

ЛЕКЦИИ

© ДЕНИСОВА А.А., МАРТЫНОВИЧ Н.Н. — 2009

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

А.А. Денисова, Н.Н. Мартынович

(Иркутская государственная областная детская больница, глав. врач — В.М. Селиверстов, Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии №1, зав. — д.м.н., проф. Н.Н. Мартынович)

Резюме. В лекции представлены современные данные о патогенезе и диагностике антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

A.A. Denisova, N.N. Martynovich

(Irkutsk State Regional Children's Hospital, Irkutsk State Medical University, Irkutsk)

Summary. The modern data about pathogenesis and diagnostic antiphospholipid syndrome is presented in the lecture.

Key words: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulants.

Среди гематогенных тромбофилий особое место занимают приобретенные формы этой патологии, в основе патогенеза которых лежат сложные изменения в иммунной системе, приводящие к нарушению нормальных взаимодействий в системе гемостаза. Подобные тромбофилии составляют группу, которая согласно классификации З.С. Баркагана обозначается как «иммунные тромбофилии». Наиболее изученный вид этой патологии — иммунная тромбофилия, обусловленная антифосфолипидным синдромом (АФС).

Антифосфолипидный синдром — это симптомокомплекс, включающий в себя венозные и артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, разнообразные неврологические, сердечно-сосудистые, кожные, гематологические и другие нарушения, серологическим маркером которых являются антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину (АКА), волчаночный антикоагулянт (ВА), β_2 -гликопротеин-1-кофакторзависимые антитела, антитела к аннексину V, протромбину).

К проблеме АФС в последние годы существенно возрос интерес, т.к. накопились данные о высокой частоте этого патологического процесса и возможности его возникновения не только при системной красной волчанке и других иммунных заболеваниях, но и в качестве самостоятельной формы патологии, приводящей к возникновению тромбозов и акушерской патологии.

Следует отметить, что данные о частоте АФС в общей популяции весьма разноречивы. Во многом это связано с существующей путаницей в лабораторной диагностик и отсутствием четких критериев верификации антифосфолипидных антител (АФА). Большинство опубликованных исследований показывает, что циркуляция АФА наблюдается у 2-4% здоровых людей, причем следует отметить, что у женщин АФА обнаруживаются в 2-5 раз чаще, чем у мужчин.

Согласно современным представлениям АФС — это широко распространенный невоспалительный иммунный процесс, в основе которого лежит образование в организме в высоком титре бимодальных аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными плазменными фосфолипидными мембранами и связанными с ними белками — гликопротеинами. Основными мишенями АФА являются несущие отрицательный заряд кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидиловая кислота, а из белковых компонентов — β_2 гликопротеин I, аннексин V и протромбин.

АФА, к которым относятся так называемые антикардиолипиновые антитела (АКА) и волчаночный ан-

тикоагулянт (ВА) представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, связывающих фосфолипид-белковые комплексы. В ряде случаев происходит и прямое взаимодействие АФА с фосфолипидами, что имеет место при инфекционных заболеваниях. Такое связывание проявляется, с одной стороны, снижением тромборезистентности эндотелия и активацией тромбоцитарного гемостаза, а с другой — дисбалансом в системе коагуляционного гемостаза. Последний приводит к развитию тромбофилического статуса, при котором активация факторов Va, Ха и протромбина сочетается с депрессией противосвертывающих механизмов, в частности, в системе протеина С, тромбомодулина и фибринолиза. Имеющиеся нарушения характеризуются *in vitro* развитием гипокоагуляции в так называемых «фосфолипид-зависимых» коагуляционных тестах. Эта гипокоагуляция выявляется комплексом специальных лабораторных методик и обозначается как эффекты АФА, обладающих свойствами ВА. На долю этих антител приходится около 70% всех АФА. В силу этого АФС в современных классификациях включается в число аутоиммунных гематогенных тромбофилий и обозначается как одна из гипокоагуляционных форм этой патологии.

Антифосфолипидные антитела оказывают следующие патогенетические влияния:

— *эндотелиальная клетка*: снижение синтеза простагландина — простагландина, обладающего антиагрегационным и вазодилатирующим эффектом; нарушение функциональной активности тромбомодулина — белка, содержащегося на поверхности эндотелия, прямо тормозящего прокоагулянтную активность тромбина и ускоряющего активацию протеина С тромбином; снижение активности гепаран-сульфата; индуцирование образования фактора активации тромбоцитов; нарушение фибринолитической активности; снижение высвобождения тканевого активатора плазминогена; увеличение высвобождения ингибитора активатора плазминогена 1; увеличение синтеза фактора Виллебранда, необходимого для нормальной агрегации тромбоцитов и обладающего способностью удлинять период полувыведения фактора VIII;

— *тромбоциты*: антифосфолипидные антитела взаимодействуют с тромбоцитами, вызывают увеличение продукции тромбоксана А, концентрации цитозольного кальция, что ведет к увеличению агрегации тромбоцитов; кроме того, антифосфолипидные антитела связываются с мембраной активированных тромбоцитов,

Клинические и лабораторные критерии диагностики АФС

Критерии	Клинические и лабораторные признаки
Клинические	1. Сосудистые тромбозы:
	Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра, в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов. При гистологическом исследовании тромбоз должен быть представлен значительными изменениями сосудистой стенки воспалительного характера.
	2. Заболевания беременных:
	а) один или более необъяснимых случаев смерти морфологически нормального плода на 10-й или позже неделе нормальной беременности, причем нормальная морфология плода должна быть документирована данными ультразвукового сканирования или непосредственным исследованием плода; б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода к 34-й или ранее неделе беременности вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности; с) три или более необъяснимых последовательных аборта до 10 недельного срока беременности с патологическими или анатомическими аномалиями у матери, или гормональными нарушениями, причем хромосомные причины должны быть исключены у отца и матери
Лабораторные	1. Умеренный или высокий уровень антитела к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови, в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, измеренных путем стандартного метода ИФА для b-2-гликопротеин 1-зависимых антител к кардиолипину
	2. Позитивный тест на наличие волчаночного антикоагулянта в плазме в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, причем этот антикоагулянт должен определяться согласно указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза по следующим этапам:
	а) установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, каолиновое время, леботоксовое время с разведением, протромбиновое время с разведением б) невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной безтромбоцитарной плазмой с) укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов, и исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина
Условия постановки диагноза	Пациенты с АФС должны иметь не менее одного клинического и одного лабораторного критерия

что вызывает более быстрое разрушение их фагоцитирующими мононуклеарами, в результате чего развивается тромбоцитопения;

— *гуморальные компоненты коагуляции*: снижение активации протеина С и уровня свободного белка S — в норме активированный протеин С в присутствии своего кофактора белка S избирательно разрушает факторы Va и VIIIa, что способствует угнетению свертывания крови; ослабление активности гепарина и гепаринопосредованного образования комплекса антитромбин III-гепарин; снижение синтеза и функциональной активности плацентарного антикоагулянта; нарушение функциональной активности естественного антикоагулянта β_2 -ГП1.

Главной патогенетической особенностью АФС является высокая ангиотропность и тромбогенность. В дебюте этого синдрома чаще доминируют цереброваскулярные поражения — от нарушения памяти, упорных головных болей, мигреней, ослабления интеллекта, переходящих нарушений мозгового кровообращения и зрения до тромбозов мозговых синусов и сосудов, тромбоцистических инсультов с парезами и параличами, эпилепсии и синдрома Снеддона. Реже наблюдаются тромбозы сосудов легких, почечная гипертензия, окклюзия сосудов печени и почек, в том числе с портальной гипертензией и синдромом Бадда-Киари, почечная гипертензия. Дебютными могут быть флеботромбозы конечностей (с ТЭЛА или без неё), сетчатое ливедо, синдром Рейно.

АФС может сопутствовать аутоиммунным, аллергическим, инфекционным заболеваниям (особенно лимфопротрофиеративным). В некоторых случаях он может возникать при различных видах лекарственной непереносимости.

Клиническая классификация и основные виды АФС (R.A. Ascherson и соавт., 1996)

Первичный АФС:

1. Политромботический синдром, тромбозы разной локализации, нарушения мозгового кровообращения, особенно у лиц молодого возраста.

2. Привычное невынашивание беременности и внутриутробная гибель плода (упорно повторяющиеся выкидыши при отсутствии акушерско-гинекологической патологии).

Вторичный АФС:

1. На фоне аутоиммунных заболеваний (СКВ, узелковый периартериит, ревматоидный артрит, системная склеродермия, иммунный тиреоидит).

2. На фоне злокачественных новообразований (солитарные опухоли, тимомы, карциномы, гематологические опухоли — лимфопротрофиеративные заболевания).

3. На фоне инфекционных и инфекционно-иммунологических заболеваний (клещевой боррелиоз, хронический гломерулонефрит, бронхиальная астма, ВИЧ, носительство стрептококковой и стафилококковой инфекции).

4. В связи с другими видами патологии (терминальная стадия хронической почечной и печеночной недостаточности).

Варианты АФС

1. Катастрофический.

2. Гипопротромбинемический.

3. Микроангиопатический.

4. На фоне ДВС-синдрома.

Трудности диагностики АФС, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей, предопределили необходимость создания соответствующих классификационных критериев. Основные из них предложены в 1999 году на Международной конференции в г. Саппоро (Япония) (табл. 1).

Вместе с тем необходимо отметить, что саппоровские классификационные критерии не полностью охватывают факторы риска, способствующие возникновению тромбозов при АФС. Многолетние исследования Алтайского гематологического центра и ведение 1012 больных с тромбофилиями различного генеза, из которых у 354 (35%) пациентов был верифицирован диагноз АФС, позволили внести следующие клинико-лабораторные дополнения к диагностике этого синдрома [7].

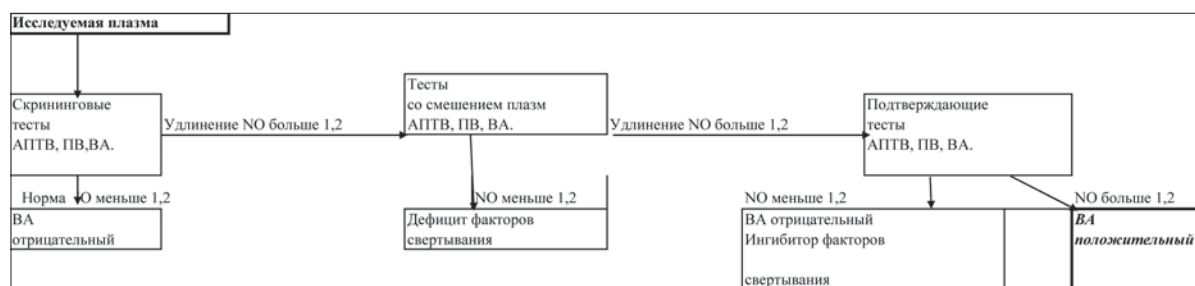


Рис. 1. Алгоритм лабораторной диагностики ВА

Первичный АФС

1. Сосудистые тромбозы — один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра, в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов.

Гистологическая картина — значительные изменения сосудистой стенки невоспалительного характера.

2. Неврологические: хорея, судороги, мигреноподобные головные боли, снижение памяти, транзиторные ишемические атаки, тромботические и ишемические инсульты.

3. Сосудистые и кожные проявления: сетчатое ливедо, язвы голени, синдром Рейно, кровоизлияния в подногтевое ложе («симптом занозы»), поверхностная сыпь в виде точечных геморрагий, напоминающая васкулит.

4. Поражение сердца: тромбоз коронарных артерий и развитие инфаркта миокарда, острый или хронический тромбоз мелких интрамуральных ветвей коронарных артерий, что приводит к нарушению сократительной способности миокарда, поражение клапанов, развитие тромботических вегетаций, формирование внутрипредсердных тромбов, лабильная или стабильная АГ.

5. Поражение почек: тромбоз почечной артерии, инфаркт почки, внутриклубочковый микротромбоз с последующим развитием гломерулосклероза и ХПН.

4. Полиаллергический синдром.

5. Вирусинфицированность (ЦМВ, ВПГ, вирус Эпштейн-Барра, гепатитов и др.).

6. Наличие сопутствующих признаков иммунологических процессов, не позволяющих отнести выявленную совокупность симптомов к четко очерченной нозологической форме.

7. Акушерская патология.

Вторичный АФС

Развитие АФС на фоне уже имеющегося иммунного или опухолевого заболевания. Разделение АФС на первичный и вторичный варианты целесообразно, т.к. это определяет необходимость назначения глюкокортикоидов и иммунодепрессантов.

Катастрофический АФС (КАФС)

КАФС выделяют в особую форму. Данный синдром является редкой, но наиболее тяжелой формой АФС и проявляется на фоне высоких титров АФА\ВА, характеризуется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности. КАФС — это острое, угрожающее жизни состояние, требующее неотложной терапии. Клиническая картина КАФС во многом напоминает ДВС-синдром и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Патологические состояния способные привести к КАФС: септический шок; HELLP-синдром; гемолитико-уремический синдром; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; синдром системного воспалительного ответа; острые инфекционные процессы; аллергические реакции; прием лекарственных (антиаритмических, пртивоэпептических) препаратов.

Важно отметить, что в связи с разнообразием клинических и серологических проявлений определены предварительные критерии его диагностики (по данным X

Международного конгресса по антифосфолипидному синдрому, Таормине, Италия, 2002):

Клинические проявления окклюзии сосудов двух или более органов с полиорганной недостаточностью.

Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе.

Серологическое подтвержденное наличие АФА.

Диагноз КАФС ставится при наличии одного или более критериев из трех групп. Вероятный КАФС диагностируется при наличии вышеперечисленных признаков в тех случаях, когда окклюзия мелких сосудов не подтверждена гистологически или если вторичные клинические проявления (органная недостаточность и др.) появляются в течение 2-4 недель с момента возникновения патологических состояний или воздействий, способных привести к КАФС, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Лабораторная диагностика АФС

При выявлении АФА используют два взаимодополняющих подхода:

Функциональные методы — определение АФА, обладающих свойствами волчаночного антикоагулянта с помощью коагуляционных тестов, основанных на удлинении *in vitro* времени свертывания в фосфолипид — чувствительных тестах.

Иммунологические методы — основанные на определении антител к кардиолипину, фосфатидилсерину и некоторым мембранным белкам — β_2 гликопротеину I, аннексину V и протромбину.

Следует подчеркнуть, что диагноз АФС устанавливается только при наличии положительных лабораторных тестов (обнаружение волчаночных антикоагулянтов и/или высокого титра АФА и антител к мембрансвязанным белкам — β_2 гликопротеину I, аннексину V, протромбину).

При поиске ВА необходимо соблюдать ряд условий и рекомендаций

В случае лечения непрямыми антикоагулянтами (варфарин, варфарекс и др.) необходимо перевести пациента на прием гепаринов в профилактических дозах в течение 7-10 дней (во избежание ошибок в интерпретации результатов исследований).

Кровь должна стабилизироваться с учетом гематокритного показателя пациента.

Тесты необходимо выполнять на бедной тромбоцитами плазме, полученной в строгом соответствии с правилами. Не подлежат исследованию лиофилизированные или ранее замороженные образцы плазмы больных, а также с гемолизом.

Обязательно при определении эффектов ВА является выполнение полного комплекса диагностических тестов.

Учитывая вышеизложенное, важно отметить, что, несмотря на междисциплинарное значение гематогенных тромбофилий, эта группа патологических состояний до нашего времени мало знакома широкому кругу врачей разных специальностей, поэтому, в ряде случаев не диагностируется и не лечится. Это приводит к инвалидизации, а иногда и к гибели детей и больных трудоспособного возраста, повторным неудачам при попытке родить здоровых детей, увеличивает финансовые расходы в здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Клинико-диагностические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1996. — №3. — С.5-15.
2. Баркаган З.С., Момот А.П., Цывкина Л.П. и др. Основы лабораторной диагностики АФС // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — №3. — С.13-16.
3. Биденко М.А., Калягин А.Н., Новохатько О.И. Антифосфолипидный синдром как причина возникновения инсульта // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — №6. — С.87-91.
4. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и поражение клапанов сердца при первичном АФС // Клин. мед. — 1996. — №6. — С. 46-49.
5. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика // Клин. мед. — 1989. — №1. — С. 5-13.
6. Сердюк Г.В. Новые аспекты диагностики и терапии первичного АФС и его осложнений: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Барнаул, 2005. — 44 с.
7. Сердюк Г.В., Момот А.П., Цывкина Л.П., Момот О.А. Традиции и новации в диагностике антифосфолипидного синдрома // СПб, 2008. — 92 с.

Адрес для переписки: 664056, г. Иркутск, б. Гагарина, 4, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, отделение клинической лабораторной диагностики — Денисова Анна Алексеевна, врач. Тел. (3925) 243605, эл. адрес: annadenisova2004@yandex.ru

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии № 1 — Мартынович Наталья Николаевна, заведующая кафедрой, доктор медицинских наук

© ГОВОРУШКО С.М. — 2009

МЕДИЦИНСКОЕ И ВЕТЕРИНАРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАУКОВ: ГЛОБАЛЬНАЯ СИТУАЦИЯ

С.М. Говорушко

(Тихоокеанский институт географии ДВО РАН, Владивосток, директор — д.г.н., акад. РАН П.Я. Бакланов, лаборатория устойчивого природопользования и экспертизы, зав. — к.г.н. В.П. Каракин)

Резюме. Цель исследования — выявление значимости пауков с точки зрения их влияния на человеческую смертность в глобальном масштабе. Анализировались литературные источники, содержащие подобные данные. Полученная информация позволяет сделать вывод, что современная смертность от их укусов не превышает первых десятков человек в год, однако социально-экономические последствия остаются значительными.

Ключевые слова: опасные виды, пауки, токсичность яда, укусы, человеческая смертность, ядопродуктивность.

MEDICAL AND VETERINARY IMPORTANCE OF SPIDERS: GLOBAL SITUATION

S.M. Govorushko

(Pacific-Ocean Geographical Institute FEB RAS, Vladivostok)

Summary. The aim of my research is to discover importance of spiders in the view of their impact on human mortality on global scale. Different literature publications were analyzed. The data which were considered helped me to arrive at the conclusion that nowadays mortality from spiders' bites does not exceed several tens of victims per year. However their socio-economic consequences are still significant.

Key words: bites, human mortality, species of medical concern, spiders, toxicity of venom, venom amount.

Распространение опасных пауков. По разным данным отряд пауков насчитывает 20 тыс. видов [3], 30 тыс. [12], 35 тыс. [15], 40 тыс. [24], 50 тыс. видов [9]. Это самый большой по количеству видов и наиболее широко распространенный отряд паукообразных. В свою очередь, он делится на три подотряда: *Liphistiomorphae* (членистобрюхие пауки), *Mydalomorphae* (пауки — птицеяды) и *Araneomorphae* (аранеоморфные пауки).

Опасными для человека и теплокровных животных считаются виды, способные прокусить кожу. К ним относится примерно 0,5% видов, которые встречаются во всех частях земного шара кроме наиболее холодных районов. Все они принадлежат ко второму и третьему подотрядам. Среди мигаломорфных пауков это виды родов *Acanthoscurria*, *Phormictopus*, *Avicularia*, встречающиеся в Южной Америке, рода *Pterinochilus*, обитающие в Восточной Африке, а также рода *Atrax*, живущие в Австралии.

Из аранеоморфных пауков очень ядовиты виды родов *Ctenus* (*Ctenidae*), широко распространенные в тропических и субтропических зонах Земли. Опасны также виды семейств *Araneidae* (пауки-кругопряды), обитающие в тропиках, *Sparassidae*, населяющие тропики и субтропики, *Theridiidae* (пауки-тенетники), живущие во всех частях света, *Lycosidae* (пауки-волки), распространенные в Азии и Европе, *Salticidae* (пауки-скакуны), обитающие во всех частях света, *Sicariidae*, обитающие в тропиках и субтропиках [3].

В фауне России опасными для человека видами являются каракурт (*Latrodectus mactans tredecimguttatus*) из семейства пауков-тенетников (*Theridiidae*), южнорусский тарантул (*Lycosa singoriensis* Lazm.) из семейства пауков-волков (*Lycosidae*), обыкновенный крестовик (*Araneus diadematus* Cl.) и аргиопа (*Argiope lobata* Pall.) из семейства пауков-кругопрядов (*Araneidae*), эрезус (*Eresus niger* Pet.) из семейства *Eresidae* и погребной паук — *Segestria florentina* Ross из одноименного семейства *Segestriidae*. В основном они распространены на юге Европейской части, однако южнорусский тарантул (*Lycosa singoriensis*) встречается до широт городов Ельца и Казани, а обыкновенный крестовик (*Araneus diadematus* Cl.) распространен вплоть до Крайнего Севера [34].

Некоторые особенности биологии. В природе пауки очень многочисленны. Например, в Великобритании на лугу было насчитано 130,8 пауков на квадратный метр. В среднем, паук потребляет 0,089 грамма насекомых в день. Есть данные, что в Нидерландах площадью 36150 квадратных километров и с 15-миллионным населением обитают 5000 миллиардов пауков [32]. Продолжительность жизни пауков очень различна. Большинство видов, обитающих вне помещений, заканчивают жизненный цикл в течение года. Некоторые домовые формы в умеренном климате (например, *Tegenaria* из сем. *Agelenidae*) живут по несколько лет.