

© Н.С.Тарасова, Э.И.Белобородова, 2004
УДК 616.89-008.441-036:616.13/.14-005.6+618.3/.5+616.155.294

Н.С. Тарасова, Э.И. Белобородова

ВТОРИЧНЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ

N.S.Tarasova, E.I.Beloborodova

SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN COMBINED LIVER AND KIDNEY LESION IN PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLISM

Городская больница №2, Комсомольск-на-Амуре, кафедра терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета, Томск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Верификация антифосфолипидного синдрома у больных хроническим алкоголизмом с поражением почек и печени, определение взаимосвязи между клиническими и иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома и состоянием обмена холестерина, липопротеидов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было обследовано 111 больных хроническим алкоголизмом мужчин с поражением почек. Содержание АпоВ в сыворотке крови определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа по Л.М.Полякову. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Наиболее высокий уровень АпоВ в сыворотке крови в сочетании с выраженными нарушениями транспортной функции альбумина обнаружен у больных хроническим алкоголизмом с поражением почек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных хроническим алкоголизмом с поражением почек в 80,7% случаев развивается вторичный антифосфолипидный синдром с морфологическими изменениями ткани почек по типу ишемии и некроза.

Ключевые слова: Хронический алкоголизм, поражение почек, антифосфолипидный синдром.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to verify antiphospholipid syndrome in patients with chronic alcoholism accompanied by the liver and kidney lesion, to determine the interrelations between clinical and immunological manifestations of antiphospholipid syndrome and cholesterol metabolism status, lipoproteins. **MATERIALS AND METHODS.** One hundred and eleven male patients with chronic alcoholism having kidney lesion were examined. Blood serum level of ApoV was determined using the method of hard-phasic immunofluorescent analysis according to L.M.Polyakov. **RESULTS.** The highest blood serum level of ApoV in combination with marked impairments of the albumin transport function was revealed in patients with chronic alcoholism with kidney lesions. **CONCLUSION.** Chronic alcoholism patients with kidney lesions in 80,7% of cases develop secondary antiphospholipid syndrome with morphological alterations to kidney tissues by the ischemic and necrotic type.

Key words: chronic alcoholism, lesions of kidneys, antiphospholipid syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Первое клиническое описание антифосфолипидного синдрома (АФС) было сделано Е. А. Johansson в 1977 г. Первые работы в России по изучению данного симптомокомплекса появились в 1985 году [1]. Более широкое исследование провели G.R.V. Hughes и E.N.Harris [2] и они же дали название «антифосфолипидный синдром».

В настоящее время рядом авторов доказана большая актуальность АФС, в основе которого лежит развитие аутоиммунных реакций к фосфолипидам, находящимся на мембранах эритроцитов, клетках эндотелия сосудов, клетках нервной системы [3].

Антитела к фосфолипидам обнаружены при различных аутоиммунных заболеваниях: системной красной волчанке [4], узелковом периартериите [5], неспецифическом аортоартериите [6].

В литературе [7] достаточно внимания уделяется спектру клинических проявлений поражения печени при АФС, среди которых синдром Бадда-Киари, узловая регенеративная гиперплазия печени и почек – у больных СКВ [8] и беременных [7].

Однако мы не нашли в литературе указаний на исследования АФС у больных хроническим алкоголизмом (ХА) с поражением почек и печени, хотя в клинической практике АФС у этой категории больных встречается не так уж и редко.

На определенном этапе представляет интерес изучение изменений в липидно-белковом спектре крови больных ХА с АФС.

Предполагают [9], что антитела, связывающие окисленные липиды низкой плотности, могут относиться к аФА (антифосфолипидным антителам), так как в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) входят фосфолипиды и белок – аполип-

протеин В (АпоВ), который и может быть эпитопом в окисленной модификации ЛПНП.

Прогноз АФС не известен, но, учитывая развитие осложнений, изучение этой проблемы с учетом некоторых звеньев патогенеза на сегодняшний день у больных ХА весьма актуально.

Поэтому целью данной работы является верификация АФС у больных ХА с поражением печени и почек и определение возможной взаимосвязи между клиническими и иммунологическими проявлениями АФС и состоянием обмена холестерина и липопротеидов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 111 больных хроническим алкоголизмом мужчин с клиническими проявлениями алкогольного поражения почек. Средний возраст $47,2 \pm 1,1$ лет. Длительность злоупотребления алкоголем более 10 лет. Они составили I (основную) группу.

96 больных хроническим алкоголизмом мужчин, не имеющих клинических проявлений алкогольного поражения почек, вошли во II (сравнения) группу. Средний возраст $42,6 \pm 2,2$ лет. Давность злоупотребления алкоголем более 10 лет. У всех больных во время пребывания в наркологическом диспансере установлена II стадия ХА согласно классификации А. А. Портнова и И. Н. Пятницкой, квалифицированными наркологами. Диагноз верифицирован на основании многолетнего наблюдения, динамики госпитализаций с алкогольным делирием, наличие физической и психической зависимости от алкоголя, частоты рецидивов запойных состояний и тяжелых острых алкогольных эксцессов. Основные исследования проводили в период абстиненции $38,2 \pm 1,2$ дня. Диагностика нефрита основывалась на общепринятых методах исследования, включая экскреторную урографию. А также была проведена радиоизотопная ренография II вариант с применением гломерулотропного соединения ^{113m}In – ДТПА с определением скорости клубочковой фильтрации и суммарного почечного клиренса.

Кроме того, у 68 пациентов основной группы с целью верификации диагноза и уточнения характера поражения почек была проведена закрытая чрезкожная пункционная биопсия почки в условиях нефрологического отделения и отделения пересадки почки. В разные годы, с целью уточнения характера поражения печени и подтверждения алкогольного его генеза у 31 пациента основной группы из указанных 68 была проведена пункционная биопсия печени, а также у 28 пациентов группы сравнения.

52 пациента, страдающих заболеванием почек

неалкогольного генеза, составили III группу. Средний возраст $38,2 \pm 2,2$ года. Из них клинически у 5 мужчин выявлена диабетическая нефропатия, у 3 – узелковый периартериит, у 2 – амилоидоз почек, у 30 – хронический гломерулонефрит и у 10 – хронический пиелонефрит. Для сравнения были обследованы 16 практически здоровых мужчин, средний возраст которых составил $32,8 \pm 2,1$ года.

Ферментативным методом [10] было определено содержание холестерина, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности у всех обследуемых. Для анализа использовали сыворотки, полученные в день эксперимента. Концентрацию ХС – ЛПВП измеряли на автоанализаторе «Progress» фирмы «Kone» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Ames» (США).

Электрофорез фракций ЛП проводили на пластинках «Lipogel» на аппарате «Paragon» фирмы «Beckman» (США) и сканировали при 600 нм на денситометре той же фирмы с DS-200. Результаты обработаны при комплексном программном обеспечении «Chart» фирмы «Microsoft» (США).

Содержание АпоВ в сыворотке крови определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа [11].

Экстинкцию измеряли на многоканальном фотометре «Multisan Flow» (Англия). Стандартизированным иммуноферментным методом (ELISA) с использованием коммерческого набора фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия) было проведено типирование антител к кардиолипину (AKL) изотопов IgG и IgM. За норму принималось полное отсутствие изотопов IgG – AKL и IgM – AKL. Контрольную группу составили 34 пациента мужчины, страдающие хроническим алкоголизмом без поражения почек и печени, но не имеющих клинических признаков АФС. Средний возраст $42,2 \pm 3,3$ года. Длительность злоупотребления алкоголем менее 10 лет.

Реакцией связывания комплемента (РСК) в модификации (микрометод) определяли антикомплементарную активность сыворотки. Расчет активности сыворотки производили по формуле:

$$E_r = E_A \cdot S_r / S_A,$$

где E_r – активность сыворотки (ЕД/мл),

E_A – среднестатистическое значение активности исследованной сыворотки,

S_r – среднестатистическое значение стандартной сыворотки,

S_A – активность стандартной сыворотки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов I и II групп клинически АФС проявлялся развитием венозных тромбозов и образованием трофических язв голеней, по поводу

Клинические и иммунологические параметры АФС у больных хроническим алкоголизмом

Таблица 1 У больных II и III групп определенный АФС не выявлен ни в одном случае;

Группы	Тип АФС	Клинические признаки	Число больных	
			IgG – AKL	IgM – AKL
Контроль, n=34			0	0
I (основная), n=11	Определенный, n=96	венозные тромбозы	48	48
		трофические язвы	29	29
		тромбоцитопения	10	2
		сетчатое ливедо	5	2
	Вероятный, n=15	венозные тромбозы	3	1
II (сравнения), n=5	Вероятный, n=5	трофические язвы	1	1
		тромбоцитопения	3	3
		сетчатое ливедо	2	1
		венозные тромбозы	0	5
III, n=8	Сомнительный, n=5		0	0

- *вероятный АФС* – при наличии 1 из 9 признаков и при повышении уровня АКА сыворотки крови. У пациентов I группы выявлен в 15 случаях (13,5 %), а у пациентов II группы – в 5 случаях (5,2%). Что касается больных III группы, то вероятный АФС не выявлен ни в одном случае;

которых они безуспешно лечились. Характерно отметить, что в 72 случаях (64,86 %) венозные тромбозы развивались, как правило, на 3-4-й день после алкогольного эксцесса. В остальных же 39 случаях (35,13 %) у больных I группы они развивались без всякой связи с алкоголизацией. Что же касается пациентов II группы (сравнения), то развитие венозных тромбозов после алкогольного эксцесса в течение 6-7 дней отмечено только у 5 больных (5,2 %). У остальных же 91 мужчины венозных тромбозов не выявлено. В III группе венозные тромбозы отмечались у 5 пациентов с диабетической нефропатией, у 1 пациента с узловым полиартериитом, у 2 больных с хроническим гломерулонефритом. В остальных 44 случаях тромбозов в данной группе не обнаружено.

Образование хронических язв голени у больных ХА с поражением почек (I группа) не всегда сочеталось с развитием венозных тромбозов.

Так, например, у пациентов I группы только в 58 случаях (52,25%) выявлено развитие хронических язв голени в сочетании с венозными тромбозами и в 12 случаях (10,8%) язвы проявлялись в период отсутствия тромбозов. У пациентов II и III групп ни в одном случае язвы голени не образовывались (25,22%).

У 28 пациентов I (основной) группы АФС проявился клинически тромбоцитопенией с показателем тромбоцитов в периферической крови ниже 100000. А у 12 пациентов этой группы (10,8 %) определялось сетчатое ливедо.

У больных II и III групп тромбоцитопения и сетчатое ливедо не обнаружены ни в одном случае.

Согласно классификации Alarson-Segovia по 9 клиническим признакам и уровню антикомплемментарной активности сыворотки (АКА) крови в обследуемых группах выявлены следующие типы АФС:

- *определенный АФС* – при наличии 2 из 9 признаков и при повышении уровня АКА сыворотки. У пациентов I группы выявлен в 96 случаях (86,48%).

- *сомнительный АФС* – при отсутствии клинических признаков, но при повышении уровня АКА сыворотки уровня выше 5 стандартных отклонений по сравнению со здоровыми. Этот тип АФС выявлен у 8 (15,38%) пациентов III группы, что согласуется с данными литературы [7, 8].

В табл. 1 представлены клинические и иммунологические параметры АФС у больных хроническим алкоголизмом.

Наибольшее количество пациентов с повышенным уровнем IgG-AKL и IgM-AKL выявлено в I (основной) группе с определенным типом АФС, где клиническими проявлениями были рецидивирующие венозные тромбозы и трофические язвы голени.

У пациентов с такими проявлениями определенного АФС, как тромбоцитопения и сетчатое ливедо (I основная группа) повышение уровня IgG-AKL было выявлено только в 15 случаях, и в 4 случаях – повышение уровня IgM-AKL.

Что касается больных I (основной) группы с клиническими признаками вероятного АФС, то повышение уровня IgG-AKL в 6 случаях было выявлено при образовании венозных тромбозов, а также при тромбоцитопении. У пациентов этой группы с тромбоцитопенией определялся повышенный уровень IgM-AKL.

В группе сравнения с вероятным АФС повышение уровня IgM -AKL наблюдалось в 5 случаях у пациентов с венозными тромбозами. При сомнительном АФС ни в одном случае не выявлено антител к кардиолипину.

При изучении липидного обмена выявлено следующее:

повышение уровня холестерина (ХС) определялся у всех пациентов I (основной) группы (табл. 2); показатель уровня ХС у пациентов I группы достоверно не отличался от данного показателя II группы, но был достоверно выше, чем в III группе ($P_{I-III} < 0,002$).

Также отмечается высокое содержание АпоВ

Динамика параметров обмена липопротеидов при АФС у больных хроническим алкоголизмом в состоянии абстиненции ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	I группа, n = 111	II группа, n = 5	III группа, n = 8
ХС, моль/л	6,74 ± 0,16	5,76 ± 0,12	4,19 ± 0,16
ТГ, моль/л	1,98 ± 0,14	1,48 ± 0,11	1,35 ± 0,12
ХС ЛПВП, моль/л	1,28 ± 0,01	1,11 ± 0,01	1,12 ± 0,03
ХС ЛПВП ₃ , моль/л	0,98 ± 0,06	0,76 ± 0,02	0,48 ± 0,01
ХС ЛПВП ₂ , моль/л	0,32 ± 0,01	0,28 ± 0,02	0,27 ± 0,03
ХС ЛПНП, моль/л	5,52 ± 0,13	4,01 ± 0,11	3,25 ± 0,02
АпоВ, г/л	3,28 ± 0,06	1,16 ± 0,02	1,14 ± 0,01
АпоА-1, г/л	1,46 ± 0,06	1,32 ± 0,09	1,12 ± 0,01
АпоЕ, мг/л	11,92 ± 1,25	10,1 ± 0,11	11,03 ± 0,13
Активность ПЭХС, н/моль/мл/час	18,9 ± 0,12	28,13 ± 0,24	32,4 ± 0,22

Таблица 2 хроническим алкоголизмом без поражения почек и печени при вероятном АФС развивались венозные тромбозы с повышением уровня IgM – AKL. Следовательно, в настоящем исследовании для тромбоцитопении характерно повышение уровня изотипа IgG – AKL. В контрольной группе пациентов страдающих хроническим алкоголизмом без поражения почек и печени и не имеющих признаков АФС, антитела к кардиолипину не выявлены ни в одном случае.

В зависимости от морфологических изменений почечной ткани в 51 (75 %) случае установлены повреждения ишемического характера с образованием

Динамика параметров обмена липопротеидов у больных хроническим алкоголизмом без поражения почек при отсутствии АФС ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	I группа, n = 91	II группа, n = 44	III группа, n = 16
ХС, моль/л	4,06 ± 0,15	4,01 ± 0,11	4,22 ± 0,13
ТГ, моль/л	1,66 ± 0,13	1,48 ± 0,14	1,22 ± 0,11
ХС ЛПВП, моль/л	1,32 ± 0,11	1,25 ± 0,16	1,13 ± 0,10
ХС ЛПВП ₃ , моль/л	0,68 ± 0,05	0,44 ± 0,01	0,42 ± 0,02
ХС ЛПВП ₂ , моль/л	0,26 ± 0,01	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,03
ХС ЛПНП, моль/л	3,11 ± 0,01	2,99 ± 0,15	2,88 ± 0,11
АпоВ, г/л	0,88 ± 0,001	0,99 ± 0,003	0,94 ± 0,001
АпоА-1, г/л	1,34 ± 0,01	1,29 ± 0,02	1,22 ± 0,01
АпоЕ, мг/л	8,20 ± 0,12	9,27 ± 0,11	10,10 ± 0,13
Активность ПЭХС, н/моль/мл/час	30,12 ± 0,25	48,60 ± 0,16	49,10 ± 0,17

(см. табл. 2) у больных I группы по сравнению с этим показателем во II группе ($P_{I-II} < 0,01$) и в III группе ($P_{I-III} < 0,01$) соответственно. Активность ПЭХС (см. табл. 2) в I группе оказалась ниже, чем во II группе ($P_{I-II} < 0,002$) и в III группе ($P_{I-III} < 0,01$).

В табл. 3 приведены данные липидного обмена у больных ХА без признаков АФС.

Из табл. 3 следует, что показатель АпоВ у пациентов III группы без признаков АФС был достоверно ниже, чем у больных этой же группы с клиникой сомнительного АФС ($P < 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных данных следует, что наиболее ярко клинические признаки АФС определялись у больных хроническим алкоголизмом с сочетанным поражением почек и печени – I (основная) группа. Из всего многообразия проявлений АФС в этой группе наиболее широко были представлены такие признаки, как венозные тромбозы, трофические язвы и тромбоцитопения. У этих пациентов отмечался самый высокий уровень IgG – AKL и IgM – AKL. Причем у больных с венозными тромбозами и трофическими язвами эти два изотипа антител к кардиолипину определялись чаще, чем при других проявлениях АФС. Вероятный тип АФС у пациентов I (основной) группы характеризовался повышением уровня антител к кардиолипину при тромбоцитопении. У больных

большого количества фибриновых тромбов в клубочках, в 9 (13,2 %) случаях были выявлены некротические изменения с реканализацией фибриновых тромбов в клубочках и в 8 (11,76 %) случаях была картина мембранозного гломерулонефрита.

Обращает на себя внимание, что наиболее высокий уровень IgG – AKL и IgM – AKL был выявлен у пациентов с морфологической картиной некротического повреждения в клубочках, а также при повреждениях ишемического характера. У этих же больных определялся повышенный показатель АпоВ в крови. Он был в несколько раз выше, чем у больных хроническим алкоголизмом без поражения почек при отсутствии АФС.

Показатели содержания АпоА-1, АпоЕ у больных ХА с поражением почек (I основная группа) с признаками АФС практически не отличались от таковых у пациентов II и III групп как с признаками АФС, так и без них.

Показатели фракций липопротеидов высокой плотности в указанных группах также не различались между собой. У пациентов I (основной) группы отмечается самый высокий показатель ЛПНП при наличии признаков АФС. Поэтому можно предположить, что образование фибриновых тромбов в клубочках почек, приводящее к развитию алкогольной нефропатии у больных ХА, связано с повреждением клубочков в результате развития иммунных реакций с фосфолипидами, которые нахо-

дятся на мембранах клеток эндотелия сосудов и мембранах эритроцитов. Эпитопом является АпоВ, транспорт которого нарушен. Это приводит, в конечном итоге, к увеличению образования антифосфолипидных антител (аФА) и развитию АФС со всем многообразием его клинических проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных хроническим алкоголизмом с сочетанным поражением печени и почек вторичный антифосфолипидный синдром проявляется рецидивирующими венозными тромбозами, хроническими язвами голени, тромбоцитопенией и сетчатым ливедо.

2. Большую часть у больных хроническим алкоголизмом с поражением печени и почек в процентном выражении составляет определенный АФС (80,7 %).

3. Наиболее высокий уровень АпоВ в сыворотке крови обнаружен у больных хроническим алкоголизмом с морфологическими изменениями ткани почек по типу ишемии и некроза с большим количеством фибриновых тромбов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕА и др.

Характеристика иммунных комплексов у больных ревматоидным артритом с поражением почек. *Тер архив* 1989; (7): 98–100

2. Huges GR.V, Harris EN, Charavi AE. Antiproteinuric effect of captopril in a patient with alcoholic nephritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 486–489

3. Harris EN, Chravi AE, Boey VL. Natural history of atherosclerotic and fibrotic renal artery stenosis. *Lancet* 1983; 2: 341–344

4. Alarson-Segovia D, Sances-Cuerrero J. Atherosclerotic ischemic renal and alcoholic nephropathy disease. *J Rheumatol* 1992; 9: 1359–1366

5. Баранов АА, Шилкина НП, Насонов ЕЛ. Поражение почек при ревматоидном артрите. *Ревматология* 1992; (2-4): 27–32

6. Насонов ЕЛ, Арабидзе ГГ, Сургалиев АВ. Значение иммунных комплексов при заболеваниях сердца и печени. *Кардиология* 1991; (10): 53–56

7. Kinkaid-Smith P, Fairley KE, Kloss M. Treatment with steroids and cyclophosphamide in collapsing glomerulopathy and FSGS-comparative study. *Q J Med* 1988; 69: 795–815

8. Gluck IS, Kant KS, Weiss MA, Pollak V. E. The classification a nephritis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1389–1395

9. Vaaral AO. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: A 20 year clinical experience. *Q J Med* 1993; 2: 442–447

10. Никитин СВ, Волкова ЕН, Творогова МГ. Сопоставление методов выделения липопротеидов высокой плотности. *Клин лаб диагностика* 1992; (1-2): 7–10

11. Поляков ЛМ, Потеряева ОН. Определение апопротеина В методом твердофазного иммуноферментного анализа. *Лаб дело* 1991; (9): 24–27

Поступила в редакцию 14.07.2004 г.