

# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И НЕЙРОЛЮПУС

*М.В. Ермолаева*

*Донецкий государственный медицинский университет*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, нервная система, антифосфолипидный синдром.

Нервная система поражена практически у всех больных системной красной волчанкой (СКВ), причем зачастую неврологическая симптоматика в виде эпилептиформных и мигреноподобных приступов задолго до полисиндромной картины болезни является дебютом заболевания [4, 8, 17, 20]. Клинические проявления нервных расстройств при СКВ (нейролюпус) могут быть едва заметными и протекать в виде невротических реакций или резко выраженными, вызывающими неблагоприятный исход болезни [10]. Одной из главных причин поражения центральной и периферической нервной системы (соответственно ЦНС и ПНС) у больных СКВ является сосудистая патология в виде васкулопатии с гиалинизацией сосудов, периваскулярным лимфоцитозом и эндотелиальной пролиферацией, тромбозов и васкулитов, инфарктов и геморрагий в поверхностных слоях головного мозга [4].

Антифосфолипидный синдром (АФЛС) при СКВ характеризуется множественными неврологическими расстройствами, развитием венозных и артериальных тромбозов и гиперпродукцией антифосфолипидных антител (например, к кардиолипину — аСЛ) [1, 6, 11, 12, 19, 22-24].

Цель работы — оценка взаимосвязи АФЛС с другими клиническими проявлениями СКВ и тяжестью нервных расстройств, влияние нейролюпуса при АФЛС на уровень в крови аСЛ, молекул клеточной адгезии и цитокинов, характер иммунных и метаболических расстройств.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находились 113 больных СКВ в возрасте от 15 до 55 лет, среди которых было 8 (7,1%) мужчин и 105 (92,9%) женщин. Нейролюпус диагностирован у 88 (77,9%) пациентов, а АФЛС — у 31 (27,4%, все женщины). Средний возраст больных с АФЛС составил ( $30,9 \pm 2,08$ ) года, а длительность заболевания — ( $5,6 \pm 0,98$ ) года. У остальных 74 женщин (контрольная группа) соответственно ( $35,7 \pm 1,39$ ) и ( $7,1 \pm 0,69$ ) года. I степень активности патологического процесса установлена у 38,7% обследованных с АФЛС и у 29,3% без такового, II

степень — соответственно у 25,8 и 37,8%, III степень — у 35,5 и 32,9%. В 3,2% наблюдений АФЛС отмечено острое течение СКВ, в 41,9% — подострое, в 54,8% — хроническое, тогда как в остальных случаях — соответственно в 4,9, 30,5, 64,6%.

У всех больных с АФЛС установлено поражение ЦНС, у 83,9% обнаружен высокий уровень аСЛ ( $> M + 3m$  больных), у 29,0% наблюдались сетчатое ливедо, у 25,8% — тромбоцитопения, у 22,6% — невынашивание беременности, у 22,6% — поражение клапанов сердца, у 19,4% — венозно-артериальные тромбозы, у 16,1% — венозные и у 12,9% — артериальные, у 9,7% — ложноположительная реакция Вассермана, у 6,5% — хронические язвы голеней.

Ультразвуковую волновую доплерографию экстракраниальных сосудов выполняли на аппаратах «Sonoline-SI-450-Siemens» (Германия) и «Vasoflow Sonicad» (Великобритания). Электроэнцефалографию проводили с помощью приборов «ЕЕГ-8S-Medicor» (Венгрия) и «ДХ-4000» (Украина), реоэнцефалографию — на аппаратах «Риста-131» (Россия) и «Р4-02» (Украина), компьютерную томографию головы — на приборе «Somatom-Siemens» (Германия).

Состав в крови иммуноцитов исследовали методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием панелей моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD38 и CD95 производства Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины. Определение уровня цитокинов в плазме крови выполняли иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция) с применением реагентов «ProCon» (Россия). Изучали показатели интерлейкинов (IL) 1 $\beta$ , 4 и 6, фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (gCSF). Также иммуноферментным методом (наборы «R&D-Systems», США) исследовали в крови титры антител к нативной ДНК (аДНК), концентрации иммуноглобулин-G-антикардиолипидных антител (аСЛ) и клеточных молекул адгезии (E и P-селектина). С помощью анализаторов «Cone-Progress Plus» (Финляндия), «Cone-Specific»

(Финляндия), «Helena-Process» (Франция) в сыворотке крови изучали концентрации иммуноглобулинов (Ig), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), калия, натрия, кальция, магния, хлора, фосфора, холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на персональном компьютере (пакеты программ «Stadia.6.1/prof» и «Statistica»). Оценивали средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии Стьюдента, Фишера, Вилкоксона, Рао, Крускала—Уоллиса,  $\chi^2$  и достоверность статистических показателей (P).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие АФЛС зависело от поражения не только ЦНС (P = 0,006), но и от суставов (P = 0,005), сердца — миокарда (P = 0,026), эндокарда (P < 0,001), перикарда (P < 0,001). При АФЛС чаще развивались сочетанное поражение ЦНС и ПНС (P = 0,009), эндокардит с поражением клапанного аппарата (P < 0,001) и перикардит (P = 0,019), а у больных без АФЛС — артрит или артралгии (P < 0,001) и гепатомегалия (P = 0,015). Установлена прямая корреляционная связь тяжести АФЛС с выраженностью изменений со стороны ЦНС (P < 0,001), ПНС (P = 0,010), кожи и слизистых оболочек (P = 0,011), миокарда (P = 0,005), эндокарда (P < 0,001), а обратная с суставным синдромом (P = 0,002) и гепатомегалией (P = 0,008). В свою очередь, появление АФЛС влияло на клинические признаки СКВ, в частности, висцеральные (P < 0,001) и невисцеральные (P < 0,001), в том числе такие, как изменения ЦНС (P < 0,001) и ПНС (P = 0,049).

Больные с АФЛС и без такового отличались между собой по частоте поражения нервной системы (P = 0,002), но это касалось лишь смешанного варианта нейролюпуса (P = 0,009), а не цереб-

рального и периферического. При АФЛС (табл. 1) чаще отмечались головная боль (P = 0,036), головокружение (P < 0,001), судорожный синдром (P = 0,002), психоз, галлюцинации и бред (P = 0,007), а также невротические расстройства (P = 0,015), но не шум в голове, невропатия зрительного нерва, вегетативные атаки и эмоциональные сдвиги.

АФЛС сказывался на показателях реоэнцефалографического индекса (P = 0,017), который у таких пациентов был на 40,0% ниже, чем у остальных (P = 0,019). От АФЛС зависели также изменения данных ультразвуковой доплерографии сосудов головы (P = 0,009), которые при АФЛС были на 33,1% выше (P = 0,005). Обращало на себя внимание влияние развития АФЛС на состояние церебрального кровообращения, что отражали параметры мозговой линейной и объемной скорости кровотока (соответственно P < 0,001). При АФЛС эти показатели гемодинамики возрастали на 16,0 и 30,4% (P < 0,001). Установлены прямые корреляционные связи тяжести АФЛС с показателями линейной и объемной скорости кровотока (P < 0,001).

Выраженность АФЛС не зависела от количества аДНК, но наличие АФЛС влияло на содержание электролитов и липидов в крови (P < 0,001 и P = 0,002), хотя это касалось лишь натрия (P = 0,001), фосфора (P = 0,005), триглицеридов (P = 0,009), липопротеидов высокой (P < 0,001), низкой (P = 0,010) и очень низкой плотности (P = 0,003). При АФЛС оказались ниже концентрации натрия (P < 0,001), но выше фосфора (P = 0,013), а тяжесть АФЛС прямо коррелировала с уровнем в крови фосфора (P = 0,004) и липопротеидов низкой плотности (P = 0,019), обратно — с концентрацией натрия (P = 0,001) и липопротеидов высокой плотности (P < 0,001).

Следует отметить, что при СКВ возможно непосредственное поражение мозгового вещества анти-телами (антинейрональными, антиглиальными, антилимфоцитарными, антифосфолипидными, анти-

Таблица 1. Различия по частоте неврологических признаков нейролюпуса у больных с АФЛС и без такового

Признак	Группа больных				Статистические различия	
	без АФЛС (n = 82)		с АФЛС (n = 31)			
	Абс.	%	Абс.	%	$\chi^2$	P
Головная боль	52	63,4	26	83,9	4,40	0,036
Головокружения	10	12,2	18	58,1	25,4	< 0,001
Шум в голове	6	7,3	4	12,9	0,87	0,351
Невропатия зрительного нерва	4	4,9	2	6,5	0,11	0,739
Судорожный синдром	2	2,4	6	19,4	9,78	0,002
Вегетативные атаки	13	15,9	7	22,7	0,70	0,403
Психоз, галлюцинации, бред	1	1,2	4	12,9	7,26	0,007
Невротические расстройства	40	48,8	23	74,2	5,89	0,015
Эмоциональные расстройства	19	23,2	12	38,7	2,73	0,099

эндотелиальными, антителами к рибосомальному белку Р), которые способны воздействовать на мембраны клеток мозга, вызывая нарушения функции ЦНС [7]. Большое значение в этом имеют аСЛ, часто ассоциированные с клиническими признаками церебральной патологии [4, 18]. Именно с аСЛ при СКВ связаны нарушения мозгового кровообращения, хорея, судорожный синдром, мультиинфарктная деменция, менингоэнцефалит, поражение черепно-мозговых нервов и мигрень [9, 13].

Антитела к фосфолипидам способны индуцировать экспрессию клеточных молекул адгезии (Е- и Р-селектина) на поверхности эндотелиальных клеток и усиливать прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию. При активизации клеток в результате экзоцитоза гранул происходит перераспределение Р-селектина на клеточную поверхность, где он опосредует взаимодействие тромбоцитов и эндотелия с лейкоцитами, содержащими для Р-селектина специальный рецептор [5]. Необходимо подчеркнуть, что молекулы адгезии экспрессируются на мембране эндотелиоцитов после активизации цитокинами (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) [3].

Концентрация молекул клеточной адгезии и аСЛ в крови больных с АФЛС представлена в табл. 2. Показатели Е-селектина при АФЛС были на 60,4% ниже, чем у остальных пациентов (P < 0,001), а Р-селектина — на 67,9% выше (P < 0,001). Кроме того, АФЛС сопровождался увеличением (на 68,2%) параметров аСЛ (P < 0,001). Отметим, что у больных СКВ с АФЛС отмечены тесные корреляционные связи между содержанием Е- и Р-селектина (P < 0,001), Е-селектина и аСЛ (P < 0,001), Р-селектина и аСЛ (P < 0,001). Выявлено влияние Е-селектина, Р-селектина и аСЛ на клинические признаки СКВ (P = 0,020, P = 0,001, P = 0,034). Установлена корреляционная связь этих параметров с тяжестью поражения ЦНС (соответственно P < 0,001) и ПНС (P = 0,001, P < 0,001, P = 0,002), а также выраженностью АФЛС (соответственно P < 0,001). Показатели Е-селектина, Р-селектина и аСЛ в крови зависели от поражения ЦНС (P = 0,004, P < 0,001, P < 0,001) и наличия АФЛС (соответственно P < 0,001). На уровень Е-селектина, кроме того, влияли изменения ПНС (P = 0,012).

Мы проанализировали зависимость состояния мозгового кровообращения от показателей аСЛ и концентрации в крови молекул адгезии. Оказа-

лось, что реоэнцефалографический индекс обратно коррелировал с аСЛ (P = 0,002) и Р-селектином (P = 0,033), а параметры ультразвуковой доплерографии, линейной и объемной скорости кровотока имели прямую связь (соответственно P = 0,029, P < 0,001, P = 0,002, P = 0,001, P = 0,001, P < 0,001). Содержание Е-селектина отрицательно соотносилось с этими значениями церебральной гемодинамики.

Степень влияния тяжести неврологических расстройств при АФЛС на иммунные показатели у больных СКВ представлена на рисунке. Концентрация в крови Е-селектина не реагировала на характер нейролюпуса, тогда как показатели Р-селектина у больных СКВ с церебральным и смешанным вариантами поражения нервной системы были выше, чем при периферическом (соответственно P < 0,001). Уровень аСЛ при смешанном типе превалировал как над периферическим (P < 0,001), так и над церебральным (P = 0,001). Мы считаем, что повышение (> M+3 $\sigma$  больных) у больных СКВ концентрации Р-селектина в крови > 66 нг/мл и аСЛ > 100 МЕ свидетельствует о вовлечении в патологический процесс ЦНС.

Показатели Е-, Р-селектина и аСЛ коррелировали с уровнем CD95 (P = 0,037, P = 0,001, P < 0,001), а Р-селектина и аСЛ — с содержанием в крови CD16 (P = 0,031 и P < 0,001). Кроме того, концентрация аСЛ обратно соотносилась с CD3 (P < 0,001), CD4 (P < 0,001) и CD8 (P < 0,001), а прямо — с CD22 (P < 0,001), CD25 (P < 0,001), CD38 (P < 0,001). Следовательно, уровень аСЛ в крови очень тесно зависит от содержания различных типов иммуноцитов, а значит и от состояния системы иммунитета. Этот факт подтверждают связи аСЛ с показателями IgM (P = 0,021), IL-1 $\beta$  (P = 0,009), IL-6 (P < 0,001), TNF- $\alpha$  (P = 0,003) и gCSF (P = 0,007). Такие цитокины, как IL-1 $\beta$ , IL6 и TNF- $\alpha$  также прямо коррелировали с Р-селектином (P = 0,030, P = 0,007, P = 0,046). В этой связи нужно дать некоторые комментарии.

У больных СКВ обнаруживается связь между повышением синтеза TNF- $\alpha$  и формированием АФЛС. Этот цитокин участвует в процессах гиперкоагуляции, а антифосфолипидные антитела через TNF- $\alpha$  обладают способностью перекрестно реагировать с эндотелиоцитами сосудов [14, 21]. Цитокины способны связываться с клетками моз-

Таблица 2. Концентрация в крови молекул адгезии и аСЛ у больных нейролюпусом с АФЛС и без такового (M  $\pm$  m)

Показатель	Группа больных		Статистические различия			
	без АФЛС (n = 57)	с АФЛС (n = 31)	S	P <sub>S</sub>	F	P <sub>F</sub>
Е-селектин, нг/мл	271 $\pm$ 10,0	169 $\pm$ 5,6	8,98	< 0,001	8,54	< 0,001
Р-селектин, нг/мл	50,7 $\pm$ 1,37	85,1 $\pm$ 2,75	11,1	< 0,001	0,65	0,069
аСЛ, МЕ	76,7 $\pm$ 2,76	129 $\pm$ 7,2	6,79	< 0,001	0,39	0,001

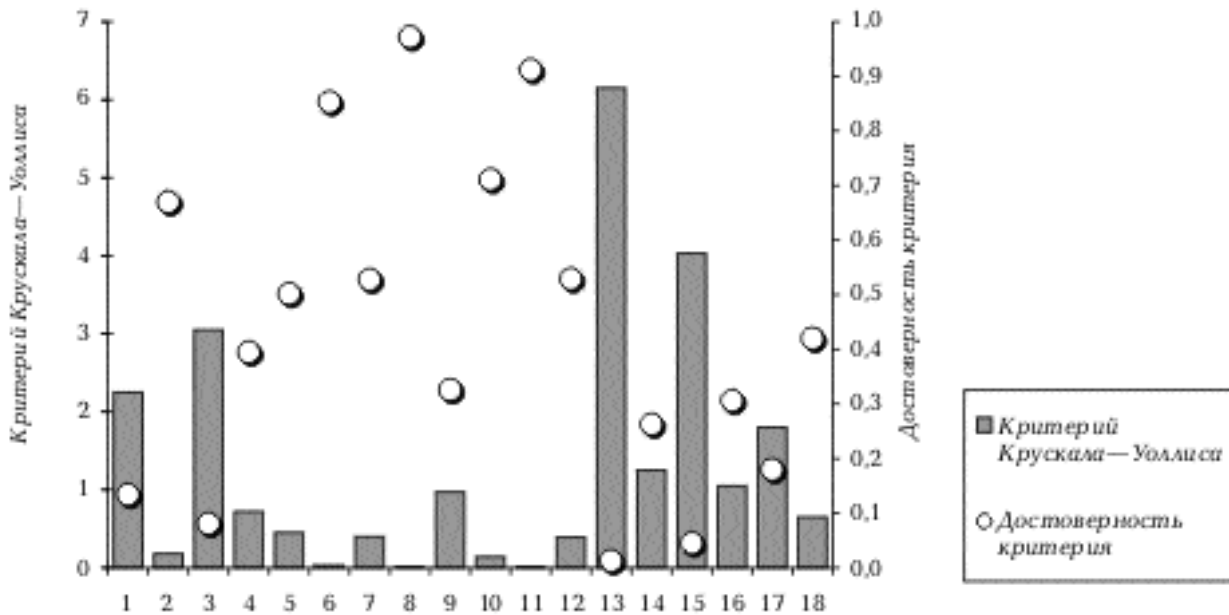


Рисунок. Степень влияния тяжести неврологических расстройств при АФЛС на иммунные показатели у больных СКВ  
Примечание. 1 —  $\alpha$ ДНК, 2 — ЦИК, 3 — IgA, 4 — IgM, 5 — IgG, 6 — CD3, 7 — CD4, 8 — CD8, 9 — CD16, 10 — CD22, 11 — CD25, 12 — CD38, 13 — CD95, 14 — IL-1 $\beta$ , 15 — IL-4, 16 — IL6, 17 — TNF- $\alpha$ , 18 — gCSF.

га, вызывая их прямое, а не опосредованное (через сосудистые механизмы) повреждение [15, 16]. Существует мнение, что в случаях повышенных значений TNF- $\alpha$  в 4 раза чаще развивается АФЛС, но поражение ЦНС при этом диагностируется с аналогичной частотой [2].

### ВЫВОДЫ

У всех больных с АФЛС поражается ЦНС. Развитие АФЛС связано с изменениями ПНСЮ, а появление АФЛС влияет на висцеральные и невис-

церальные признаки СКВ. При АФЛС чаще встречаются головная боль, головокружения, судорожный синдром, психоз, галлюцинации, бред и неврологические расстройства, нарушения периферической и церебральной гемодинамики. Тяжесть нейролюпуса при АФЛС соотносится с изменениями метаболизма липидов, электролитов и системы иммунитета, определяется уровнями в крови aCL, молекул адгезии (E- и P-селектина), которые тесно связаны между собой и церебральными расстройствами.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М. Антифосфолипидный синдром: оценка диагностических и классификационных критериев // *Клин. мед.*— 1996.— Т. 74, № 6.— С. 39—41.
2. Бородин А.Г., Баранов А.А., Клыквина Н.Г. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли- $\alpha$  при системной красной волчанке // *Тер. арх.*— 2002.— Т. 74, № 8.— С. 32—35.
3. Боценовский В.А., Барышников А.Ю. Молекулы клеточной адгезии человека // *Успехи соврем. биол.*— 1994.— Т. 114, № 6.— С. 741—753.
4. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) // *Тер. арх.*— 2001.— Т. 73, № 5.— С. 25—29.
5. Кузнецова Т.В., Тищенко В.А., Кобылянский А.Г. Зависимые от бета-2-гликопротеина-1 антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме // *Тер. арх.*— 1999.— Т. 71, № 12.— С. 41—43.
6. Насонов Е.А., Кобылянский А.Г., Кузнецова Т.В. Современные представления о патогенезе антифосфолипидного синдрома // *Клин. мед.*— 1998.— Т. 76, № 9.— С. 9—14.

7. Насонова В.А., Иванова М.М., Калашникова Е.А., Насонов Е.А. Актуальные проблемы нейроиммунологии // *Вестн. РАМН.*— 1994.— № 1.— С. 4—7.
8. Свинцицкий А.С. Системная красная волчанка: особенности клинической симптоматики // *Doctor.*— 2002.— № 1.— С. 22—26.
9. Травкина И.В., Иванова М.М., Насонов Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика поражения ЦНС при системной красной волчанке: связь с антителами к кардиолипину // *Тер. арх.*— 1992.— Т. 64, № 5.— С. 10—13.
10. Шуба Н.М. Аутоиммунные кризы, их классификация, механизмы развития, клиника и лечение // *Укр. ревмат. журн.*— 2000.— № 2 (2).— С. 25—28.
11. Adelman D.C., Saltiel E., Kinenberg J.R. The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview // *Sem. Arthr. Rheum.*— 1996.— Vol. 15, N 3.— P. 185—199.
12. Amigo M.C., Khamashta M.A. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*— 2000.— Vol. 26.— P. 331—348.
13. Appenzeller S., Costallat L.T., Coimbra I.B. The association between migraine and antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheumat. Dis.*— 2001.— Vol. 60 (Suppl.1).— P. 176.

14. Belmont H.M., Abramson S.B., Lie J.Y. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus // *Arthr. Rheum.*— 1996.— Vol. 39.— P. 9—22.
15. Caronti B., Calderaro C., Alessandri C. Serum anti-beta2-glycoprotein I antibodies from patients with antiphospholipid antibody syndrome bind central nervous system cells // *J. Autoimmun.*— 1998.— Vol. 11.— P. 425—429.
16. Chapman J., Cohen-Armon M., Choefeld Y., Korczyn A.D. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes // *Lupus.*— 1999.— Vol. 8.— P. 127—133.
17. Costallat L.T., Bertolo M.B., Appenzeller S. The applicability of the american college of rheumatology nomenclature and case definition for neuropsychiatric lupus syndromes: analysis of 527 patients // *Ann. Rheumat. Dis.*— 2001.— Vol. 60 (Suppl.1).— P. 175—176.
18. Gatterbauer B., Neisser A., Bernheimer H., Schwerer B. Antiglycosphingolipid immune responses in neurology: The Vienna experience with isotypes, subclasses, and disease // *Ann. NY Acad. Sci.*— 1998.— Vol. 845.— P. 353—362.
19. Hughes G.R.V. Hughes' syndrome: The antiphospholipid syndrome. A historical view // *Lupus.*— 1998.— Vol. 7 (Suppl. 2).— P. 1—4.
20. Isenberg D.A., Liang M.H. CNS-lupus — where do we go from here? // *Lupus.*— 1999.— Vol. 1.— P. 1—3.
21. Le Tonqueze M., Salozhin K., Dueymes M. Role of beta2-glycoprotein I in the antiphospholipid antibody binding to endothelial cells // *Lupus.*— 1995.— Vol. 4.— P. 179—186.
22. Marder S. The antiphospholipid syndrome // *Clin. Med.*— 2002.— Vol. 80, N 7.— P. 79—80.
23. Omdal R., Mellgren S., Husby G. Clinical neuropsychiatric and neuromuscular manifestations in systemic lupus erythematosus // *Scand. J. Rheumatol.*— 1998.— Vol. 17.— P. 113—117.
24. Wilson W.A., Charavi A.E., Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome // *Arthr. Rheum.*— 1999.— Vol. 42.— P. 1309—1311.

## АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ І НЕЙРОЛЮПУС

М.В. Ермолаєва

У всіх хворих на системний червоний вовчак з антифосфоліпідним синдромом (АФЛС) уражається центральна нервова система. При АФЛС частіше спостерігаються головний біль, запаморочення, судомний синдром, психоз, галюцинації, марення та невротичні розлади, порушення периферичної і церебральної гемодинаміки. Тяжкість АФЛС співвідноситься зі змінами метаболізму ліпідів, електролітів і системи імунітету, визначається рівнями в крові антитіл до кардіоліпіну та молекул адгезії (E- і P-селектину), які пов'язані між собою і церебральними порушеннями.

## ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND NEUROLUPUS

M.V. Ermolaeva

All patients suffering from systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome (APLS) have disorders of the central nervous system. APLS is most commonly accompanied with headaches, dizziness, spastic syndrome, psychosis, hallucinations, delirium and neurotic disorders, disturbances of the peripheral and cerebral hemodynamics. The severity of APLS correlates with changes in lipid and electrolytes metabolism and immune system alterations; it is determined by the blood levels of cardiolipin antibodies and adhesion molecules (E- and P-selectine) which are interconnected and relate to cerebral disorders.