром: оценка диагностических и классификационных критериев // *Клин. медицина.* — 1996. — 6. — 39–41.
2. Баркаган З.С., Момот А.П., Цывкина Л.П. и др. Принципы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома // *Клин. лаб. диагностика.* — 2000. — 3. — 47–51.
3. Евтушенко С.К., Иванова М.Ф., Гончарова Я.А., Каплун А.В. Синдром ригидного человека, обусловленный системной антифосфолипид-ассоциированной васкулопатией // *Неординарные (раритетные) синдромы заболеваний нервной системы у детей и взрослых: Материалы Междунар. конф., 2–3 октября 2003 г. — Донецк, 2003.* — 398 с.
4. Евтушенко С.К., Иванова М.Ф., Евтушенко И.С., Москаленко М.А. Нейроваскулярные проявления антифосфолипидного синдрома (клиника, диагностика, классификация) // *Укр. вісн. психоневрології.* — 2002. — 10 (2/31). — 38–41.
5. Калашникова Л.А. Нарушения мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома // *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 1997. — 10. — 65–73.
6. Москаленко М.А., Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Майлян Э.А., Иванова М.Ф. Антифосфолипидный синдром матери как одна из причин развития церебрального паралича у детей // *Укр. вісн. психоневрології.* — 2002. — 10 (3/32). — 18–19.
7. Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Антифосфолипидный синдром: серологические маркеры, диагностические критерии, клинические проявления, классификация, прогноз // *Терапевт. арх.* — 1998. — 12. — 74–78.
8. Alarcón-Segovia D., Pérez-Vekquez M.E., Villa A.R., Drenkard C., Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1992. — 21 (5). — 275–286.
9. Angelini L., Zibordi F., Zorzi G., Nardocci N., Caporali R., Ravelli A., Martini A. Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood // *Neuropediatrics.* — 1996. — 27 (3). — 149–153.
10. Brey R.L., Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome // *Lupus.* — 1998. — 7 (Suppl. 2). — S67–S74.

11. Hughes G.R., Harris N.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome // *J. Rheumatol.* — 1986. — 13 (3). — 486-489.

12. Khamashta M.A. Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. — Springer-Verlag London, 2000. — 474 p.

13. Myones B.L., McCurdy D. The antiphospholipid syndrome: immunologic and clinical aspects. *Clinical spectrum and treatment* // *J. Rheumatol.* — 2000. — 27 (Suppl. 58). — 20-28.

14. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J., Khamashta M.A., Hughes G.R. Central nervous system involvement in the

antiphospholipid (Hughes) syndrome // *Rheumatology (Oxford)*. — 2003. — 42 (2). — 200-213.

15. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T., Locksbin M.D., Branch D.W., Piette J.C., Brey R., Derksen R., Harris E.N., Hughes G.R., Triplett D.A., Khamashta M.A. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop // *Arthritis Rheum.* — 1999. — 42 (7). — 1309-1311.

Получено 07.05.13 □

Євтушенко І.С.

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

СОМАТИЧНІ ТА НЕВРОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ

Резюме. Висвітлено проблему діагностики міждисциплінарної патології, зумовленої антифосфоліпідним синдромом. Описані системні клінічні прояви антифосфоліпідного синдрому. Проаналізовано сучасні класифікаційні критерії антифосфоліпідного синдрому, виділено діагностично значущі антифосфоліпідні антитіла, підходи до їх лабораторного визначення. Зроблено висновок про необхідність впровадження діагностичних патернів у загальномедичну практику для своєчасної діагностики і лікування поліорганної патології, зумовленої антифосфоліпідною асоційованою васкулопатією.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, соматичні і неврологічні прояви, антитіла.

Yevtushenko I.S.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacology
and Pharmacotherapy, Donetsk, Ukraine

SOMATIC AND NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Summary. The problem of the diagnosis of multidisciplinary pathology associated with antiphospholipid syndrome is considered. systemic clinical manifestations of antiphospholipid syndrome are described. The current classification criteria of antiphospholipid syndrome had been analyzed, diagnostically significant antiphospholipid antibodies and approaches to their laboratory determination were marked out. The authors concluded that the introduction of diagnostic patterns in general practice is necessary for the timely diagnosis and treatment of multiple organ disease, caused by antiphospholipid associated vasculopathy.

Key words: antiphospholipid syndrome, somatic and neurological manifestations, antibodies.