

ИНФОРМАЦИЯ

УДК: 576.809.7:547.953

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ (ПО МАТЕРИАЛАМ 9-го МЕЖДУНАРОДНОГО СИМПОЗИУМА).

Тур, Франция, 12-16 сентября 2000 г.

Т. М. Решетняк

Институт ревматологии (дир.- член-корр. РАМН Е.Л.Насонов) РАМН, Москва

В сентябре 2000г. в г. Туре (Франция) состоялся 9-й Международный симпозиум по антифосфолипидному синдрому (АФС). Научная программа была насыщенной и включала 38 пленарных докладов, 42 устных сообщений, 2 постерные сессии с устными докладами или кратким представлением некоторых постеров. Были прочитаны 3 проблемные лекции: С.Т. Esmon (США) «Антикоагулянтная и противовоспалительная роль антикоагулянтного каскада протеина С», J.C. Ameisen (Франция) «Механизм и роль апоптоза в иммунной регуляции и иммунной патологии», E. Turnier-Lasserve (Франция) «Генетика АФС и СКВ», посвященные новейшим достижениям фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и иммунологии. Состоялось рабочее совещание по классификации АФС. На совещании были заслушаны результаты тестирования предварительных критериев АФС, доложенные M.D. Lockshin (США) и R.H.W Derksen (Голландия). E.N. Harris и T. Koike остановились на определении средних и высокопозитивных уровней антикардиолипидных антител (аКЛ). Выступление на совещании D.A. Triplett (США) и J. Arnout (Бельгия) было посвящено результатам тестирования предварительных критериев для волчаночного антикоагулянта (ВА). Дискутировались также вопросы включения некоторых антител, таких как антитела к бета2 гликопротеину I (β_2 -ГП I) и антитела к фосфатидилэтаноламину, в критерии диагноза АФС (M.A. Khamashta, R. Roubé, Y. Shoenfeld, J.A. Mclotyre).

Большой интерес вызвал доклад E.N. Harris о сомнительном АФС, т.е. о тех случаях АФС, когда имеются клинические признаки, а уровни аКЛ низкопозитивные, или, наоборот, уровни аКЛ высокопозитивные, но нет клинических проявлений. Докладчиком предло-

жен алгоритм, описывающий последовательность исследования крови у больных с клиническими признаками АФС.

Значительное количество докладов было посвящено структуре и месту антител к β_2 -ГП I и выявлению расположения эпитопа в молекуле β_2 -ГП I. Человеческий β_2 -ГП I – плазменный белок, имеющий сродство к отрицательно заряженным фосфолипидам, представляющий собой гликозилированный одноцепочный полипептид, состоящий из 326 аминокислотных остатков с высоким содержанием пролина и цистеина. Этот белок является одним из основных антигенов аутоиммунного заболевания, называемого АФС. Для лучшего понимания механизма этой патологии группа исследователей из Голландии (P.G. de Groot и соавт.) изучили кристаллическую структуру очищенного человеческого плазменного β_2 -ГП I. Оказалось, что этот полипептид имеет вытянутую форму. Домен III и IV являются тяжело гликозилированными, что защищает их от межбелкового взаимодействия; они служат связующим звеном с V доменом и в большей части выставлены в кровь. Домен V содержит большой позитивный отрезок и подвижную гидрофобную петлю, ответственную за фосфолипидное связывание. Домены I и II содержат связывающие участки для антител, и когда молекула связывается с мембранами, эти домены выставлены далеко в раствор. Такое строение дает возможность легкого взаимодействия домена I и II с циркулирующими антителами.

Работа группы исследователей из Австралии (S.W. Reddel, Y.X. Wang, Y.H. Sheng, S.A. Krilis) продемонстрировала, что человеческие циркулирующие анти- β_2 -ГП I аутоантитела связываются с эпитопом, расположенным на домене I. Анти- β_2 -ГП I из крови аутоиммунных мышей у 18 из 21 больных не связы-

вались с мутантом, содержавшим выключенный домен I, тогда как наличие единичных точковых мутаций в этом домене приводило к высокому связыванию антител β_2 -ГП I.

В докладе Т. Коике и соавт. (Япония) было подчеркнута значение электростатического взаимодействия между доменом IV и V в молекуле β_2 -ГП I и появления «загадочного» эпитопа в домене IV. После инициации единичного эпитопа в молекуле β_2 -ГП I может происходить внутримолекулярное перераспределение эпитопов. Определенные клинические проявления могут зависеть от распространенности эпитопа и специфичности анти- β_2 -ГП I у различных индивидумов.

Антитела к протромбину относятся к семейству антифосфолипидных (аФЛ). Выявление этих антител у больных с АФС варьирует от 50 до 90 %, завися от примененных лабораторных методик. Наиболее часто используется иммуноферментный метод исследования, позволяющий быстро определять титр и изотип антител. К сожалению, исследования антипротромбиновых антител недостаточно стандартизированы. М. Galli (Италия) в своем докладе привела анализ литературных данных по антителам к протромбину с 1995-1998 гг, включавших 1 440 больных и контрольной группы из 371 человека, сопоставимых по полу и возрасту. Семь исследований, указывавших на достоверную связь между антипротромбиновыми антителами и тромбозами, анализировались с помощью одномерного анализа. Многомерный анализ был выполнен в пяти сообщениях, и только в двух из них была подтверждена указанная связь. Была проанализирована чувствительность и специфичность антипротромбиновых антител по отношению к тромбозам в зависимости от изотипов антител и локализации тромбозов. Чувствительность была низкой, особенно, когда рассматривалась ассоциация между изотипом IgM и артериальными тромбозами, в то время как специфичность бывала выше, даже если титры антител варьировали в широких пределах. В заключение оратор подчеркнула, что проанализированные данные не позволяют рекомендовать исследования антипротромбиновых антител как рутинный метод для оценки риска тромбозов у больных с АФС.

В настоящее время интенсивно изучается роль аннексина V в коагуляции. В частности, в механизме акушерской патологии при АФС придается значение аннексину V (плацентар-

ный антикоагулянтный протеин I). Сообщение J.H. Rand (США) было посвящено возможной связи аннексина V с другими аФЛ и его роли в формировании АФС. Аннексин V – белок, связывающий анионные фосфолипиды и обладающий сильной антикоагулянтной активностью. Оказалось, что этот белок необходим для поддержания целостности плаценты и что он играет тромборегуляторную роль в фето-плацентарном барьере. При исследовании экспрессии аннексина V в плацентах женщин с аФЛ было отмечено снижение его на апикальной мембране синцитиотрофобласта по сравнению с плацентами женщин без АФС (контрольная группа). Гипотеза авторов о роли этого белка в АФС основывается на том, что 1) аннексин V играет роль в поддержании целостности плаценты; 2) уровень этого белка заметно снижен в плаценте у женщин с аФЛ; 3) аФЛ снижают количество аннексина V в культуре трофобласта и эндотелиальных клетках; 4) гипотеза дает правдоподобное объяснение парадокса «феномена волчаночного антикоагулянта», когда в фосфолипид-зависимых тестах свертывания крови выявляется удлинение этих показателей, а на практике прослеживается тенденция к тромбообразованию.

Исследования последних лет выявили связь между воспалением и коагуляцией. Доклад С.Т. Esmon (США) был посвящен антикоагулянтной и провоспалительной роли белка С в антикоагулянтном каскаде. Протеин С и его кофактор протеин S (свободная форма протеина S) – естественные плазменные антикоагулянты; по-видимому, первый является главным субстратом, вовлекаемым в перекрещивание двух процессов. Активация протеина С осуществляется тромбином, после того как последний связывается с тромбомодулином на мембране эндотелиальной клетки. Медиаторы воспаления: интерлейкин I (ИЛ1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), эндотоксины, - могут снижать активность протеина С, блокируя транскрипцию тромбомодулина и гена эндотелиального рецептора протеина С. Лечение с помощью ФНО α повышает способность лейкоцитов отщеплять тромбомодулин от поверхности эндотелиальных клеток. Инкубация ИЛ1 с эндотелием приводит к активации металлопротеиназ, которые быстро отщепляют эндотелиальный рецептор протеина С от поверхности эндотелия. Необычным признаком тромбомодулина явилось наличие остатка ме-

тионина, который чрезвычайно чувствителен к окислению. Как результат, когда прилипшие к эндотелию лейкоциты активизируются, оксиданты предположительно окисляют метионин, вызывая дальнейшее снижение активности тромбомодулина. Играть ли подобные механизмы роль в аутоиммунно-опосредованных васкулитах или тромботических осложнениях, остается вопросом. Тем не менее иммуноцитохимические исследования показали, что в сосудах больных гранулематозом Вегенера уровень тромбомодулина очень низкий или отсутствует, а количество плазменного тромбомодулина увеличено. Как отмечалось выше, для функциональной активности протеина С необходим кофактор – протеин S. Последний необходим активированному протеину С (APC) для того, чтобы функционировать как антикоагулянт. Он циркулирует в плазме в двух формах: в свободной и связанной с компонентом комплемента, C4b связанный протеин. Только в свободной форме протеин S функционирует как антикоагулянт. Уровень протеина S при различных воспалительных заболеваниях, как правило, снижен. Докладчик привел данные некоторых исследователей, показавших, что в экспериментальных моделях инфузия ИЛ1 снижает уровень свободного протеина S и повышает концентрацию C4b протеина. Обнаружена также и протеолитическая инактивация протеина S. Уровень протеина S и функция APC снижена у беременных и больных, принимающих непрямые антикоагулянты. Принимая во внимание воспалительный компонент аутоиммунных заболеваний и естественную тенденцию при беременности к снижению уровня протеина S, оба процесса (тромбоз и воспаление) должны действовать однонаправлено, увеличивая риск тромбозов при физиологической беременности. В заключение С.Т. Esmon подчеркнул, что приведенное представление о действии каскада протеина С иллюстрирует снижение его антикоагулянтного действия медиаторами воспаления с помощью различных механизмов.

Сообщение R.A. Asherson "Antiphospholipid antibodies, Malignancies and Paraproteinemias" было посвящено анализу эпидемиологических данных неопластических процессов при АФС и клиническим связям между тромботическими исходами при различных злокачественных новообразованиях и аФЛ. В своем вступлении автор отметил, что еще в 1865г А. Trousseau впервые обратил внимание

на возможность тромботических окклюзий у больных с карциномой и указал на роль разнообразных патогенетических факторов. С момента открытия аФЛ имеется значительное количество сообщений об ассоциации между аКЛ и тромботическими осложнениями у больных с неопластическими процессами различных локализаций. Кроме того, экспериментальными работами были продемонстрированы рост опухоли наряду с повышением агентов, активирующих коагуляцию крови, и ее регрессия при подавлении коагуляции. Эти исследования привели к использованию варфарина у больных, страдающих мелкоклеточной карциномой легких. В настоящее время ясно, что роль аФЛ должна всегда приниматься во внимание в патогенезе сосудистых окклюзий при синдроме Труссо. R.A. Asherson подчеркнул, что существует необходимость диагностического поиска у всех больных с первичным АФС (ПАФС) (клинического, серологического, радиологического) для исключения неопластического процесса, который во время тромбоза может отходить на второй план, как, например, при карциноме яичников, когда диагностика опухолевого процесса может быть затруднена и даже невозможна. Небактериальные тромботические эндокардиты нередко сопровождают злокачественные новообразования и документированы у больных с карциномой легкого, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы. В частности, докладчик отметил описание D. Bessis и соавт. о выявлении небактериального эндокардита, ВА, антител к фосфатидилэтаноламину и β_2 -ГП I у больного с синдромом Труссо. Было отмечено сообщение о связи между В-клеточной лимфомой, асептическими некрозами костей и аФЛ. Частота аФЛ у больных с неопластическими процессами, как и частота тромбозов, колеблется в широких пределах. В 1988г В. Jude и соавт. среди серии ВА-позитивных больных обнаружили 17 пациентов, имевших в анамнезе неоплазии, включая гематологические и различные единичные опухоли, среди которых рак молочной железы, мочевого пузыря, яичников, языка, губы. В 1984г С. Finazzi оценили 319 больных с аФЛ (207 больных с ПАФС, 112 с СКВ), наблюдавшихся в течение 5 лет с регулярным 6-месячным осмотром. У 5 из них были выявлены онкологические заболевания: у 1 - больной с ПАФС - карцинома груди и у 4 - лимфома Ходжкина. Кроме того, у 5 из 18 больных, умер-

ших за период наблюдения, диагностировались лимфопролиферативные новообразования. В заключение автор подчеркнул, что злокачественные новообразования могут ассоциироваться с аФЛ намного чаще, чем с собственно тромботическими осложнениями (артериальными и венозными). Гематологические проявления АФС (тромбоцитопения или гемолитическая анемия) при неопластических процессах отмечаются реже. В своем докладе R. Asherson остановился и на случаях, когда моноклональная гаммапатия сопровождается ВА-позитивностью и повышенными уровнями IgM-аКЛ. Таким образом, при верификации АФС необходимо помнить, что вероятность аФЛ-позитивности при неопластических процессах высока. Однако IgM-аКЛ изотип редко ассоциируется с сосудистыми окклюзиями, это может объяснять отсутствие связи между наличием в крови аФЛ, неопластическими процессами и тромботическими исходами.

Сообщение С. Cervera было посвящено кардиологическим аспектам АФС. Утолщение клапанов сердца - наиболее частая эхокардиографическая находка у больных с аФЛ. Митральная регургитация, выявляемая в 22% и 26% - соответственно - при первичном и вторичном АФС, одна из причин гемодинамических нарушений у больных с аФЛ. Аортальная регургитация, по мнению докладчика, встречается при АФС реже - в 6% и 10% случаях - соответственно. Стенозы клапанов сердца при АФС выявляются довольно редко и, как правило, сочетаются с клапанной недостаточностью. Поражение клапанного аппарата правых отделов сердца также встречается редко и отражает наличие вторичной легочной гипертензии. Были приведены дифференциально-диагностические признаки АФС и ревматической лихорадки (ревматических пороков сердца).

Имеется ли поражение почек при АФС, остается одним из клинических вопросов. Это важно и при проведении дифференциального диагноза между первичным и вторичным АФС на фоне СКВ. Выступление D. Nochy и соавт. (Франция) было посвящено этой проблеме. На основе анализа биопсий почек 16 больных с ПАФС с поражением почек автор охарактеризовал клинические и гистологические признаки нефропатии, ассоциированной с ПАФС. Выделение данной нефропатии открывает новые перспективы в терапии поражения почек при АФС.

Доклад невропатолога В. Brey (США) касался неврологических проявлений АФС. Докладчик представила целенаправленный обзор оценки поражения нервной системы у больных с аФЛ, связи патологии нервной системы с аФЛ в ходе дифференциального диагноза некоторых специфических неврологических синдромов.

Анализу эпидемиологических данных было посвящено выступление M. Petri (США). Автор привела прогностически неблагоприятные признаки развития коронарной болезни, тромбозов при АФС.

Роль половых гормонов в развитии СКВ продолжает обсуждаться. Выступление R. Lahita было посвящено месту гормональных контрацептивных препаратов, заместительной эстрогенной терапии и возможности использования андрогенов при АФС.

Механизм сосудистых осложнений при АФС остается неясным. Хотя никакой взаимосвязи между аФЛ и атеросклерозом не было обнаружено, некоторые авторы определенную роль в генезе развития тромбозов при АФС приписывают раннему атеросклерозу. P.L. Meroni и соавт. отметили возможность новых терапевтических подходов в виде применения гиполипидемических препаратов (статинов) при АФС.

Вопросы терапии, профилактики тромбозов и перспективных тенденций будущего в лечении АФС были затронуты в выступлениях M. Khamashta (Великобритания), R. Derksen (Голландия), M. Lockshin (США).

В заключение выступил G. Hughes с докладом «Размышление об АФС в приходящем Миллениуме». В его выступлении были подчеркнуты вопросы возможностей и вероятностей в исследованиях по проблеме АФС. В частности, формируя вопросы возможностей, докладчик подчеркнул, что в недалеком будущем АФС станет распознаваться как наиболее частое аутоиммунное заболевание, превосходящее по частоте СКВ и синдром Шегрена. Рутинные иммунологические исследования для определения аФЛ, антител к окисленным липопротеидам низкой плотности, антител к β_2 -ГП I станут основными в оценке риска развития атеросклероза. Тестирование аФЛ вместе с измерением, например, уровней холестерина в крови и липопротеидах станут рутинными лабораторными методами при обследовании здоровой популяции. Выявление аФЛ явится

показанием к длительному применению аспирина или гипохолестеринемической диеты.

Таким образом, подводя итоги краткого обзора, следует отметить, что прошедший фо-

рум затронул все стороны проблемы АФС: фундаментальные, клинические, вопросы терапии и профилактики, а также планы на будущее.

Приложение



Дифференциальный диагноз между АФС-ассоциированным поражением клапанов сердца, ревматической лихорадкой и инфекционным эндокардитом

Признаки	АФС-ассоциированные	Ревматическая лихорадка	Инфекционный эндокардит
Лихорадка	±	±	+
Лейкоцитоз	-	-	+
СРБ	-	-	+
Посев крови/серология	-	-	+
аФЛ	+	-	-
Эхо-КГ	Диффузное утолщение клапанов (если локальное, то в середине или у основания створки). Утолщение хорд, разрушение и кальцификация створок - редки и минимальны	Ограниченное утолщение клапанов с вовлечением краев створок. Утолщение хорд, разрушение и кальцификация створок - характерны и значительны	Вегетации на предсердной поверхности предсердно-желудочковых клапанов и/или аортальной поверхности аортального клапана. Часто встречаются абсцессы и разрыв клапана