

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Т.М. Талако

Белорусский государственный медицинский университет

Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется обнаружением в крови антифосфолипидных антител (АФЛА), из которых наиболее широко известны волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (анти-КЛ) и к β 2-гликопротеину 1 (анти- β 2ГП I) и наличием хотя бы одного из клинических проявлений АФС: венозные и/или артериальные тромбозы, акушерскую патологию и тромбоцитопения [5,7]. АФС может быть самостоятельным или ассоциированным с другими аутоиммунными заболеваниями. В 20–30% случаев при СКВ наблюдается развитие АФС [2]. АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека, одной из ведущих причин невынашивания беременности и относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины [8]. На настоящий момент вопросы течения заболевания и патогенетически обоснованной терапии АФС остаются до конца не изученными.

Цель исследования: выявить отличительные иммунологические черты, характерные для пациентов с СКВ, ассоциированной с АФС, по сравнению с пациентами с изолированным АФС.

Задачи: проанализировать показатели общего анализа крови и коагулограммы, содержание АФЛА (анти-КЛ, анти- β 2ГП I и ВА), уровень Д-димеров среди пациентов с АФС и при его ассоциации с СКВ.

Материалы и методы. 32 пациента женского пола в возрасте от 26 до 57 лет с АФС без эпизодов тромбозов крупных сосудов в анамнезе, не беременные на момент исследования были разделены на 2 группы. В группу 1 вошли 16 пациентов с достоверным диагнозом АФС, во 2-ю группу - 16 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, ассоциированной с АФС. Антикоагулянтная терапия (варфарин, дальтепарин) пациентам не назначалась, в качестве антиагрегантной терапии использовалась ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут. Всем пациентам выполняли общий анализ крови, определяли антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину I классов G,A,M суммарно и классов G и M по отдельности методом иммуноферментного анализа, ВА в коагуляционных тестах, коагулограмму с Д-димерами. Полученные данные обрабатывали в программе STATISTICA 8.0 непараметрическими методами. Для сравнения двух независимых групп использовали тест Манна-Уитни, для выявления корреляционных связей – коэффициент корреляции Спирмена R. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены медианой (25-75 квартили).

Результаты и обсуждение. Содержание лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютное число лимфоцитов и гранулоцитов, гематокрит в исследуемых группах пациентов находилось в пределах нормы и не отличались между собой. Величина скорости оседания эритроцитов была значительно выше во 2-й группе, что обусловлено активностью СКВ ($p=0,03$). Показатели коагулограммы (активированное частичное тромбиновое время, протромбиновое время, фибриноген, международное нормализованное отношение, тромбиновое время) мало отличались между двумя группами. Уровни АФЛА у пациентов обеих групп исследования превышали допустимые значения. У пациентов с СКВ, ассоциированной с АФС, выявлен значительно более высокий уровень антител к β 2-гликопротеину I класса G по сравнению с пациентами с изолированным АФС ($p=0,047$) (табл. 1).

Таблица 1

Содержание антифосфолипидных антител у пациентов с антифосфолипидным синдромом и при его ассоциации с системной красной волчанкой

Антифосфолипидные антитела	Пациенты с АФС (n=16)	Пациенты с СКВ, ассоциированной с АФС (n=16)	Допустимые значения, Ед/мл
Анти-КЛ класса G,A,M	47,34 (31,24-91,77)	92,12 (88,13-99,05)	45
Анти-КЛ класса G	13,44 (5,28-44,77)	19,15 (14,6-103,04)	12
Анти-КЛ класса M	30,06 (9,44-44,7)	11,5 (5,27-40,07)	12
Анти- β 2ГП I класса G,A,M	6,37 (5,19-17,43)	14,38 (6,24-23,54)	5
Анти- β 2ГП I класса G	6,51 (6,24-9,65)	16,4 (9,71-38,4)*	7
Анти- β 2ГП I класса M	8,39 (6,24-45,34)	8,1 (6,24-48,53)	7

Примечание. * $p < 0,05$

Ранее было показано, что анти-β2ГП I антителам, особенно класса G, принадлежит ведущая роль в возникновении тромбозов у пациентов с АФС [6]. Выявление нами значительно более высокого уровня указанных антител во 2-й группе пациентов согласуется с результатами предыдущих исследований [3].

Уровень ВА в 1-й группе составил 1,18 (1,02-1,44) у.е., во 2-й группе — 1,14 (1,07-1,64) у.е. при норме до 1,2 у.е. Статистически значимых отличий между исследуемыми группами по величине Д-димеров выявлено не было: в 1-й группе она составила 634 (249-870) нг/мл, во 2-й группе — 855 (680–1290). Повышенный уровень Д-димеров (более 1000 нг/мл) чаще встречался во 2-й группе пациентов (у 6 из 16, p=0,035).

При проведении корреляционного анализа выявлена зависимость уровня АФЛА и Д-димеров и АФЛА между собой у пациентов исследуемых групп (табл. 2 и 3).

Таблица 2

Корреляционная зависимость содержания антифосфолипидных антител и Д-димеров у пациентов с антифосфолипидным синдромом

Параметры сравнения		Показатели анализа	
		Коэффициент корреляции Спирмена (R)	Достоверность зависимости (p)
Д-димеры, нг/мл	Анти-β2ГП I класс G	- 0,73	0,011
Анти-КЛ класс M	Анти-β2ГП I класс G	0,71	0,046
Анти-КЛ класс M	Анти-β2ГП I класс M	0,83	0,01

Выявленную отрицательную умеренную связь между антителами анти-β2ГП I класса G и Д-димерами у пациентов с АФС можно объяснить тем, что в отсутствие провоцирующего фактора (в качестве которого выступает сопутствующая инфекция) риск возникновения тромбозов у пациентов с АФС под воздействием данных антител низок [4].

Таблица 3

Корреляционная зависимость содержания антифосфолипидных антител и Д-димеров у пациентов с системной красной волчанкой, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом

Параметры сравнения		Показатели анализа	
		Коэффициент корреляции Спирмена (R)	Достоверность зависимости (p)
Д-димеры, нг/мл	Анти-КЛ класс M	- 0,90	0,037
ВА, у.е.	Анти-β2ГП I класс M	0,75	0,005

Существует мнение о том, что при АФС АФЛА антитела класса M могут выполнять защитную функцию, способствуя сохранению иммунологического гомеостаза, чем можно объяснить обратную зависимость между ними и уровнем Д-димеров в крови пациентов [1]. Обнаруженная отрицательная взаимосвязь средней значимости между уровнем анти-β2ГП I антител класса M и волчаночным антикоагулянтом во 2-й группе пациентов и уровнем анти-КЛ антител класса M в 1-й группе пациентов может отражать явление распространения антигенных детерминант, в отношении которых могут синтезироваться аутоантитела в процессе развития АФС [5].

Выводы. У пациентов с системной красной волчанкой, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, выявлен более высокий уровень антител к β2-гликопротеину I класса G по сравнению с пациентами с изолированным АФС. Указанная особенность относится к неблагоприятным прогностическим факторам тромбообразования у данной группы пациентов. Лучший прогноз имеют пациенты с СКВ, ассоциированной с АФС, у которых доминирующими АФЛА являются антитела к кардиолипину класса M.

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

T.M. Talako

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by presence of antiphospholipid antibodies, thrombosis and pregnancy loss. Objective: to find specific features of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with APS in compare to APS patients. 16 patients with APS and 16 patients with SLE and APS were enrolled in study. The level of anticardiolipin IgG and IgM and anti- β 2-glycoprotein-I IgM antibodies, lupus anticoagulant (LA), parameters of blood analysis did not differ between 2 groups. The level of anti- β 2-glycoprotein I antibodies IgG were significantly higher in patients with SLE and APS ($p=0,047$). Strong correlation of anti- β 2-glycoprotein I antibodies IgM and LA was found in this group. Conclusion: elevation of anti- β 2-glycoprotein 1 antibodies IgG could serve as specific feature of patients with SLE and APS.

Литература.

1. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте / Л.А. Калашникова, Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - 1997. - Т. 97. - № 6. - С. 59-65.
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром / под редакцией Е.Л. Насонова – М.: Литтерра, 2004, с.23-379.
3. Ревматология: национальное руководство / под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, с.467-484.
4. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V et al. Thrombus formation induced by antibodies to β 2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor / F. Fischetto, P. Durigutto, V. Pellis, A.Debeus, P. Macor // Blood, - 2005, - V.106, №7, - P.2340-2346.
5. Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S. et al. Current concept on the pathogenesis of the antophospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, F. Passam, S. Rahgozar, S.A. Krilis // Blood, - 2007, - V.109, №2, - P.422-430.
6. Koike T. Review Antophospholipid antibodies in arterial thrombosis / T. Koike // Annals of Medicine, - 2000, - V. 32, Suppl 1, - P.27-31.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi, D.W. Branch, R.L. Brey, R. Cervera // Journal of Thrombosis and Haemostasis, - 2006, - Vol.4, №2, - P.295-306.
8. Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A et al. Pulmonary events in antiphospholipid syndrome: influence of antophospholipid antibody type and levels / L. Stojanovich, M. Kontic, A. Djokovic, N. Ilijevski, N. Stanisavljevic, D. Marisavljevic // Scandinavian Journal of Rheumatology, - 2012, V.41, №3, - P.223-226.