

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Е.А. Белолитецкая¹, И.Б. Беляева¹, В.И. Мазуров¹, Е.А. Трофимов¹, С.В. Лапин²

¹ Северо-Западный Государственный Медицинский университет им. И.И. Мечникова,

² Санкт-Петербургский Государственный Медицинский университет им. И.П. Павлова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Антифосфолипидные антитела (АФА): волчаночный антикоагулянт (ВА), антикардиолипиновые антитела (аКЛ) и антитела к $\beta 2$ -гликопротеиду I (анти- $\beta 2$ -ГП-I) обнаруживаются у больных с системной красной волчанкой (СКВ) с частотой от 12 до 44%. В среднем у 50% больных с СКВ и наличием АФА развивается антифосфолипидный синдром (АФС). При серонегативном варианте АФС не определяются диагностически значимые титры «классических» антител, но могут присутствовать другие антитела к фосфолипидам: антитела к протромбину (аПТ), антитела к аннексину V, антитела к фосфатидилэтаноамину (аФЭ), антитела к фосфатидилсерин/протромбиновому комплексу (аФС-ПТ) и антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам. Наличие четырех антител (ВА+аКЛ+анти- $\beta 2$ -ГП-I+аПТ) ассоциируется с трёхкратным увеличением риска тромбообразования. У больных с СКВ и АФС, осложненным рецидивирующими тромбозами, наличие аКЛ и анти- $\beta 2$ -ГП-I ассоциировано с аллелем DRB1*0402.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, риск тромбообразования, антифосфолипидные антитела, серонегативный антифосфолипидный синдром.

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связан с синтезом АФА: волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипиновых антител (аКЛ) и антител к $\beta 2$ -гликопротеиду I (анти- $\beta 2$ -ГП-I) [1]. Классификационные критерии АФС представлены в табл. 1. АФС может быть первичным или развиваться на фоне другого заболевания, чаще всего СКВ.

Частота обнаружения АФА у больных с СКВ колеблется от 12 до 44% для ВА и от 10 до 19% для анти- $\beta 2$ -ГП-I [2]. АФС может развиваться у 50% больных с СКВ и наличием АФА.

ВА – это группа антител, которые *in vitro* ингибируют фосфолипид-зависимое свертывание крови. ВА представлен спектром аутоантител класса IgG и IgM, антигенами для которых служат преимущественно два фосфолипид-связывающих белка плазмы: протромбин и $\beta 2$ -ГП-1.

аКЛ реагируют с анионными фосфолипидами: кардиолипином и фосфатидилсерин. По результатам мета-анализа, проведенного Q. Reynaud и соавт. установлено, что выявление в крови больных СКВ ВА и аКЛ ассоциируется с повышенным риском артериальных тромбозов [3].

В 2003 G.R. Hughes и M.A. Khashamata впервые описали серонегативный вариант АФС при

котором в крови не определяются диагностически значимые титры «классических» антител, но могут присутствовать другие антитела к фосфолипидам: антитела к протромбину (аПТ), антитела к аннексину V, антитела к фосфатидилэтаноамину (аФЭ), антитела к фосфатидилсерин/протромбиновому комплексу (аФС-ПТ) и антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам. Их диагностическая значимость для АФС до конца не определена.

Спектр АФА при серонегативном варианте АФС

Установлено, что антитела к протромбину (аПТ) выявляются у пациентов с тромбозами [4]. Известно, что протромбин является витамин К-зависимым проферментом, регулирующим образование фибрина из фибриногена. В качестве антигена для антител к протромбину может выступать протромбин или протромбин в комплексе с фосфатидилсерин. Обнаружена высокая корреляционная взаимосвязь между наличием аПТ и ВА в крови у больных с АФС. Так, у 80% больных с АФС одновременно выявляются ВА и аПТ [4]. Однако корреляции аПТ с другими классическими АФА обнаружено не было.

Определено, что диагностическая чувствительность аПТ выше, чем у «классических» АФА [5]. Напротив, диагностическая специфичность аПТ оказалась ниже, чем у аКЛ (46% и 49% соот-

Классификационные критерии АФС

Клинические критерии:

1. Сосудистый тромбоз

Один или более эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов. Тромбоз должен быть подтвержден инструментальным исследованием или морфологически, за исключением тромбозов поверхностных вен. При гистопатологическом исследовании помимо тромбоза не должно быть признаков васкулита.

2. Патология беременности

а) ≥ 1 случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода на УЗИ или при непосредственном обследовании плода) ИЛИ

б) ≥ 1 случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности ИЛИ

в) ≥ 3 последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (при исключении анатомических дефектов матки, гормональных и хромосомных нарушений).

Лабораторные критерии (в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель):

1. аКЛ IgG и/или IgM, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

2. анти- $\beta 2$ -ГП-I IgG и/или IgM, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.

3. ВА в плазме, определяемый согласно рекомендациям Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА/АФА).

ветственно) [6]. При этом диагностическая специфичность комбинации аПТ+аКЛ достигает 92%. По данным S.Sciatia и соавт. самая большая диагностическая специфичность была выявлена у комбинации ВА+анти- $\beta 2$ -ГП-1+аПТ [6].

При сравнительной оценке рисков развития клинических проявлений АФС в зависимости от титра и спектра АФА установлено, что самый большой риск тромбозов и акушерских осложнений был ассоциирован с высокими титрами аПТ [4, 5]. Аннексин V является белком, который обнаруживается преимущественно на плаценте и обладает антикоагулянтными свойствами. У больных с СКВ IgG антитела к аннексину V ассоциированы с высокой частотой артериальных и венозных тромбозов, внутриутробной смертью плода и удлиненным активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) [7]. Однако в исследовании Sebastiani и соавт. эти данные не были подтверждены, что требует уточнения.

аФЭ являются антителами к цвиттер-ионному фосфолипиду, этаноламину, который представляет 20-50% всех фосфолипидов клеточных мембран. Доказано антикоагулянтное свойство

цвиттер-ионного фосфолипида. Однозначные данные о роли аФЭ в развитии АФС отсутствуют. Так, по данным M.L. Bertolaccini и соавт. присутствие аФЭ в крови у больных СКВ не коррелирует с выявлением классическими АФА, аПТ и аФС-ПТ, а также не повышает риск тромботических и акушерских осложнений при АФС [8]. Напротив, в исследованиях M. Sanmarco и соавт. доказан протромбогенный эффект аФЭ у больных СКВ [9].

Данных, касающихся вклада антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (антитела к фосфатидной кислоте, к фосфатидилсерину и к фосфатидилинозитолу) в риск развития тромбозов у больных с СКВ недостаточно. В исследовании H. Okuma и соавт. у некоторых больных с АФС и развитием инсульта не определялись классические АФА, однако обнаруживались антитела к фосфатидилсерину и фосфатидилинозитолу.

Клинические ассоциации при СКВ с АФС

По данным M. Taraborelli и соавт. у больных с СКВ с диагностическими титрами классических АФА достоверно чаще развивается тромбоз

глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), поражение клапанов сердца, когнитивная дисфункция, при этом реже обнаруживаются антитела к экстрагируемым ядерным антигенам и поражение кожи [10]. При оценке уровня органного повреждения с использованием индекса SLICC/ACR DI обнаружена связь диагностических титров АФА с большим риском поражения внутренних органов [11].

А. Dima и соавт. выявили наличие обратной корреляции между уровнем компонента комплемента С3 и титром аПТ, антител к фосфатидилсерину и аФЭ. При этом уровень антител к ДНК коррелировал с титром аФЭ и антител к фосфатидилсерину [12]. В исследованиях Z.S. Sarabi и соавт. отмечена зависимость клинической активности СКВ по SLEDAI с титром АФА.

Установлено, что АФА-ассоциированная нефропатия развивается у больных с СКВ при выявлении аКЛ и аллелей HLA-DRB1*13. У пациентов с СКВ наличие АФА-ассоциированной нефропатии увеличивает риск акушерских осложнений, экстраренальных тромботических осложнений и почечной недостаточности [13].

По данным Т. Syuto и соавт. высокие титры ВА определялись достоверно чаще у больных с нейropsychиатрическими проявлениями, чем у больных без них [14]. Была обнаружена прямая корреляционная связь IgM и IgA аКЛ, антител к фосфатидилсерину и антител к аннексину V с мигренозными головными болями, а формирование тромботических осложнений с наличием IgM антител к фосфатидилсерину.

В исследовании F. Butkiewicz и соавт. установлена связь между выявлением антител к фосфатидилсерину и наличием феномена Рейно, тромбоцитопенией и инфарктом миокарда у больных с АФС [15].

Представленные данные свидетельствуют о существенной роли продукции АФА в развитии органной патологии при СКВ.

Связь клинических проявлений АФС у больных СКВ с генетическими маркерами

Установлено, что у больных с СКВ наличие аКЛ имеет положительную связь с аллелями HLA DRB1*04 (DRB1*0402, DRB1*0403), DRB1*07, DRB3*0301, DQA1*0201, DQA1*0301, DQB1*0302, при этом отрицательная связь обнаружена с аллелями DQA1*0501 и DRB3*0202. Наличие анти-β2-ГП-I ассоциировано с аллелями HLA DRB1*0402, DRB1*0403, DQB1*0302. Показано, что аллель DRB1*0402 связана с самым большим кумулятивным риском выявле-

ния обоих типов антител. В исследовании M.L. Sebastiani и соавт. была подтверждена связь аПТ и анти-β2-ГП-I с наличием аллелей HLA DQB1*03, DRB1*04.

M. Galeazzi и соавт. удалось определить ассоциацию IgA аКЛ и феномена Рейно с HLA DRB1*07 и DQA1*0301, гемолитической анемии и IgM аКЛ с HLA DQA1*0301, а тромбоцитопении и IgG аКЛ с HLA DRB3*0301.

По данным M.L. Sebastiani наличие антител к аннексину V у больных с СКВ имеет прямые взаимосвязи с HLA DRB1*08.

В исследованиях генетических ассоциаций выявлена связь полиморфизма генов, связанных с иммунным ответом (Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) и клиническими проявлениями АФС. S.S. Pierangeli и соавт. обнаружили, что у больных с АФА с тромботическими осложнениями полиморфизм гена TLR4 обнаруживался значительно реже, чем у больных без тромбозов в анамнезе [16]. Возможно, наличие протективного полиморфизма гена TLR4 снижает вероятность антифосфолипид-опосредованной протромбогенной активации эндотелия.

В метаанализе Y.H. Lee и соавт. была показана сильная корреляция полиморфизма гена β2-ГП-I (Val/Leu 247) с выявлением анти-β2-ГП-I и тромбозом у больных с АФС [17].

P.R. Ames и соавт. установлено, что наличие гипергомоцистеинемии значительно увеличивает риск развития тромботических осложнений у больных с АФА [18].

Спектр АФА и риск возникновения тромботических осложнений

Известно, что риск тромбообразования увеличивается с количеством выявляемых АФА [5]. В соответствии с рекомендациями целевой группы 13-ого Международного Конгресса по антифосфолипидным антителам наличие трех положительных антител (ВА+аКЛ+анти-β2-ГП-I) или изолированный стойкий средний/высокий титр аКЛ следует расценивать как фактор высокого риска тромботических осложнений [19], а низкие и средние титры анти-β2-ГП-I и аКЛ – как фактор низкого риска развития тромботических осложнений. Наличие четырёх антител (трёх классических АФА + аПТ) ассоциируется с трёхкратным увеличением риска тромбообразования.

В 2013 г. S. Sciascia и соавт. создали инструмент для расчета общего риска тромботических осложнений для пациентов с СКВ (GAPSS-global APS score) [20]. Выделено шесть незави-

симых факторов риска тромбоза при СКВ: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ВА, аКЛ, анти- β 2-ГП-I и аФС-ПТ. Каждому из этих показателей было присвоено количество баллов, пропорциональное коэффициенту регрессии. Для подсчета GAPSS количество баллов суммируется. Установлено, что при GAPSS \geq 10 риск тромботических осложнений достоверно выше. Можно полагать, что индекс GAPSS является объективным инструментом оценки общего риска тромботических осложнений у больных с СКВ и АФС в клинической практике.

Заключение

Таким образом, диагностика АФС у больных с СКВ до сих пор вызывает сложности. В классификации АФС выделяют его серонегативный вариант. Сведений о роли серологических маркеров серонегативного варианта АФС (аПТ/аФС-ПТ и антитела к аннексину V АФА) в патогенезе и клинических проявлений АФС при СКВ недостаточно, что требует уточнения.

В исследованиях генетических ассоциаций выявлена роль аллеля DRB1*0402 в развитии тромбозов при СКВ и АФС. Однако этих исследований явно недостаточно.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения спектра АФА при СКВ, их генетических ассоциаций с иммунологическими маркерами активности, клиническими проявлениями и риском тромботических осложнений.

Литература

1. *Мазуров В.И.* Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей под ред. В.И. Мазурова. – М.: Е-нот, 2017. – 528 с.
2. *Biggioggero M.* The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome / M. Biggioggero, P.L. Meroni // *Autoimmunity Reviews*. – 2010. – Vol. 9. – № 5. – P. A299-304.
3. *Reynaud Q.* Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis / Q. Reynaud, J.C. Lega, P. Mismetti et al. // *Autoimmunity Reviews*. – 2014. – Vol. 13. – № 6. – P. 595-608.
4. *Vlagea A.* Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential markers of antiphospholipid syndrome / A. Vlagea, A. Gil, M.V. Cuesta et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2013. – Vol. 19. – № 3. – P. 289-296.
5. *Bizzaro N.* Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study / N. Bizzaro, A. Ghirardello, S. Zampieri et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 5. – № 6. – P. 1158-1164.
6. *Sciascia S.* Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities / S. Sciascia, V. Murru, G. Sanna et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 10. – № 12. – P. 2512-2518.
7. *Lakos G.* Antiprothrombin and antiannexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune diseases / G. Lakos, E. Kiss, N. Regeczi et al. // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – № 4. – P. 924-929.
8. *Bertolaccini M.L.* The clinical value of testing for antibodies to phosphatidylethanolamine (aPE) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) / M.L. Bertolaccini, V. Murru, S. Sciascia et al. // *Thrombosis Research*. – 2012. – Vol. 130. – № 6. – P. 914-918.
9. *Sanmarco M.* Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies / M. Sanmarco, S. Gayet, M.C. Alessi et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 97. – № 6. – P. 949-954.
10. *Taraborelli M.* The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus / M. Taraborelli, M.G. Lazzaroni, N. Martinazzi et al. // *Reumatismo*. – 2016. – Vol. 68. – № 3. – P. 137-143.
11. *Taraborelli M.* The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus / M. Taraborelli, L. Leuenberger, M.G. Lazzaroni et al. // *Lupus*. – 2016. – Vol. 25. – № 12. – P. 1365-1368.
12. *Dima A.* Extended Antiphospholipid Antibodies Screening in Systemic Lupus Erythematosus Patients / A. Dima, S. Caraiola, C. Jurcut et al. // *Romanian Journal of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 53. – № 4. – P. 321-328.
13. *Tektonidou M.G.* Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-nephropathy // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. – 2009. – Vol. 36. – № 2-3. – P. 131-140.
14. *Syuto T.* Association of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus / T. Syuto, A. Shimizu, Y. Takeuchi et al. // *Clinical Rheumatology*. – 2009. – Vol. 28. – № 7. – P. 841-845.
15. *Butkiewicz F.* Associations between the incidence of antiphosphatidylserine and antiphos-

phatidylethanolamine antibodies and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus / F. Butkiewicz, M. Kaszuba, M. Brzeziński et al. // Polish Archives of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 124. – № 11. – P. 573-578.

16. *Pierangeli S.S.* Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies/ S.S. Pierangeli, M.E. Vega-Ostertag, E. Raschi et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2007. – Vol. 66. – № 10. – P. 1327-1333.

17. Association between the valine/leucine247 polymorphism of β 2-glycoprotein I and susceptibility to anti-phospholipid syndrome: a meta-analysis / Y.H. Lee, S.J. Choi, J.D. Ji, G.G. Song // Lupus. – 2012. – Vol. 21. – № 8. – P. 865-871.

18. *Ames P.R.* Impact of plasma homocysteine and prothrombin G20210 A on primary antiphospholipid syndrome / P.R. Ames, M. Margaglione, C. Tommasino et al. // Blood Coagulation and Fibrinolysis. – 2001. – Vol. 12. – № 8. – P. 699-704.

19. *Pengo V.* Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study/ V. Pengo, A. Ruffatti, C. Legnani et al. // Blood. – 2011. – Vol. 118. – № 17. – P. 4714-4718.

20. *Sciascia S.* GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score / S. Sciascia, G. Sanna, V. Murru et al. // Rheumatology. – 2013. – Vol. 52. – № 8. – P. 1397-1403.

Е.А. Белолитцевская

Тел.: 8-921-316-26-62

E-mail: lisa_osutina@list.ru

Е.А. Белолитцевская, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов, С.В. Лапин. Клинико-иммунологические взаимосвязи при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 7-11.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CORRELATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME

E.A. Belolipetskaia¹, I.B. Beliaeva¹, V.I. Mazurov¹, E.A. Trofimov¹, S.V. Lapin²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

² St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract: Antiphospholipid antibodies (aPL): lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL) and anti- β 2-glycoprotein I antibodies (anti- β 2GPI) are found in 12 to 44% of systemic lupus erythematosus (SLE) patients. On average, antiphospholipid antibody syndrome (APS) develops in 50% of aPL-positive patients with SLE. The seronegative APS is characterized by the absence of the diagnostic levels of "classical" aPL and by the presence of non-criteria aPL: antibodies against prothrombin (aPT), antibodies against annexin V, antibodies against phosphatidylethanolamine (aPE), antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex (aPS-PT) and antibodies against negatively charged phospholipids. The presence of four antibodies (LA + aCT + anti- β 2GPI + aPT) is associated with a threefold increase in the risk of thrombosis. The presence of aCL and anti- β 2GPI in SLE patients with APS and recurrent thromboses is associated with the HLA DRB1 * 0402.

Keywords: Antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, thrombotic risk, antiphospholipid antibodies, seronegative antiphospholipid syndrome.

Authors

E.A. Belolipetskaia

Tel.: 8-921-316-26-62

E-mail: lisa_osutina@list.ru

Е.А. Белолитцевская, И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов, С.В. Лапин. Clinical and immunological correlations in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibody syndrome // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 3. – P. 7-11.