

Состояние периферического нейромоторного аппарата у пациентов с гиперпродукцией антикардиолипидных антител

Н.Н. Спирин, В.А. Буланова, А.А. Баранов

ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия

Контакты: Николай Николаевич Спирин nnspirin@yandex.ru

Исследовано состояние периферической нервной системы и скелетных мышц у 17 больных с первичным и вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС). Клинические данные указывают на высокую частоту (82,4 %) легко или умеренно выраженной сенсорной (реже — моторно-сенсорной) полиневропатии при АФС. Электронейромиография подтвердила преимущественно демиелинизирующий характер нейропатии. У некоторых больных с АФС отмечена проксимальная мышечная слабость, игольчатая электромиография выявила «миопатические» изменения, а морфологическое исследование скелетной мышцы — аутоиммунную миопатию.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, нейропатия, миопатия

Peripheral neuromuscular system in patients with anti-cardiolipin antibodies hyperproduction

N.N. Spirin, V.A. Bulanova, A.A. Baranov

Yaroslavl State Medical Academy

The condition of peripheral nervous system and skeletal muscles were studied in 17 patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome (APS). Clinical data detected high frequency (82.4 %) of light or moderate sensory (rarely — motosensory) polyneuropathy. Electroneurography (ENG) confirmed predominantly demyelinating pattern of neuropathy. In several patients with APS proximal muscle weakness, «myopathic» signs in the needle electromyography and autoimmune myopathy in morphologically study were observed.

Key words: antiphospholipid syndrome, neuropathy, myopathy

Введение

В последние 10-летия активно изучается роль антифосфолипидных антител (аФЛ) при различных заболеваниях. аФЛ — это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с отрицательно заряженными, реже нейтральными, фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками [1]. Клинические проявления, связанные с наличием аФЛ в крови, варьируют от их бессимптомного носительства до жизнеугрожающих состояний, ассоциированных с тромботической окклюзией сосудов. Клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, и связанный с синтезом аФЛ, назван антифосфолипидным синдромом (АФС) [2].

До недавнего времени выделяли первичный АФС (ПАФС) и вторичный АФС (ВАФС) на фоне системной красной волчанки (СКВ) или другого основного заболевания, однако возможность «дебюта» СКВ с проявлений АФС требует длительного наблюдения больных для суждения о «первичности» либо «вторичности» последнего.

Наиболее частыми неврологическими проявлениями АФС считаются ишемические церебральные

инсульты: их частота при ПАФС составляет более 80 % [3]. Кроме того, спектр неврологических нарушений при АФС включает тромбозы интракраниальных вен, эпилептические припадки, хорею, мигрень, поперечный миелит, амавроз, деменцию, психозы и синдром, имитирующий рассеянный склероз. Характерной чертой очаговых неврологических симптомов при АФС является их хороший регресс с течением времени. В первые годы заболевания в неврологическом статусе обычно выявляется негрубая симптоматика.

Периферическая нейропатия описана при АФС лишь в одиночных публикациях [3–5], имеется сообщение о сочетании ПАФС с миастенией [6]. Сведений о состоянии скелетных мышц при АФС в доступной литературе обнаружить не удалось. Предметом настоящего исследования послужили периферические нервы и скелетные мышцы у больных, имеющих повышенный сывороточный уровень антител к кардиолипину (аКЛ) — эти антитела являются одним из типичных представителей группы аФЛ.

Собственные данные

Целью данной работы было изучение влияния аКЛ на нейромоторный аппарат. Состояние периферической нервной системы (ПНС) и скелетных мышц

Таблица 1. Клинические проявления АФС

Симптомы/синдромы	ПАФС (n = 9)	ВАФС (n = 8)	Частота в группе в целом, %
Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт)	5	4	52,9
Выраженное ливедо	7	5	70,1
Акушерская патология (спонтанные аборты, внутриутробная гибель плода)	4	3	41,1
Тромбоцитопения	3	4	41,1
Анемия	—	3	17,6
Тромбозы вен конечностей	3	2	29,4
Поражение сердца:			
— инфаркт миокарда	1	—	5,9
— мерцательная аритмия	1	—	5,9

оценивалось на основании клинических, электрофизиологических и морфологических исследований.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели использованы следующие методические подходы: проведена сравнительная оценка состояния периферических нервов и скелетных мышц, во-первых, у больных с ПАФС и ВАФС; во-вторых — у больных СКВ с наличием ВАФС и без такового; в-третьих — у аКЛ-позитивных больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДБСТ) и аКЛ-негативных больных с ДБСТ.

Группу больных с АФС составили 17 пациентов, все больные — женщины в возрасте от 18 до 63 лет, средний возраст — $40,3 \pm 3,2$ года. Девять пациенток имели ПАФС, 8 — ВАФС на фоне СКВ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин (средний возраст $42,3 \pm 2,4$ года).

Клинические проявления АФС включали ливедо, церебральные ишемические инсульты, акушерскую патологию, гематологические нарушения (тромбоцитопению, анемию), тромбозы вен нижних и верхних конечностей, тромбоз коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда, сердечную аритмию (табл. 1).

Таблица 2. Распределение больных с АФС в зависимости от сыывороточного уровня аКЛ

Уровень аКЛ	ПАФС (n = 9)	ВАФС (n = 8)
Высокий (IgG > 90 GPL, IgM > 50 MPL)	3	4
Умеренный (IgG 42–90 GPL, IgM 24–50 MPL)	3	3
Низкий (IgG 26–41 GPL, IgM 17–23 MPL)	3	1

Инсульты регистрировались как в каротидном, так и в вертебрально-базилярном бассейнах, в том числе повторные у 4 больных (максимальное число острых нарушений мозгового кровообращения у 1 больного — 3, при этом сосудистый бассейн менялся от эпизода к эпизоду).

Различия между группами в частоте отдельных клинических проявлений АФС не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Исследование сыывороточного уровня аКЛ изотипов IgG и IgM осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа, нормальным считали уровень аКЛ IgG не выше 25 GPL и IgM не выше 16 MPL.

Все пациентки были серопозитивными (табл. 2).

При исследовании ПНС у 14 (82,4 %) пациенток выявлены клинические признаки полиневропатии (ПНП). Преобладала сенсорная ($n = 9$) или смешанная (моторно-сенсорная) форма ПНП (табл. 3) с хроническим вариантом течения. Степень выраженности нарушений была легкой или умеренной.

Жалобами со стороны ПНС у больных с АФС были боли в дистальных отделах конечностей (вне связи с суставным синдромом), крампи, реже — парестезии.

Таблица 3. Частота выявления различных клинических вариантов ПНП при АФС

Вариант ПНП	ПАФС (n = 9)	ВАФС (n = 8)
Сенсорная	5	4
Смешанная (моторно-сенсорная)	2	2
Преимущественно моторная	—	1
Клинически не выявляется	2	1

Синдром ПНП клинически проявлялся чувствительными нарушениями в виде гипо- или анальгезии по типу «перчаток» и «носок» (в 1 наблюдении уровень нарушений доходил до верхней трети голеней), изменениями глубокой чувствительности в ногах вплоть до развития сенситивной атаксии, болезненностью нервных стволов голеней и предплечий в сочетании с симптомами натяжения, снижением или выпадением ахилловых рефлексов, легкими дистальными парезами.

Клинических признаков синдрома патологической мышечной утомляемости, характерного для синаптических нарушений, у больных с АФС не выявлено.

Элементы миопатического синдрома обнаружены у 4 больных, 3 из которых имели ПАФС и лишь 1 — ВАФС. У всех этих больных доминировала проксимальная мышечная слабость с преобладанием в мышцах тазового пояса и бедер. При этом симптомы ПНП у 1 больной с ПАФС отсутствовали, а у остальных 3 больных были выражены минимально, ограничиваясь легкими сенсорными нарушениями.

Электронейромиография (ЭНМГ) нервов конечностей выполнена 15 больным (12 клинически «симптомным» и 3 больным без клинических признаков ПНП). По стандартной программе исследовались длинные нервы конечностей (на руках — срединный, на ногах — большеберцовый и малоберцовый). Во всех случаях, за исключением 1 больной с ПАФС, ЭНМГ-показатели имели отклонения от общепринятой нормы [7, 8].

Наиболее частой находкой при ЭНМГ была симметричная демиелинизирующая (либо смешанная с преобладанием демиелинизирующей) нейропатия. Электрофизиологические признаки демиелинизации включали снижение скорости распространения возбуждения (СРВ), удлинение резидуальной латентности, наличие частичных блоков проведения¹.

СРВ по большеберцовому нерву у пациентов с АФС была достоверно ниже, чем в контрольной группе: $43,2 \pm 1,0$ и $50,5 \pm 0,6$ м/с соответственно ($p < 0,001$). Снижение СРВ преобладало в нижних конечностях, что подтверждалось повышением краиниокаудального коэффициента ($139,2 \pm 2,9$ против $120,2 \pm 1,1$ в контрольной группе; $p < 0,001$).

Признаки аксонального поражения в виде снижения амплитуды М-ответа зарегистрированы только у 2 больных (1 из них имела ПАФС, другая — ВАФС).

При проведении ЭНМГ из 3 клинически «асимптомных» (со стороны ПНС) больных у 2 выявлены изменения по типу легко выраженной демиелинизирующей нейропатии.

С помощью игольчатой электромиографии (ЭМГ) исследовано 11 мышц у 6 больных с АФС (3 — с ПАФС и 3 — с ВАФС): в 5 мышцах выявлены ЭМГ-признаки денервационно-реиннервационного процесса (ДРП), в 3 — первично-мышечного, в 3 — сочетание этих процессов. У всех обследованных пациенток зарегистрирована спонтанная активность в покое различной интенсивности, представленная преимущественно потенциалами фибрилляций и положительными острыми волнами, включая высокоамплитудные.

По данным игольчатой ЭМГ, больные с ПАФС имели меньшую среднюю нормализованную длительность потенциалов двигательных единиц (ПДЕ)², чем пациенты с ВАФС (88,9 % против 111,3 %). Показатели стимуляционной ЭНМГ у обсуждаемых групп больных значимо не различались.

При сравнительном анализе показателей игольчатой ЭМГ больных с ВАФС на фоне СКВ ($n = 3$) и больных СКВ без АФС ($n = 25$) отмечено следующее. В мышцах больных с ВАФС присутствовала бурная или умеренная спонтанная активность. У пациентов с ВАФС обнаружена большая выраженность денервационно-реиннервационных ЭМГ-изменений по сравнению с больными СКВ без АФС в виде достоверного повышения как средней нормализованной длительности ПДЕ ($111,3 \pm 2,0$ % против $91,9 \pm 2,6$ %), так и доли ПДЕ длительностью более 130 % нормы ($23,3 \pm 3,3$ % против $8,0 \pm 1,6$ %).

Дополнительно были изучены ЭНМГ-показатели больных с ДБСТ в зависимости от позитивности по аКЛ, без учета клинических проявлений АФС. В группу аКЛ-позитивных больных (с титром аКЛ IgG выше 25 GPL и/или IgM более 16 MPL) были включены 29 человек: 21 больная СКВ и 9 больных с системной склеродермией (ССД). Группу аКЛ-негативных больных составили 23 пациентки с СКВ и 9 — с ССД.

Оказалось, что повышенный сывороточный уровень аКЛ у больных с ДБСТ ассоциируется с большей выраженностью электрофизиологических признаков нейропатии. Так, в группе аКЛ-позитивных больных СРВ по моторным волокнам большеберцового нерва оказалась достоверно ниже (эта тенденция сохранялась и для малоберцового нерва, хотя и с меньшей достоверностью — $p = 0,056$), а средняя нормализованная длительность ПДЕ — выше, чем у аКЛ-негативных больных. Доля ПДЕ с нормализованной длительностью более 130 % оказалась выше у аКЛ-позитивных больных, хотя и не достигала уровня статистической достоверности ($p = 0,066$) (рис. 1).

¹Блок проведения — снижение на 20 % и более амплитуды негативной фазы М-ответа, полученного при стимуляции нерва в проксимальной точке, относительно полученного при стимуляции в дистальной точке при том условии, что увеличение длительности М-ответа не превышает 15 %.

²Средняя нормализованная длительность ПДЕ — средняя длительность ПДЕ, полученных при игольчатой ЭМГ мышцы, выраженная в процентах относительно нормативной средней длительности ПДЕ этой мышцы для здорового человека данного возраста.

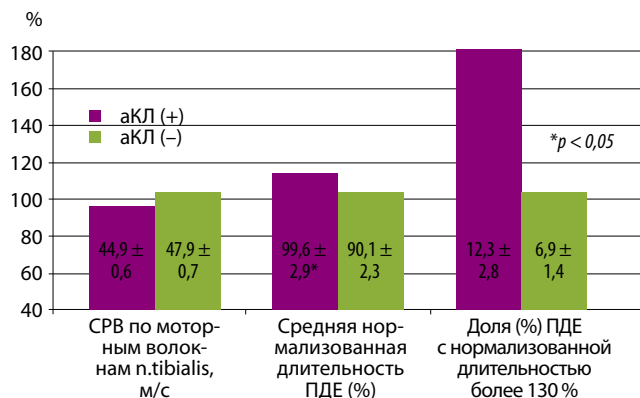


Рис. 1. Средние значения некоторых ЭНМГ-показателей у больных с ДБСТ в зависимости от позитивности по аКЛ

У 4 больных с ПАФС (включая 3 больных с миопатическим синдромом) была выполнена биопсия икроножной мышцы. Гистологическое исследование биоптата выявило картину аутоиммунной миопатии с небольшим увеличением количества лимфоцитов и макрофагов в эндомизии, часть из которых проникала субсарколеммально с последующим лизисом саркоплазмы без признаков воспалительной реакции (рис. 2). Наблюдались также нарушение поперечной исчерченности мышечных волокон, центральное расположение ядер миоцитов, распад миофибрилл, гиалинизация стенок артериол и мелкие очаги фиброзной ткани.

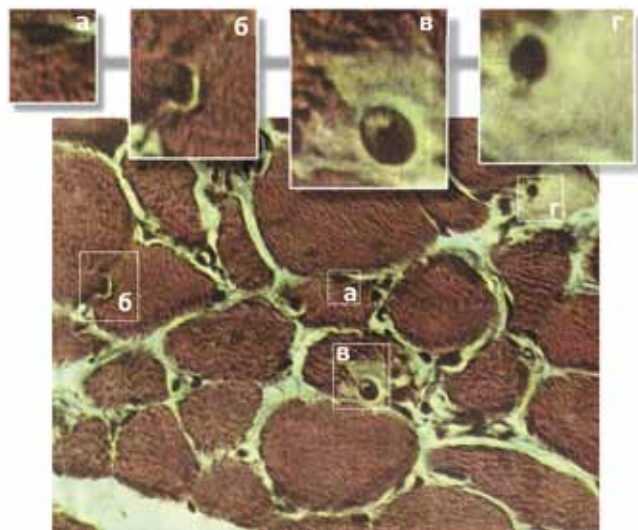


Рис. 2. Аутоиммунная миопатия при ПАФС (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 240$ и $\times 480$): а — проникновение лимфоцита под сарколемму; б — г — стадии лизиса миоцита без признаков воспалительной реакции (б — начальный, в — локальный, г — полный лизис миоцита)

Результаты и обсуждение

Наиболее изучены при АФС и хорошо известны клиницистам синдромы поражения центральной нервной системы, в то же время симптоматика по-

ражения периферических отделов нервной системы остается в тени таких ярких клинических проявлений АФС, как инсульты, эпилептические припадки, поперечный миелит, хореза и др.

Выявление патологии ПНС нередко затруднено в связи с полисиндромностью поражения, особенно характерной для СКВ, нередко просто пропускается или даже игнорируется клиницистами и неврологами.

Авторы отдельных публикаций, посвященных проблеме периферической нейропатии при АФС, приводят значительно различающиеся сведения о частоте данного синдрома. В частности, Л.А.Калашникова и соавт. сообщают о выявлении нейропатии у 5–6 % больных с ПАФС [3, 4], в то время как С.Е. Rodrigues et al. — у 35 % [9]. В наших наблюдениях частота клинически регистрируемой ПНП оказалась заметно выше (у 82,4 % пациентов), что может быть связано как с различием контингентов больных с АФС, так и с различием используемых диагностических критериев ПНП.

В данной работе в качестве базовых использовались критерии экспертной группы ВОЗ (1982) [10], в качестве уточняющих — разработанная нами балльная шкала клинической оценки ПНП [11], адаптированная к популяции больных с системными ревматическими заболеваниями.

Необходимо отметить, что единственная пациентка с АФС, не имевшая клинических и электрофизиологических проявлений ПНП, отличалась низким уровнем аКЛ и минимальной длительностью заболевания, хотя в группе больных с АФС в целом не наблюдалось достоверных корреляций между клинической симптоматикой и уровнем аКЛ. По-видимому, стандартно определяемые группы антител являются только одной составляющей их большой популяции и ассоциированы лишь с частью клинических и параклинических проявлений заболевания.

Механизмы патогенного действия аФЛ окончательно неясны. Основой тромбогенеза при АФС предположительно служат эндотелиальная дисфункция, подавление активности антикоагулянтных белков и угнетение фибринолиза [2]. Кроме роли невоспалительной тромботической васкулопатии, приводящей к ишемическому повреждению, в генезе поражений центральной и ПНС обсуждается прямое повреждающее действие аФЛ на структуры нервной клетки [3], в первую очередь иммуноопосредованное повреждение миелина и миелинпродуцирующих структур. В генезе повреждений белого вещества при АФС могут иметь значение и другие антитела (антитела к основному белку миелина, глиофибрилярному кислому белку и нейронспецифической енолазе) [12]. Учитывая общность антигенных детерминант многих белков центральной и ПНС, можно полагать, что часть антител, реагирующих с антигенами головного мозга, имеет значение и в патогенезе поражения ПНС.

Демиелинизирующий характер ПНП при АФС указывает на возможность прямого повреждающего действия аКЛ на миелиновую оболочку нервного ствола; большая выраженность электрофизиологических изменений у аКЛ-положительных больных с ДБСТ относительно аКЛ-негативных также подтверждает это положение.

Выявление аксонопатии с признаками текущего ДРП при игольчатой ЭМГ можно объяснить типичным для АФС ишемическим механизмом, хотя не все исследователи разделяют это мнение. Так, по данным Л.А. Калашниковой, при электронной микроскопии биоптатов *nervus suralis* не было выявлено тромбозов питающих нерв сосудов [5]. В нашем исследовании, в котором объектом биопсии была скелетная мышца, отмечен гиалиноз стенок артериол. Предполагаем, что длительно существующая недостаточность эндоневрального кровотока служит одним из патогенетических механизмов формирования хронической ПНП при АФС, при этом характерных для системных ревматических заболеваний острых «васкулитных» мононевропатий в исследованной группе пациентов не было.

Интересным представляется факт поражения мышц у части больных с АФС, не описанный ранее в доступной литературе, в виде клинических проявлений миопатического синдрома у 4 пациенток, верифицированный электрофизиологически (признаки первично-мышечного поражения в чистом виде либо в сочетании с проявлениями ДРП) и гистологически (картина аутоиммунной миопатии). С учетом обнаруженных изменений можно говорить не только о роли аКЛ в генезе мышечного поражения, но и о большой

значимости активированных лимфоцитов, проникающих субсарколеммально и вызывающих лизис саркоплазмы без признаков выраженной воспалительной реакции, что существенно дополняет наши представления об иммунопатогенезе АФС.

По результатам проведенного сравнительного анализа группы больных СКВ пациенты с ВАФС при СКВ имеют более выраженные электрофизиологические признаки нейropaтии, что не противоречит данным других исследователей о более частом поражении нервной системы у пациентов с ВАФС относительно больных СКВ без АФС [13].

Выводы

Клинические признаки ПНП выявляются у 82,4 % больных с АФС.

ПНП при АФС чаще является сенсорной, преимущественно демиелинизирующей, имеет хроническое течение, легкую или умеренную степень выраженности. ЭНМГ-исследование может определять субклиническое поражение периферических нервов при АФС.

У больных с АФС возможно сочетание нейropaтии и первично-мышечного процесса по типу аутоиммунной миопатии. Складывается впечатление, что для ПАФС характерна большая степень выраженности «миопатической» составляющей, а для ВАФС — преобладание «неврального» компонента.

Гиперпродукция аКЛ у больных с ДБСТ ассоциируется с большей выраженностью нейropaтии по данным электрофизиологического исследования, что позволяет предполагать патогенетическую роль этих антител в повреждении нервного ствола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. С. 540–573.
2. Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 467–483.
3. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003. 256 с.
4. Калашникова Л.А., Ложникова С.М., Савицкая Н.Г. и др. Периферическая невропатия при первичном антифосфолипидном синдроме. Неврол журн 2001;6(3):19–23.
5. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных с первичным антифосфолипидным синдромом. Журн неврол и псих им. С.С. Корсакова 2005;2:18–23.
6. Калашникова Л.А., Савицкая Н.Г., Добрынина Л.А. и др. Первичный антифосфолипидный синдром и миастенический синдром. Неврол журн 2005;1:12–5.
7. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. 370 с.
8. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. М.: Медика, 2010. 416 с.
9. Rodrigues C.E., Carvalho J.F., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest 2010 Apr;40(4):350–9.
10. Периферические нейropaтии: Доклад исследовательской группы ВОЗ. Женева, 1982. 142 с.
11. Буланова В.А. Клинико-электрофизиологические и некоторые иммунологические аспекты невропатий при системной красной волчанке и системной склеродермии. Дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2002. 155 с.
12. Калашникова Л.А., Гурина О.И., Чехонин В.П. и др. Антитела к нейроспецифическим белкам при первичном антифосфолипидном синдроме с неврологическими проявлениями. Нейроиммунология (Материалы Всероссийской конференции «Нейроиммунология», май 2004, Санкт-Петербург) 2004;2:106–7.
13. Honczarenko K., Budzianowska A., Ostanek L. Neurological syndromes in systemic lupus erythematosus and their association with antiphospholipid syndrome. Neurol Neurochir Pol 2008 Nov–Dec;42(6):513–7.