А.П. Кузьміна[1]

О.О. Константінова[2]

[1]*Дніпропетровська державна медична академія*

[2]*Міська клінічна лікарня № 2, Кривий Ріг*

Ключові слова:
антифосфоліпідний синдром, інформативні тести.

АНАЛІЗ ДОЦІЛЬНОСТІ ДЕЯКИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ДІАГНОСТИЦІ СИНДРОМУ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ

Резюме. *Розглянуто порівняльний аналіз інформативності тестів у хворих на синдром антифосфоліпідних антитіл (АФС). Зазначено причини недосконалості обстежень, терапевтичні заходи при вторинному АФС, спрямовані на зниження активності захворювання.*

Головною особливістю всіх антифосфоліпідних антитіл (АФА) є їх гетерогенність, що виявляється не лише належністю до різних типів імуноглобулінів, але і відмінностями у їх взаємодії з тими чи іншими мембранними фосфоліпідами, а також зі зчепленими з останніми білковими компонентами. Так, антикардіоліпінові антитіла найбільшою мірою блокують 2-ГП-1, а антифосфатидил-етаноламінові — анексин V і протромбін. У такому ж ступені високо гетерогенні до впливу на різні ланки системи гемостазу АФА, що виявляють властивості вовчакового антикоагулянту (ВА) (Насонов Е.Л. и соавт., 1995; 1999). Гемостаз здійснюється відповідно до сучасних уявлень на негативно заряджених матричних фосфоліпідних мембранах. На них відбувається активація та взаємодія факторів згортання крові, а також їх інактивація фізіологічними антикоагулянтами, особливо протеїном С. Гетерогенна група поліклональних аутоантитіл (Ig M,G) до комплексів негативно заряджених фосфоліпідів (фосфотидилсерину, фосфотидилетаноламіну, фосфатидилхоліну, кардіоліпіну) з 2-GP1, анексином і/чи протромбіном (АФАТ), впливаючи на клітинні мембрани, сприяють зниженню тромборезистентності, порушенню зв'язування тромбіну з тромбомодуліном, зниженню секреції простоцикліну, тромбопластинового активатора плазміногену). Одночасно підсилюються адгезивні агрегаційні властивості тромбоцитів із вивільненням індукторів агрегації, синтезу тромбоксану А2. Вивільняється тканинний тромбопластин, лейкоцитарні протеази, порушується активація факторів згортання крові I, V, VII, X, IX. Блокується активація факторів Va протеїнами С та S. Імунодіагностика АФС відповідно до сучасних рекомендацій містить, крім визначення титру антифосфоліпідних антитіл, що належать до різних класів імуноглобулінів, дослідження антитіл до деяких глікопротеїнів, фіксованих на фосфоліпідних мембранах. Найважливішими з них є 2-глікопротеїн-I (b2ГП-I), анексин V і протромбін. Для підвищення точності діагностики й уточнення ступеня тромбогенності імунного процесу істотне значення має визначення титру антитіл хоча б до одного з цих білків. Найбільш показовим у цьому відношенні є розподіл титру антитіл до b2ГП-I. Нині розробляються також методики визначення в сироватці крові титру антитіл до білково-фосфоліпідних неоантигенів. Імунологічна діагностика АФС за сучасними уявленнями базується на результатах комплексу показників і не може бути проведена лише за допомогою антикардіоліпінового тесту, що має велике поширення. Антикардіоліпіновий тест — стандартизований, має порівняно низьку специфічність, оскільки кардіоліпін, що є компонентом лише мембран внутрішньоклітинних органел, міститься у великій кількості у плазмі крові здорових людей, заблокований у ній іншими компонентами, і буває позитивним не лише при АФС, але й при інших видах патології (Соловьев С.К. и соавт., 2001; Asbersom R.A., 1997). У зв'язку з цим антикардіоліпіновий тест при всій своїй високій стандартності і відтворюваності повинен доповнюватися іншими методами як імунологічної діагностики, так і комплексним визначенням ефектів ВА. Антикардіоліпіновий тест може вважатися позитивним лише при дуже високих його показаниках, що у кілька разів перевищують нормальний рівень зазначених антитіл. Виявлення високого рівня АФА в сироватці крові хворих із ВА (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень АФА в сироватці крові хворих з ВА

Тест	Частка позитивних реакцій, %	Концентрація в позитивних випадках
Антитіла до кардіоліпіну Ig G, МО/мл	34	36,3±7,4
Антитіла до кардіоліпіну Ig M, МО/мл	26	8,3±3,6
Антитіла до фосфатидилсерину Ig G, МО/мл	49	56,3±16,8
Антитіла до фосфатиділсеріну Ig M, МО/мл	14	11,5±5,6

Варто мати на увазі, що і при досить повному імунологічному обстеженні значна частина випадків АФС (за різними даними у межах 35–60%) залишається не розпізнаною, якщо одночасно не визначають у плазмі крові ВА. Останні також неоднорідні, як і антифосфоліпідні антитіла, у зв'язку з чим їх виявлення слід проводити повним комплексом запропонованих для цього методик. Інакше кажучи, подібно до того, як один імунологічний тест не забезпечує надійного розпізнавання АФС, виявлення ефектів ВА також потребує використання повного комплексу запропонованих для цього фосфоліпідзалежних скринінгових і підтверджувальних методик. Відповідно до рекомендацій субкомітету з АФС/ВА комітету з наукової стандартизації міжнародної асоціації по тромбозах і гемостазу (1995; 2002) і більшості провідних центрів з діагностики

цього виду патології рекомендується трьохетапна лабораторна діагностика ВА.

Класична схема визначення ВА відповідно до рекомендацій комітету зі стандартизації Міжнародної асоціації по тромбозах і гемостазу (2002) припускає послідовне виконання нижченаведеної схеми обстеження:

А. Скринінгові, фосфоліпідчутливі тести

• Активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ)

• Каоліновий час згортання бідної тромбоцитами плазми крові (БТП)

• Тест із розведеною отрутою гадюки Расела (зі скринінговим реагентом)

• Тест інгібування розведеного тромбопластину

В. Тест на змішування плазми крові хворого з контрольною нормальною плазмою крові для виключення дефіциту факторів згортання (при наявності гіпокоагуляції)

• АПТЧ

С. Тести корекції наявної гіпокоагуляції фосфоліпідами

• Для виключення дії інших імунних інгібіторів до факторів згортання (висока концентрація фосфоліпідів у тест-системі)

• Лізат тромбоцитів

• Мікровезикули, отримані з тромбоцитів

• Фосфоліпідні ліпосоми

• Гексагональні фосфоліпіди

• Підтверджуючи тести на ВА (низька концентрація фосфоліпідів у тест-системі)

• Тест із розведеною отрутою гадюки Расела (зі спеціальним реагентом)

• Тест нейтралізації тромбоцитами

• Тест із гексагональними фосфоліпідами

Корекція гіпокоагуляції в останній групі підтверджуючих тестів діагностично має значення для верифікації ВА тоді, коли визначається як мінімум у двох тестах і спостерігається протягом 3 тиж.

Скринінгові тести на ВА

Перший етап — скринінговий, містить виконання на БТП фосфоліпідзалежних тестів: каолінового, АПТЧ зі спеціальним реагентом, протромбінового і тесту з отрутою гюрзи чи гадюки Расела, що активують фактор Х. Останні два тести виконують із тромбопластином і герпетотоксином у більшому їх розведенні, ніж у звичайних тестах, цим досягається підвищення чутливості проби до дефіциту матричних фосфоліпідних мембран і дії ВА. В АПТЧ замість звичайної каолін-кефалінової суміші використовують спеціальні АПТЧ-реагенти, високочутливі до інгібування фосфоліпіди. Як міжнародний еталон, визнаний золотим стандартом, застосовують діагностікуми «Platelin-LS», фірми Organon Teknika або «Staclot-LA» фірми Stago.

• Відповідно до більшості рекомендацій позитивним результатом на ВА вважається виявлення гіпокоагуляції у двох і більше тестах першого етапу скринінгу.

• Діагностично значущим є подовження часу згортання у скринінгових тестах на 20% і більше не менше ніж у двох тестах.

Другий етап — виконання тестів змішування БТП хворого з нормальною БТП здорового — проводять для діагностики гіпокоагуляції, зумовленої дефіцитом факторів згортання. За наявності ВА в тестах, що виявили гіпокоагуляцію на першому, скринінговому етапі, додавання нормальної БТП не викликає нормалізації швидкості згортання, на відміну від дефіциту факторів згортання, за наявності якого введення в систему нормальної плазми крові нормалізує показання тестів.

Третій етап — підтверджувальний чи корекційний. Містить виконання тестів, у яких було виявлено гіпокоагуляцію на першому етапі, з додаванням надлишку матричних фосфоліпідів. Як матричні фосфоліпіди, звичайно, використовують зруйновані тромбоцити, фосфоліпідні ліпосоми, гексагональні фосфоліпіди тощо. При наявності в досліджуваній плазмі крові ВА введення надлишку фосфоліпідних мембран приводить до усунення гіпокоагуляції та нормалізації результатів тестів на відміну від наявності в плазмі крові інших інгібіторів згортання (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз інформативності орієнтованих тестів і тестів змішування у хворих із ВА

Параметр	Орієнтировані тести, % позитивних результатів
Подовження каолінового часу (КЧ) БТП	71
Подовження протромбінового часу з розведеним тромбопластином (ПЧРТ)	42
Подовження показників тесту з розведеним діагностикумом	43
Подовження КЧ + АПТЧ + ПЧРТ + лебетоксовий тест	88
Подовження люпусчутливого АПТЧ	95

Таблиця 3

Порівняння чутливості клотингових тестів при розпізнаванні ВА

Метод дослідження	Подовження часу згортання	
	Частка подовження від норми, %	Частка, %
Каоліновий час	42,9	92,0
АПТЧ (ВА+)	36,5	55,6
АПТЧ (ВА–)	10,9	15,0
Оцінка результатів визначення ВА за допомогою діагностикуму «Экспрес-люпус-тест»		
Нормалізоване відношення 0,70–1,19		Негативний
1,20–1,29		Сумнівний
>1,30		Позитивний

Патент № 2104550, 1998. Россия /Способ диагностики антифосфолипидного синдрома

Наявність ряду захворювань та проявів потребує проведення поглибленного дослідження на синдром антифосфоліпідних антитіл: вузликовий поліартеріїт, сітчате ліведо, дистальна гангрена кінцівок, виразки шкіри, некрози шкіри, ураження ЦНС, нирок, облітеруючий тромбангіїт (хвороба Бюргера — Вініварта). Рецидивний мігруючий флебіт, дистальна гангрена кінцівок, виразки шкіри, некроз шкіри, геморагічний васкуліт, геморагічні висипання на шкірі, виразки і некроз шкіри, ураження нирок, скроневий артеріїт (хвороба Хортона). Тромбоз артерій сітківки, головний біль, неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаясу), синдром дуги аорти, ураження клапанів серця, тромботична тромбоцитопенічна

пурпура (хвороба Мошковиця), рецидивні тромбози судин різного калібру, тромбоцитопенія, гемолітико-уремічний синдром, рецидивні тромбози судин різного калібру, ураження нирок, геморагії, шкірний васкуліт, гостра ревматична лихоманка, формування вад серця, тромбози судин різної локалізації — частіше ЦНС і кінцівок за механізмом кардіогенної тромбоемболії, СЧВ тромбози, склеродермія, ліведо дістальної гангрени кінцівок, виразки шкіри, тромбофілії, рецидивні тромбози судин різного калібру і локалізації, шкірні виразки, ДВЗ-синдром.

Причини, через які виникають помилки, що допускаються в діагностиці та лікуванні вторинного синдрому антифосфоліпідних антитіл

• Чимало практичних лікарів недостатньо інформовані про АФС і ВА, що мають міждисциплінарне значення, зокрема недооцінюють клініку, засоби діагностики і лікування цього виду патології

• У більшості лікувальних закладів і центрів не налагоджена комплексна лабораторна діагностика АФС і ВА на сучасному рівні повним набором тестів відповідно до міжнародних стандартів; що призводить до великої кількості діагностичних помилок.

• Синдромальний підхід до лікування пацієнтів із тромбоемболічним синдромом лікарями без верифікації основного діагнозу та обліку патогенетичних механізмів.

• Ототожнення АФС із циркуляцією в плазмі крові ВА з іншими видами патології, що входять у групу системних імунних захворювань сполучної тканини (частіше з СЧВ, імунним мікротромбоваскулітом, вузликовим поліартеріїтом тощо), і внаслідок цього призначення хворим глюкокортикостероїдної гормональної терапії, малоефективної при АФС і ВА та посилюючої тромбогений ризик.

• Відсутність індивідуалізації терапії АФС і ВА, однотипне лікування всіх пацієнтів за однією схемою з дотриманням технологій і стандартів, без підбору препаратів та індивідуальних доз.

• Відсутність систематичного лабораторного контролю за достатністю й ефективністю лікування (моніторингу).

Невирішені аспекти терапії АФС

• Як лікувати хворих, у яких, незважаючи на високоінтенсивну терапію непрямими антикоагулянтами (варфарин) із поєднаним прийомом аспірину в низьких дозах, рецидивують тромбози?

• Яке співвідношення ризику і користі використання варфарину у високих дозах у хворих віком старше 65 років і при інсультах, пов'язаних з АФС?

• Яка стратегія лікування варфарином у хворих із тромбозами та вираженою тромбоцитопенією та анемією?

• Чи повинні лікуватися хворі з високими рівнями АФЛ у крові, але без яких-небудь клінічних проявів?

Доведено, що у пацієнтів із наявністю у крові АФЛ ризик розвитку тромбозів високий. Варто пам'ятати, що існує ще безліч факторів ризику тромботичних ускладнень, тому при лікуванні та профілактиці тромбозів при АФС необхідно виключити причини, що ускладнюють захворювання. При вторинному АФС — терапевтичні заходи, спрямовані на зниження активності. Однак ці хворі потребують ретельного динамічного клінічного і лабораторного спостереження, тому що ризик тромботичних ускладнень у них дуже високий.

ЛІТЕРАТУРА

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. (1999) Васкулиты и васкулопатии. Верхняя Волга, Ярославль, 540–574.

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С. (1995) Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Москва–Ярославль, 161.

Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. (2001) Интенсивная терапия ревматических заболеваний. МИК, Москва.

Asbersom R.A. (1997) Antiphospholipid syndrome variants. Proceedings of the XIX ILAR Congress of Rbeumatology. Editor Feng PH. Singapore. P. 445–453.

АНАЛИЗ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ НЕКОТОРЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТЕЛ

А.П. Кузьмина, О.А. Константинова

Резюме. *Рассмотрен сравнительный анализ информативности тестов у больных с антифосфолипидным синдромом (АФС).*
Указаны причины несовершенства обследований, терапевтические мероприятия при вторичном АФС, направленные на снижение активности.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, информативные тесты.

THE ANALYSIS OF ADVISABILITY OF SOME TESTS IN DIAGNOSTICS OF ANTIPHOSPHOLYPID SYNDROME

A.P. Kuzmina, O.O. Konstantinova

Summary. *The comparative analysis of informativity of tets in patients with antiphospholipid syndrome (APS) is investigated.*
There are showed the reasons of imperfection of investigations, as well as therapeutic strategiess in secondary APS, that directed on reduction of activity.

Key words: antiphospholipid syndrome, informative tests.

Адреса для листування:
Кузьміна Анна Петрівна
Кривий Ріг, пл. 30-річчя Незалежності, 2
Дніпропетровська державна медична академія,
факультет післядипломної освіти,
кафедра терапії і сімейної медицини