



**С.П.Боткин**



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# **КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

**5.99**

# Антитела к различным фосфолипидам у больных системной красной волчанкой и первичным антифосфолипидным синдромом

*Т. М. Решетняк, Б. Войцеховская, Э. С. Алекберова,  
Л. А. Калашникова, Э. С. Мач, Я. Забек*

*Институт ревматологии (дир. — акад. РАМН В. А. Насонова) РАМН, Москва, Институт ревматологии (дир. — проф. В. Маслинский) Польши, Варшава*

Связь антифосфолипидных антител (аФЛ) с рецидивирующими тромбозами (артериальными или венозными), привычным невынашиванием беременности, тромбоцитопенией, гемолитической анемией, неврологическими нарушениями, поражением кожи и клапанного аппарата сердца подтверждена во многих исследованиях [1—3, 5—7]. Этот симптомокомплекс получил название антифосфолипидного синдрома (АФС). АФС, выявляемый на фоне любого заболевания, чаще аутоиммунного, получил название вторичного, тогда как симптомокомплекс без признаков какого-либо заболевания верифицируется как первичный [8]. Несмотря на выделение двух вариантов АФС, клинический и лабораторный профиль у этих больных схож.

В настоящее время известно, что аФЛ — гетерогенная популяция, реагирующая с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками [21, 22]. Среди различных аФЛ антитела к кардиолипину (аКЛ) получили более широкое применение из-за их чувствительности, надежности и воспроизводимости при исследовании иммуноферментным методом [4, 18]. Предполагалось, что аКЛ ассоциируются с ранее описанным волчаночным антикоагулянтом (ВА) и ложноположительной реакцией Вассермана. Оказалось, что аКЛ и ВА различаются по механизму связывания с фосфолипидами, а в некоторых случаях и по антигенным эпитопам [11, 20]. Некоторые исследователи [10, 13] показали, что среди аФЛ большей специфичностью обладают антитела к таким отрицательно заряженным фосфолипидам, как фосфатидилинозитол и фосфатидилсерин.

Целью нашей работы было исследование антител к более широкому спектру фосфолипидов: как к отрицательно заряженным фосфолипидам: фосфатидной кислоте (аФК), кардиолипину (аКЛ), фосфатидилсерину (аФС), фосфатидилинозитолу (аФИ), фосфатидилглицеролу (аФГ), так и к нейтрально заряженному фосфолипиду — фосфатидилхолину (аФХ) у больных с системной красной волчанкой (СКВ) и первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС).

## Материал и методы

Обследовано 54 больных СКВ (45 женщин и 9 мужчин) и 29 больных с ПАФС (22 женщины и 7 мужчин), находившихся на лечении в Институте ревматологии РАМН с 1994 по 1996 г. СКВ верифицировалась по диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов 1982 г. [23] и ПАФС — при наличии признаков АФС согласно диагностическим критериям Hughes GRV [16, 17] и исключении аутоиммунного или любого другого заболевания. Серологическим подтверждением наличия АФС было выявление ВА или IgG-аКЛ. Средний возраст больных СКВ составил  $31,4 \pm 10,7$  года (от 16 до 58 года), средняя продолжительность заболевания —  $8,4 \pm 6,7$  года (от 5 мес до 22 лет), у больных с ПАФС эти показатели были  $32,6 \pm 10,2$  года (от 16 до 56 лет) и  $7,1 \pm 4,5$  года (от 1 года до 12 лет) соответственно.

Больные СКВ были разделены на 2 группы: 11 из 54 не имели признаков АФС и у 43 были признаки этого синдрома.

ВА определялся в свежей цитратной плазме в фосфолипидзависимых свертывающих тестах [12, 24]. Скрининговыми тестами были активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ (норма  $36 \pm 5$  с), каолиновое время свертывания — КВС (норма  $84 \pm 12$  с), АЧТВ с добавлением яда Рассела (норма  $36 \pm 4$  с). Подтверждающими были эти же тесты: при смешивании исследуемой и донорской плазмы в соотношении 1:1, сохранение удлинения времени свертывания крови в АЧТВ на 5 с, в КВС на 12 с и с ядом Рассела на 4 с указывало на наличие ВА. Для исключения ложноположительных результатов выполнялся тест КВС с использованием свежес замороженных тромбоцитов (тест нейтрализации тромбоцитами); наличие укорочения времени свертывания более 4 с подтверждало позитивность по ВА.

Сыворотка крови до исследования аФЛ была заморожена и хранилась при  $-20^\circ\text{C}$ . Иммуноферментным методом, использованным в лаборатории иммунологии Института ревматологии Польши, были исследованы уровни аФЛ. Результаты исследования представлены в единицах оптической плотности (ед. ОП). Положительными считались показатели, превышавшие средние уровни (М) плюс 4 стандартных отклонения ( $\sigma$ ), измеренных у 24 доноров. Для IgG-аКЛ они составляли 0,109 ед. ОП, для IgM-аКЛ — 0,156 ед. ОП, для аФС — 0,147 ед. ОП, для аФХ — 0,014 ед. ОП, для аФГ — 0,361 ед. ОП, для аФИ — 0,190 ед. ОП, для аФК — 0,124 ед. ОП.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов статистической программы "Статистика".

## Результаты и обсуждение

Характеристика больных в 3 разных группах приведена в табл. 1. 32 из 54 больных СКВ имели в анамнезе тромботические осложнения. У 6 из 32 больных с тромбозами выявлялись только артериальные окклюзии, у 17 — венозные и у 9 — те и другие. Один больной с СКВ и тромбофлебитом поверхностных вен из-за отсутствия в крови ВА и аКЛ отнесен в группу больных СКВ без АФС.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатели	СКВ (n = 11)	СКВ + АФС (n = 54)	ПАФС (n = 29)
Средний возраст, годы	30,4 ± 8,7	31,4 ± 10,7	32,6 ± 10,2
Средняя продолжительность заболевания, годы	6,4 ± 5,7	8,4 ± 6,7	7,1 ± 4,5
Мужчины/женщины	2/9	9/45	7/22
Тромбозы:			
артериальные	—	7	7
венозные	1	15	2
артериальные и венозные	—	9	14
Привычное невынашивание беременности*	—	16/32	11/16
Тромбоцитопения	2	21	26
Сетчатое ливедо	—	36	26
Гемолитическая анемия	2	18	15
Поражение клапанов сердца	1	18	17
Хронические язвы	—	12	4
Неврологические нарушения	—	15	18
Легочная гипертензия	—	4	3
Поперечный миелит	—	2	0

\*В числителе — количество женщин, имевших плодные потери, в знаменателе — количество женщин, имевших беременность в анамнезе.

Тромботические осложнения, отмечавшиеся у 23 больных с ПАФС, распределялись следующим образом: артериальные — у 7, венозные — у 2, артериальные и венозные — у 14.

У 16 из 32 женщин с беременностями в анамнезе, у которых СКВ была диагностирована до гестации, выявлялись плодные потери (53 случая). Среди 22 женщин с ПАФС 16 имели беременность в анамнезе и 11 из них — плодные потери (61 случай).

Тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  не менее 2 раз за время наблюдения) отмечена у 23 больных СКВ, при этом у 2 без других признаков АФС. У 26 из 29 больных с ПАФС имелась тромбоцитопения.

Частота других признаков, связанных с аФЛ, у больных СКВ была следующей: сетчатое ливедо — у 36, поражение клапанов сердца (подтвержденное ЭхоКГ) — у 19, трофические язвы голени — у 12, гемолитическая анемия — у 20, неврологические нарушения, включавшие хорею, эпилепсию, проходящие нарушения мозгового кровообращения, сосудистые головные боли по типу мигрени — у 15, поперечный миелит — у 2, легочная гипертензия — у 4.

Частота дополнительных аФЛ-ассоциированных признаков при ПАФС статистически не отличалась от таковой в группе больных СКВ: сетчатое ливедо — у 26, поражение клапанов сердца — у 17, трофические язвы голени — у 4, гемолитическая анемия — у 15, неврологические нарушения — у 18, легочная гипертензия — у 3.

Таким образом, спектр клинических проявлений, ассоциированных с аФЛ, у больных с ПАФС и у больных СКВ с АФС был практически одинаковым, за исключением поперечного миелита, не отмечавшегося при ПАФС.

Частота выявления ВА и различных аФЛ у больных СКВ с АФС и без него, и с ПАФС приведена в табл. 2. У 10 из 11 больных СКВ в сыворотке крови выявлялись различные аФЛ. Частота позитивности аФЛ у больных СКВ без АФС была следующей: 7 (63%) из 11 больных имели в крови аФХ, по 4 (36%) — аФС и аФК и одна (9%) больная — аКЛ. В крови больных СКВ уровни аФИ и аФГ не превышали нормальных значений, все они были негативны по ВА. У 1 из 11 больных СКВ отмечались уровни IgG-аКЛ выше 0,109 ед. ОП (0,127 ед. ОП) и была позитивной еще к двум видам аФЛ: аФК и аФХ. У этой больной выявлялась клиническая картина генерализованного васкулита, нефрита с нефротическим синдромом, панкреатита, т. е. наличие различных видов аФЛ у больной ассоциировалось с выраженной активностью СКВ. По два вида аФЛ в сыворотке крови определялись у 4 (44%) из 9 больных СКВ без АФС, аФХ и аФС — у 2 больных, аФХ и аФК — у 1, аФС и аФК — у 1 больной. У 5 (56%) больных в сыворотке крови имелось по одному типу аФЛ: у 3 — аФХ, у 1 — аФС, у 1 — аФК.

В отличие от предыдущей группы (больные СКВ) ВА определялся у 35 (81%) из 43 больных СКВ + АФС, 38 (88%) больных имели в сыворотке крови различные аФЛ. Процент позитивности по различным аФЛ составил: аФХ — 60, аФК — 53, аФС — 44, аКЛ — 40, аФГ и аФИ — 13 и 17 соответственно.

Частота выявления ВА оказалась самой высокой при ПАФС — у 28 (97%) из 29 больных. Что касается обнаружения других аФЛ в сыворотке крови при ПАФС, то оно практически не отличалось от такового в группе больных с СКВ + АФС, составив 83% (24 из 29 больных). Распределение различных аФЛ было следующим: аКЛ — 55%, аФК — 52%, аФХ — 41%, аФС — 38%, аФГ — 31% и аФИ — 21% случаев. В группе больных с СКВ + АФС повышенные уровни аКЛ выявлялись у 18 (40%) из 38 больных с аФЛ. У 1 больной его повышение в сыворотке крови (0,501 ед. ОП) сочеталось с позитивностью ко всем остальным аФЛ, у 2 — еще к 4 разновидностям аФЛ (у одной — все, кроме аФК, у другой — кроме аФС). У 7 из 18 больных с аКЛ определялись повышенные уровни еще к 3 разновидностям аФЛ, у 6 — к 2 и

Таблица 2. Частота выявления ВА и различных аФЛ у больных с СКВ и ПАФС

Показатель	СКВ (n = 11)		СКВ + АФС (n = 43)		ПАФС (n = 29)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВА	—	—	35	81	28	97
аКЛ:						
IgG-аКЛ	1	9	18	40	16	55
IgM-аКЛ	—	—	2	5	1	3
аФК	4	36	23	53	15	52
аФС	4	36	19	44	11	38
аФИ	—	—	7	16	6	21
аФГ	—	—	9	21	9	31
аФХ	7	63	26	60	12	41

Примечание. Здесь и в табл. 3: аКЛ — антитела к кардиолипину, аФС — антитела к фосфатидилсерину, аФИ — антитела к фосфатидинозитолу, аФК — антитела к фосфатидной кислоте, аФХ — антитела к фосфатидилхолину, аФГ — антитела к фосфатидилглицеролу.

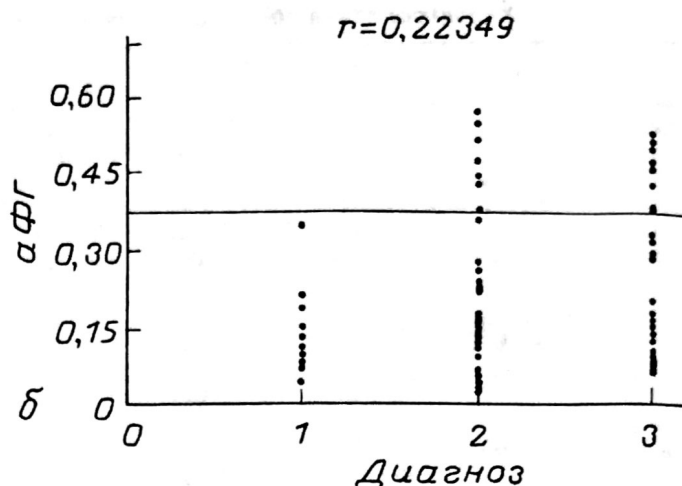
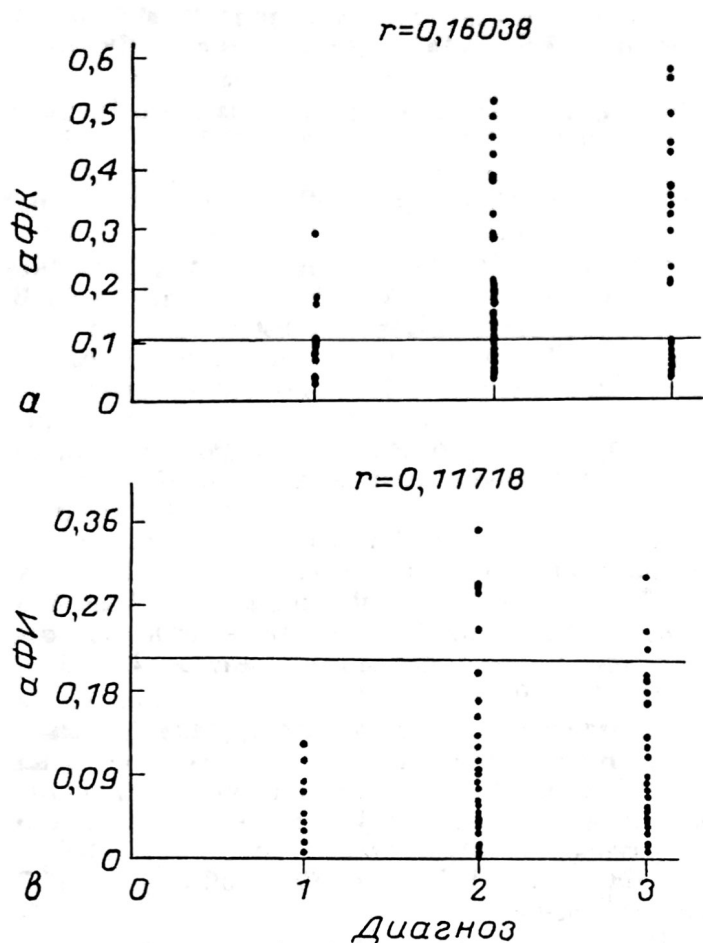


Рис. 1. Распределение антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (фосфатидной кислоте, фосфатидилглицеролу и фосфатидилинозитолу) у больных СКВ, СКВ с АФС и ПАФС.

а — диаграмма рассеяния антител к фосфатидной кислоте; б — диаграмма рассеяния антител к фосфатидилглицеролу; в — диаграмма рассеяния антител к фосфатидилинозитолу.  
1 — больные СКВ без АФС; 2 — СКВ + АФС; 3 — ПАФС.  
Выше линии, параллельной оси абсцисс, — уровни антител, превышающие нормальные показатели.

у 2 — к 1. У всех 18 больных с аКЛ и другими аФЛ отмечались как признаки волчаночного васкулита, так и все основные и дополнительные проявления АФС.

Позитивность к аКЛ у больных СКВ ассоциировалась с наличием не только антител к другим как отрицательно, так и нейтрально заряженным фосфолипидам, но и с определенными клиническими признаками сосудистой патологии, а именно с рецидивирующими тромбозами, сетчатым ливедо, привычным невынашиванием беременности.

У 16 (55%) из 29 больных с ПАФС были повышены уровни аКЛ ( $> 0,109$  ед. ОП). Наличие в сыворотке крови всех видов аФЛ отмечалось у 2 больных — женщины с рецидивирующим нарушением мозгового кровообращения и тромбоцитопенией и мужчины с венозными тромбозами (тромбофлебитом и тромбозом синусов мозга) и тромбоцитопенией. У 8 больных аКЛ сочетались с тремя видами других аФЛ. У всех этих больных в сыворотке крови, кроме аКЛ, были повышены уровни аФК. Среди них у 7 женщин в анамнезе привычное невынашивание беременности, тромбоцитопения, а у 3 из них — рецидивирующие тромбозы церебральных артерий. 1 из 8 больных был мужчина с нарушением мозгового кровообращения, комбинированным пороком сердца и тромбоцитопенией.

Трое больных с ПАФС, кроме аКЛ, имели еще 2 вида аФЛ: 1 — аФС и аФК и 2 — аФХ и аФК. Это были 2 женщины с тромбоцитопенией, анемией, сетчатым ливедо и у одной из них нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; третьим был мужчина с нарушением мозгового крово-

обращения, комбинированным пороком сердца, сетчатым ливедо и тромбоцитопенией. У остальных 3, кроме аКЛ, в сыворотке крови определялось по одной разновидности аФЛ: аФГ, аФК, аФХ. В анамнезе у 2 больных имелись привычное невынашивание беременности и гематологические нарушения; у одной из них был еще и комбинированный порок сердца, у другой — комбинированный порок сердца и преходящие нарушения мозгового кровообращения. Таким образом, позитивность сывороток крови к аКЛ в сочетании с другими аФЛ у больных с ПАФС ассоциировалась со всеми основными проявлениями АФС: с тромботическими осложнениями, невынашиванием беременности и тромбоцитопенией. Спектр клинических проявлений не зависел от количества разновидностей выявляемых аФЛ.

Наличие в сыворотке крови аКЛ у больных как с СКВ, так и с ПАФС сочеталось с позитивностью антител к какому-либо другому фосфолипиду.

У 20 (53%) из 38 больных с СКВ + АФС и с аФЛ в сыворотке крови выявлялись антитела к другим фосфолипидам, но не к кардиолипину. При этом у 7 (35%) больных определялось более двух видов аФЛ: 2 были позитивны по трем видам аФЛ (аФХ, аФС, аФК) и 3 — по двум (2 — аФХ + аФК и 1 — аФХ + аФС). В сыворотке 13 (65%) из 20 больных определялся один вид антител к фосфолипидам: у 7 — к аФХ, у 5 — к аФС и у 1 — к аФК. У больных с СКВ + АФС наиболее часто выявлялись аФХ (у 14).

Повышенные уровни других аФЛ, кроме аКЛ, у больных с ПАФС хотя и встречались реже, но разница была статистически незначимой по сравнению с группой больных СКВ. У 8 (33%) из 24

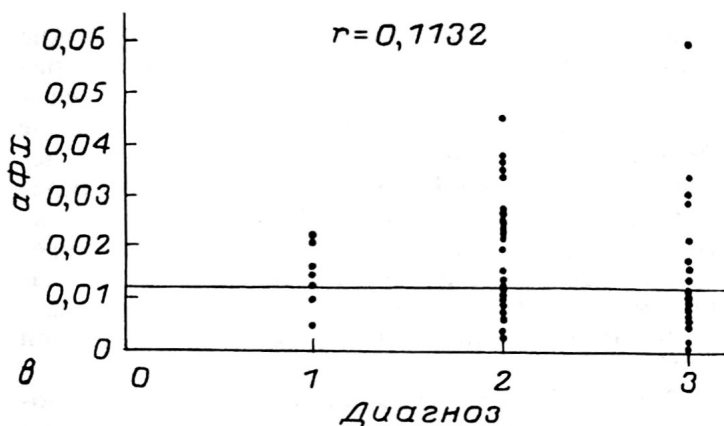
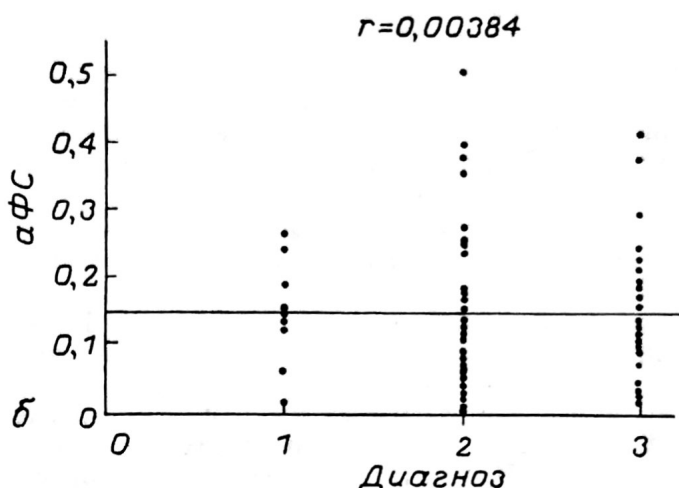
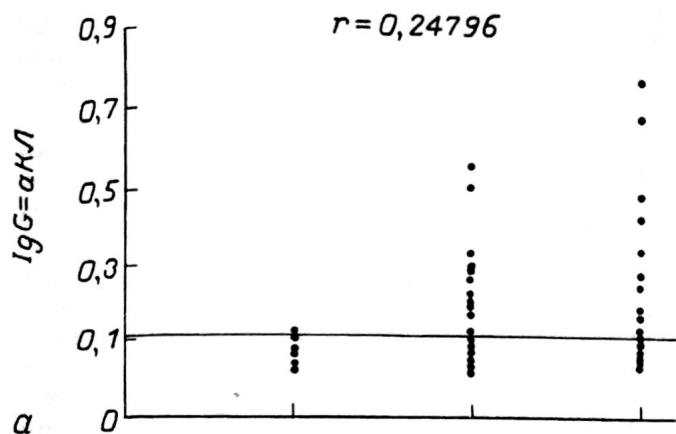


Рис. 2. Распределение антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (кардиолипину и фосфатидилсерину) и нейтрально заряженному фосфатилхолину у больных СКВ, СКВ с АФС и ПАФС.

а — диаграмма рассеяния антител к кардиолипину; б — диаграмма рассеяния антител к фосфатидилсерину; в — диаграмма рассеяния антител к фосфатидилхолину.

1 — больные СКВ без АФС; 2 — СКВ + АФС; 3 — ПАФС. Выше линии, параллельной оси абсцисс, — уровни антител, превышающие нормальные показатели.

больных с ПАФС и аФЛ выявлялись антитела к другим фосфолипидам, за исключением кардиолипина. 2 (25%) из 8 больных были позитивны к двум видам аФЛ (1 — к аФИ + аФК и 1 — к аФХ + аФИ) и 6 (75%) — к одному виду (2 — к аФХ, 4 — к аФС).

На рис. 1 и 2 приведены двумерные диаграммы рассеяния IgG-антител к отрицательно заряженным фосфолипидам: аКЛ, аФС, аФК, аФИ и аФГ и к нейтрально заряженному фосфолипиду — аФХ в зависимости от диагноза. Статистически значимая корреляция Пирсона выявлена между IgG-аКЛ, аФГ и наличием АФС ( $r = 0,25$ ), т. е. отчетливо прослеживается нарастание этих показателей при наличии АФС.

Средние уровни IgG-аКЛ у больных СКВ составляли  $0,061 \pm 0,044$  ед. ОП, у больных с СКВ + АФС —  $0,14 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ), у больных с ПАФС —  $0,19 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$  по сравнению с больными СКВ без АФС).

С диагнозом АФС слабо коррелировали аФГ ( $r = 0,22$ ). Уровни аФГ выше 0,361 ед. ОП не выявлялись ни у кого из 11 больных СКВ. 9 из 43 больных с СКВ + АФС и 9 из 29 больных с ПАФС были позитивны по аФГ. У всех этих больных в сыворотке крови были повышены уровни аКЛ.

Специального рассмотрения требует взаимоотношение между различными аФЛ. В табл. 3 приведен коэффициент корреляции Спирмана между аФЛ. аКЛ коррелировали практически со всеми аФЛ, кроме аФС, это не зависело от вида фосфолипида. Высокая корреляция отмечалась с антителами к отрицательно заряженным фосфолипидам (аФИ, аФК, аФГ ( $R =$  от 0,5 до 0,8)) и слабая с

нейтрально заряженным фосфолипидом — аФХ ( $R = 0,23$ ).

Среди антител к отрицательно заряженным фосфолипидам аФС имели обратную корреляцию только с антителами к отрицательному фосфолипиду — фосфатидилинозитолу ( $R = 0,55$ ).

Из антител к нейтрально заряженным фосфолипидам аФХ выявлялись наиболее часто после ВА у больных с СКВ + АФС — в 60% случаев. При ПАФС частота их выявления была ниже и составляла 41% после ВА, аКЛ и аФК (см.

Таблица 3. Коэффициент корреляции Спирмана между антифосфолипидными антителами у обследованных 83 больных

Антитела к фосфолипидам	аКЛ	аФС	аФИ	аФК	аФГ	аФХ
аКЛ:						
<i>R</i>	—	Нк	0,53	0,77	0,80	0,23
<i>p</i>			000	000	000	0,03
аФС:						
<i>R</i>	Нк	—	0,30	Нк	Нк	Нк
<i>p</i>			0,008			
аФИ:						
<i>R</i>	0,53	-0,30	—	0,55	0,69	Нк
<i>p</i>	000	0,008		000	000	
аФК:						
<i>R</i>	0,77	Нк	0,55	—	0,77	Нк
<i>p</i>	000		000		000	
аФХ:						
<i>R</i>	0,23	Нк	Нк	Нк	Нк	—
<i>p</i>	0,03					
аФГ:						
<i>R</i>	0,80	Нк	0,69	0,55	—	Нк
<i>p</i>	000		000	000		

Примечание. Нк — не коррелировали.

табл. 2). У 6 из 11 больных СКВ без АФС в сыворотке крови были аФХ без ВА и аКЛ. Отмечена слабая корреляция между аФХ и аКЛ ( $R = 0,23$ ). Следовательно, при наличии клинических проявлений АФС при отрицательных результатах исследования аКЛ необходимо исследовать в крови антитела к другим фосфолипидам.

Относительно мало известно о частоте различных аФЛ у больных СКВ, а тем более при ПАФС, также как об их взаимосвязи между собой, несмотря на их описание еще в 1985 г. [15]. Наши данные о частоте аФЛ у больных СКВ согласуются с данными литературы [12, 19, 25]. Как оказалось, выявление различных видов аФЛ у больных СКВ колебалось в довольно широких пределах — от 5 до 60%. Процентное распределение позитивности аФЛ у больных с ПАФС не отличалось от такового у больных СКВ. Повышенные уровни аФЛ у больных с ПАФС определялись в 3–55% случаев. В работе А. Lopez-Soto и соавт. [19] отмечено, что у больных СКВ аКЛ появлялись в 37% наблюдений, аФК — в 28%, аФИ — в 24% и аФС — в 32% наблюдений. В отличие от нашего исследования в работе этих авторов больные с антителами к другим отрицательно заряженным фосфолипидам имели в крови ВА и аКЛ.

Нами установлено, что частота выявления ВА была самой высокой у больных как с СКВ + АФС, так и с ПАФС — 81 и 97% соответственно. Позитивность сывороток к различным аФЛ в целом среди обследованных больных была следующей: при СКВ без АФС — в 91%, при СКВ + АФС — в 81%, при ПАФС — в 83% случаев. Деление больных СКВ на две группы (с АФС и без него) нам представляется довольно условным, так как в последующем у 90% больных СКВ, которые отнесены в группу без АФС, выявлялись другие аФЛ. У 1 из этих больных в анамнезе имелся тромбоз поверхностных вен голени и у 2 больных выявлялись тромбоцитопения и гемолитическая анемия. Возможно, высокая частота различных аФЛ у больных СКВ без АФС связано с тем, что большинство больных (7) в этой группе были не лечены (не принимали кортикостероидов или цитостатиков) и позитивность к аФЛ ассоциировалась с выраженностью васкулита. Это предполагает, что обнаружение любого вида аФЛ, являющихся неблагоприятным фактором сосудистых осложнений, требует назначения препаратов, влияющих на реологические свойства крови, на самых ранних этапах лечения больных с выраженной активностью заболевания.

У больных СКВ без АФС аКЛ выявлялись реже — в 9%, их обнаружение возрастало при наличии признаков АФС: при СКВ + АФС — 40% и при ПАФС — 55% случаев. Наличие в сыворотке крови аКЛ у больных с СКВ и ПАФС сочеталось с позитивностью других аФЛ: у 10% больных — при СКВ без АФС, у 43% — при СКВ + АФС и у 67% — при ПАФС. При этом у больных с СКВ + АФС и с ПАФС аФЛ в 89 и 81% соответственно, кроме аКЛ, обнаруживалось два и более видов аФЛ и спектр клинических проявлений АФС не зависел от количества разновидностей антител.

К. Веатан и соавт. [9] описали наличие других аФЛ у больных с АФС, негативных по ВА и аКЛ. По данным этих авторов, 53% больных с СКВ +

АФС и 33% больных с ПАФС имели другие виды аФЛ, но не аКЛ. Чаще выявлялся какой-либо один вид аФЛ, у больных СКВ — это были аФХ.

В нашем исследовании наиболее часто выявляемыми антителами у больных СКВ с АФС и без него были антитела к нейтральному фосфолипиду — ФХ, которые определялись у 63 и 60% больных соответственно.

Интересным представляется довольно редкое обнаружение повышенных уровней аФИ и аФГ у больных СКВ с АФС: в 16 и 21% случаев. Эти антитела, так же как и ВА, не выявлялись у больных СКВ без признаков АФС. Наличие корреляции в нашем исследовании аКЛ и аФГ с диагнозом АФС свидетельствует о значимости этих антител для диагноза АФС.

А. Gharavi и соавт. обнаружили связывание аКЛ в иммуноферментном методе другими отрицательно заряженными фосфолипидами: фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол, но не фосфатидилхолин. В экспериментальном исследовании О. Yodfat и соавт. [26] было продемонстрировано развитие АФС у мышей при активной иммунизации их аФС. Отсутствие корреляции между аКЛ и аФС у больных с АФС в нашем исследовании также может свидетельствовать об их особой роли в сосудистых нарушениях при АФС.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить широкий диапазон различных аФЛ у больных с СКВ и ПАФС. Скрининговыми лабораторными методами подтверждения АФС являются ВА и аКЛ, однако при отсутствии последних и при наличии сосудистых осложнений необходимо определение других разновидностей аФЛ. Обнаружена корреляция между аКЛ и аФГ с диагнозом АФС. Позитивность к аКЛ у больных СКВ ассоциируется с наличием антител как к отрицательным, так и к нейтрально заряженным фосфолипидам. Спектр клинических проявлений АФС не зависит от количества разновидностей аФЛ, определяемых в сыворотке крови больных с СКВ и ПАФС. Отсутствие корреляции между аКЛ и аФС при высокой частоте их выявления свидетельствует о роли их в развитии сосудистой патологии.

## Выводы

1. При наличии клинической картины АФС и отрицательных результатах исследования ВА и аКЛ целесообразно исследование других аФЛ: антител к фосфатидилсерину и фосфатидилхолину.

2. Из всех аФЛ антитела к фосфатидилхолину наиболее часто выявляются у больных СКВ: в 63% случаев при СКВ без АФС и в 60% — при СКВ + АФС.

3. Антитела к другим фосфолипидам, но не к кардиолипину, обнаруживаются у половины больных с СКВ + АФС и у трети больных с ПАФС.

4. Наличие в сыворотке крови аКЛ у больных с СКВ и ПАФС сочетается с выявлением антител к любому другому фосфолипиду: отрицательно или нейтрально заряженному.

5. Выраженность сосудистых нарушений не зависит от количества разновидностей аФЛ, выявляемых в сыворотке крови.

1. Алекберова З. С., Прудникова Л. З., Насонов Е. Л. и др. Гетерогенность системной красной волчанки, обусловленной антифосфолипидным синдромом // Всесоюзный съезд ревматологов, 4-й: Тезисы докладов. — Минск, 1991. — С. 8.
2. Алекберова З. С., Решетняк Т. М., Кошелева Н. М. и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев // Клин. мед. — 1996. — № 6. — С. 39—41.
3. Калашникова Л. А., Насонов Е. Л., Кошелева Н. М. и др. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и поражения клапанов сердца при первичном антифосфолипидном синдроме // Там же. — С. 46—49.
4. Насонов Е. Л., Алекберова З. С., Александрова Л. З. и др. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение // Там же. — 1987. — № 11. — С. 100—104.
5. Решетняк Т. М., Котельникова Г. П., Попкова Т. В. и др. Патология сердца у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидными антителами // Актуальные вопросы диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани: Тезисы науч.-практ. конф. — Москва, 1996. — С. 39.
6. Alarcón-Segovia D., Deleze M., Oria C. V. et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients // *Medicine (Baltimore)*. — 1989. — Vol. 68. — P. 353—365.
7. Asherson R. A., Cervera R. Anticardiolipin antibodies, chronic biologic false-positive tests for syphilis and other antiphospholipid antibodies. // *Dubois' Lupus Erythematosus* / Eds D. J. Wallace, B. H. Hahn: 4-th Ed. — Philadelphia, 1993. — P. 233—245.
8. Asherson R. A., Cervera R. "Primary", "secondary" and other variants of the antiphospholipid syndrome // *Lupus*. — 1994. — Vol. 3. — P. 293—298.
9. Beaman K. D., Gilman-Sachs A., Cifuentes D. et al. Presence of multiple anti-phospholipid antibody specificities in a pediatric population // *Autoimmun.* — 1995. — Vol. 21. — P. 99—106.
10. Branch D. W., Rote N. S., Dostal D. A., Scott J. R. Association of lupus anticoagulant with antibody against phosphatidylserine // *Clin. Immunopath.* — 1987. — Vol. 42. — P. 63—75.
11. Exner T., Rickard K. A., Kronenberg H. Studies on phospholipids in the action of a lupus coagulation inhibitor // *Pathology*. — 1975. — Vol. 7. — P. 319—328.
12. Exner T., Sahman N., Trudinger B. Separation of anticardiolipin antibodies from lupus anticoagulant on phospholipid-coated polystyrene column // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1988. — Vol. 155. — P. 1001—1007.
13. Gharavi A. E., Harris E. N., Asherson R. A., Hughes C. R. V. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity // *Ann. rheum. Dis.* — 1987. — Vol. 46. — P. 1—6.
14. Gharavi A. E., Mellors R. S., Erkon K. B. Iy Kardiolipin antibody in Murine lupus // *Clin. experiment. immunol.* — 1989. — Vol. 78. — P. 223—238.
15. Harris E. N., Gharavi A. E., Hughes G. R. V. Antiphospholipid antibodies. // *Clin. rheum. Dis.* — 1985. — Vol. 11. — P. 591—609.
16. Harris E. N., Baguley E., Asherson R. A., Hughes G. R. V. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS) [abstract] // *Brit. J. Rheum.* — 1987. — Vol. 26. — P. 19.
17. Hughes G. R. V., Gharavi A. E., Harris A. E. The anticardiolipin syndrome // *J. Rheum.* — 1986. — Vol. 13. — P. 486—489.
18. Loizou S., McCrea J. D., Rudge A. C. et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results // *Clin. exp. Immunol.* — 1985. — Vol. 62. — P. 738—745.
19. Lopez-Soto A., Cervera R., Font J. et al. Isotype distribution and clinical significance of antibodies to cardiolipin, phosphatidic acid, phosphatidylinositol and phosphatidylserine in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 92 patients // *Clin. exp. Rheum.* — 1997. — Vol. 15. — P. 143—149.
20. McNeil H. P., Chesterman C. N., Kliris S. A. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant comprise separate antibody subgroups with different phospholipid binding characteristics // *Brit. J. Haemat.* — 1989. — Vol. 73. — P. 506—513.
21. McNeil H. P., Simpson R. J., Chesterman C. N., Kliris S. A. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta2 glycoprotein I (apolipoprotein H) // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. — 1990. — Vol. 87. — P. 4120—4124.
22. McNeil H. P., Chesterman C. N., Kliris S. A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies // *Advanc. Immunol.* — 1991. — Vol. 49. — P. 193—208.
23. Tan E. N., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification for systemic lupus erythematosus // *Arthr. and Rheum.* — 1982. — Vol. 25. — P. 1271—1277.
24. Thiagarajan P., Pengo V., Shapiro S. S. The use of the dilute Russel Viper Venom Time for the diagnosis of lupus anticoagulant // *Blood*. — 1986. — Vol. 68. — P. 869—874.
25. Toschi V., Motta A., Castelli C. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies to noncardiolipin antigens in systemic lupus erythematosus // *Haemostasis*. — 1993. — Vol. 23. — P. 275—283.
26. Yogfat O., Blank M., Krause I., Shoenfeld Y. The pathogenic role of antiphosphatidylserine antibodies: Active immunization with the antibodies lead to the induction of antiphospholipid syndrome // *Clin. Immunol. Immunopath.* — 1996. — Vol. 78. — P. 14—20.

## ANTIBODIES TO VARIOUS PHOSPHOLIPIDS IN SLE PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

*T. M. Reshetnyak, B. Wojcichowska, Z. S. Alekberova, L. A. Kalashnikova, E. S. Match, J. Zabek*

Antiphospholipid antibodies (aPL) represent a heterogenous population reacting with negatively charged, less frequently neutral phospholipids and/or phospholipid-binding serum proteins. The study was made of antibodies to a wide spectrum of phospholipids: to negatively charged phospholipids such as phosphatidic acid (aPA), cardiolipin (aCL), phosphatidylcholine (aPS), phosphatidylinositol (aPI), phosphatidylglycerol (aPG) and to neutrally charged phospholipid - phosphatidylcholine (aPC) - in 54 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and 29 patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). The test for lupus anticoagulant (LAC) was also made. aPL in SLE patients free of antiphospholipid syndrome were detected in 61, 36 and 9% (aPC, aPS and aPA, aCL, respectively). aPI and aPG did not exceed normal values. 81% of SLE patients with antiphospholipid syndrome were LAC positive and 88% aPL positive. 60, 53, 44, 40, 13 and 17 were positive to aPC, aPA, aPS, aCL, aPG and aPI, respectively. Among patients with PAPS, the highest positivity was by LAC, occurrence of the other aPL was the same as in SLE patients with antiphospholipid syndrome. aCL, aPA, aPC, aPS, aPG and aPI were found in 55, 52, 41, 38, 31 and 21% of cases, respectively. In clinical manifestations of antiphospholipid syndrome and negative tests for LAC and aCL it is advisable to make tests for aPS and aPC. aPC occur in SLE patients more frequently than the other aPL: in 63% of SLE patients free of antiphospholipid syndrome and in 60% of SLE patients with this syndrome. Antibodies to other phospholipids, but not to cardiolipin, were present in SLE + APS in half of the cases but in SLE + PAPS in one third of the patients. Occurrence of aCL in the serum of SLE+PAPS patients is associated with the presence of antibodies to any other phospholipid irrespective of the charge. The severity of vascular changes did not correlate with the number of aPL variant found in the serum.