

УДК 616.36-004-036.12-005.1-08

АНТИТЕЛА К КАРДИОЛИПИНУ И СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

Левитан Б.Н., Ларина Н.Н., Иванников В.В.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России»,
Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

В данной статье представлены результаты исследования антител к кардиолипину и ряда ведущих показателей системы плазменного гемостаза и фибринолиза у 31 больного хроническим гепатитом и 41 – циррозом печени. Установлено, что концентрация антител к кардиолипину при хронических гепатитах в 58% случаев была в норме или умеренно повышена, а при циррозах печени, напротив, в 61,1% случаев наблюдалось высокое содержание антител. Наиболее высокие средние значения антител к кардиолипину имелись у больных вирусными хроническими гепатитами и циррозами печени, а наименьшие – алкогольными. У больных циррозом печени с высокими значениями антител к кардиолипину часто выявлялись признаки гипокоагуляции, гиперфибринолиза и маркеры гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного свертывания крови.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, антитела к кардиолипину, гемостаз, фибринолиз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

THE ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES AND CONDITION OF THE PLASMA HEMOSTASIS AT CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

Levitani B.N., Larina N.N., Ivannikov V.V.

Astrakhan State Medical Academy, Health Ministry of Russia, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru

The results of the research of anticardiolipin antibodies and a number of main indicators of plasma hemostasis and fibrinolysis system are presented in this article. 31 patients with chronic hepatitis and 41 – with liver cirrhosis were involved in this study. It was determined that the concentration of anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis was in norm or moderately raised in 58% of the cases. And vice versa, there was high level of antibodies in 61,1% of the cases in liver cirrhosis. The highest average values of anticardiolipin antibodies were determined in viral chronic hepatitis and liver cirrhosis and the lowest anticardiolipin antibodies level was in patients with alcoholic disorder. In liver cirrhosis patients with high anticardiolipin antibodies concentration, there were frequently revealed such symptoms as hypocoagulation, hyperfibrinolysis and disseminated intravascular coagulation syndrome in hypocoagulation stage.

Keywords: chronic hepatitis, liver cirrhosis, anticardiolipin antibodies, hemostasis, fibrinolysis, disseminated intravascular coagulation

В настоящее время важное значение в патогенезе тромбофилий придается антифосфолипидному синдрому (АФС), который характеризуется рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами, тромбоцитопенией и гиперпродукцией антифосфолипидных антител (АФЛ) [1, 6, 8, 9].

АФЛ – гетерогенная группа аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови [1, 6, 10]. АФЛ являются патогенетическим медиатором тромбозов в связи с их способностью повреждать эндотелиальный барьер, подавлять функциональную активность факторов свертывания, эндогенный фибринолиз, активировать тромбоцитарное звено гемостаза [1, 8, 12].

Одним из ведущих диагностических маркеров АФС являются антитела к кардиолипину (АКЛ) – фосфолипидам клеточных мембран. Определенный уровень АКЛ присутствует в крови здоровых людей, но при его повышении происходит активация

тромбоцитов и эндотелия сосудов, что способствует возникновению тромбозов и тромбоэмболий. Повышение уровня АКЛ является фактором риска первого венозного тромбоза, а также повторных тромбоэмболий в популяции [1, 2, 8, 9]. Согласно международным критериям классификации АФС (Сидней, Австралия, 2006), определение АКЛ относят к обязательным методам лабораторной диагностики АФС [12].

В литературе имеются отдельные немногочисленные данные об изменениях содержания АКЛ в крови при хронических гепатитах и циррозах печени, однако они носят противоречивый характер [4, 7, 11, 13]. Практически не изучена связь антител с показателями плазменного гемостаза, фибринолиза, маркерами синдрома диссеминированного свертывания (ДВС), что указывает на необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования – изучить концентрацию антител к кардиолипину у больных хроническим гепатитом и циррозом печени и установить их связь с изменениями плазменного гемостаза и фибринолиза.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование 31 больного хроническим гепатитом (ХГ) и 41 – циррозом печени (ЦП), проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Группу контроля (ГК) составили 25 практически здоровых доноров.

Больные обследованы в стационаре в стадии обострения их основного заболевания. Диагностика ХГ и ЦП осуществлялась на основании комплекса клиничко-лабораторных и инструментальных показателей в соответствии с существующими стандартами.

Определение концентрации АКЛ в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы производства компании Orgentec (Германия). При оценке результатов исследования АКЛ в соответствии с международными рекомендациями выделялись нормальный ($M \pm 2 SD$), умеренно повышенный (от $M \pm 2 SD$ до $M \pm 5 SD$) и высокий ($> M \pm 5 SD$) уровни АКЛ, где M – средняя концентрация АКЛ у здоровых лиц, а SD – стандартное отклонение [169].

Согласно полученным данным нормальный уровень АКЛ составил от 6,0 до 16,8 МЕ/мл; умеренно повышенный – от 16,9 до 24,9 МЕ/мл; высокий – от 25,0 МЕ/мл и выше.

Всем больным проводилось исследование ведущих показателей системы гемостаза и фибринолиза,

а также маркеров синдрома внутрисосудистого свертывания крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний уровень АКЛ у здоровых лиц составил $11,4 \pm 0,5$ МЕ/мл. Значения АКЛ в группе больных ЦП были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при ХГ (соответственно $41,5 \pm 4,6$ МЕ/мл и $28,9 \pm 3,8$ МЕ/мл). Разброс значений АКЛ при ХГ составлял от 6,6 МЕ/мл до 91,1 МЕ/мл, при ЦП – от 6,6 МЕ/мл до 157,2 МЕ/мл, что указывает на гетерогенность выборки.

На рис. 1 представлено распределение больных ХГ и ЦП в зависимости от уровня у них АКЛ: нормального, умеренно повышенного или высокого. Нормальная концентрация АКЛ в группе больных ХГ наблюдалась в 35,4% случаев, умеренное повышение – в 22,6% случаев, а значительное повышение – в 42,0%. В группе больных ЦП соответственно 21,9% случаев, 17,0 и 61,1%. Следовательно если при ХГ содержание АКЛ более, чем у половины больных было в норме или повышено умеренно, то при ЦП количество больных с высоким уровнем антител превысило 60%.

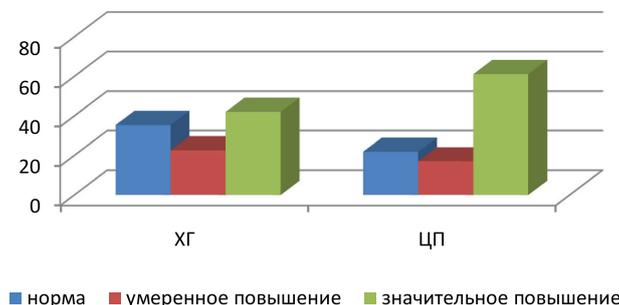


Рис. 1. Распределение больных хроническим гепатитом и циррозом печени (% случаев) в зависимости от концентрации АКЛ

Концентрация АКЛ в крови зависела от этиологии ХГ и ЦП. У больных ХГ вирусной этиологии средние значения АКЛ составили $40,8 \pm 5,3$ МЕ/мл, алкогольной этиологии – $15,4 \pm 2,4$ МЕ/мл, смешанной (вирус + алкоголь) этиологии – $22,3 \pm 3,7$ МЕ/мл. При вирусных ЦП средние значения АКЛ составили $45,5 \pm 5,9$ МЕ/мл, при алкогольных – $17,7 \pm 3,4$ МЕ/мл, при смешанных (вирус + алкоголь) – $31,4 \pm 7,4$ МЕ/мл. Следовательно, наиболее высокие средние значения АКЛ имелись в подгруппах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии, а наименьшие – алкогольной. У пациентов смешанными ХГ и ЦП средний уровень антител приближался к значениям у лиц с вирусной этиологией заболевания.

Результаты исследования концентрации АКЛ при ЦП в зависимости от клас-

са тяжести по Child-Pugh показало, что у больных компенсированным ЦП класса А ($n = 12$) уровень АКЛ составил в среднем $17,0 \pm 2,5$ МЕ/мл. По мере прогрессирования заболевания наблюдалось существенное нарастание концентрации антител и при субкомпенсированном ЦП класса В ($n = 17$) их содержание составило в среднем $44,5 \pm 7,3$ МЕ/мл, а при декомпенсированном ЦП класса С ($n = 12$) – $43,4 \pm 11,6$ МЕ/мл.

При этом, как следует из рис. 2, нормальный уровень АКЛ имелся у 66,6% больных ЦП класса «А», 17,6% класса «В» и 25,0% класса «С». Умеренное повышение АКЛ наблюдалось у 16,7% больных ЦП класса «А», 11,8% класса «В» и 8,3% класса «С». Значительное повышение АКЛ выявлено у 16,7% больных ЦП

класса «А», 70,6% класса «В» и 66,7% класса «С». Следовательно, у пациентов с компенсированным ЦП класса «А» повышение концентрации» АКЛ наблюдается редко в отличие от больных ЦП класса «В»

и «С», у которых в большинстве случаев имелось значительное нарастание количества антител в крови, причем различия между данными подгруппами практически отсутствовали.

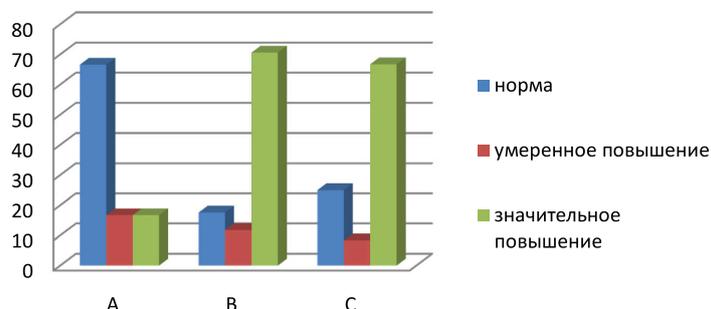


Рис. 2. Распределение больных циррозом печени класса «А», «В» и «С» по Child-Pugh (% случаев) в зависимости от концентрации АКЛ

Достоверных корреляционных связей между величиной АКЛ в крови и показателями исследованных факторов плазменного гемостаза, фибринолиза и маркеров ДВС – синдрома при ХГ и ЦП выявлено не было. В связи с этим были проанализированы средние значения ряда ведущих показателей гемостаза и фибринолиза в груп-

пах больных ХГ и ЦП в зависимости от величины АКЛ. Исследованные пациенты с ХГ и ЦП соответственно были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – с нормальным и умеренным повышением уровня АКЛ, 2 подгруппа – с значительным повышением уровня АКЛ. Результаты исследования представлены в таблице.

Величина АКЛ и изменения показателей гемостаза и фибринолиза при хронических гепатитах и циррозах печени

Показатель	Норма и умеренное повышение АКЛ		Значительное повышение АКЛ	
	ХГ (n = 18)	ЦП (n = 16)	ХГ (n = 13)	ЦП (n = 25)
Фибриноген (г/л)	2,9 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,5 ± 0,2**	1,7 ± 0,1*
XIII фактор (с)	68,5 ± 2,4	65,9 ± 3,0	65,7 ± 2,9	57,1 ± 2,6*
Протромбиновый индекс (%)	87,3 ± 2,1	82,9 ± 2,2	84,2 ± 2,3	75,3 ± 2,4
Фибринолитическая активность (мин)	224,3 ± 6,8	224,2 ± 8,1	218,1 ± 7,2	181,3 ± 6,4*
Фибронектин (мкг/мл)	264,1 ± 16,9	237,4 ± 12,1	224,4 ± 16,3	198,1 ± 11,7*
Фибрин-мономер (% случаев)	41,6	56,2	46,3	32,0
ПДФ (мкг/мл)	22,3 ± 3,1	24,3 ± 3,2	31,4 ± 4,2	54,8 ± 5,1*

Примечания: *p < 0,05 между подгруппами ЦП; ** p < 0,05 между подгруппами ХГ.

Как следует из таблицы, при ХГ практически отсутствовали достоверные различия показателей гемостаза и фибринолиза, включая маркеры ДВС-синдрома, в зависимости от степени повышения концентрации АКЛ. При ЦП, напротив, у больных из первой и второй подгрупп имелись достоверные (p < 0,05) различия практически по всем исследованным параметрам, за исключением протромбинового индекса. В подгруппе больных ЦП со значительным повышением концентрации АКЛ наблюдалось достоверное снижение значений фибриногена, XIII фактора свертывания, фибронектина, повышение фибринолитической

активности, уровня продуктов деградации фибриногена-фибрина (ПДФ). Циркулирующие фибрин-мономеры (ФМ) у них встречались значительно реже, чем в 1 подгруппе. Следовательно, при ЦП, несмотря на высокие значения АКЛ, наблюдаются сдвиги показателей в сторону гипокоагуляции, гиперфибринолиза и развития признаков ДВС в фазе гипокоагуляции.

По нашему мнению, это не противоречит устоявшимся представлениям, что гиперпродукция антифосфолипидных антител способствует усилению гиперкоагуляции, рецидивированию микротромбозов. В современной литературе имеются данные, что

влияние АКЛ распространяется, прежде всего, на тромбоцитарные факторы гемостаза и в меньшей степени на плазменные. Так, согласно современным представлениям ключевым звеном тромбообразования при антифосфолипидном синдроме является CD₄₀ лиганд, биологически активная (растворимая) форма которого, циркулирующая в крови, более чем на 95 % высвобождается из активированных тромбоцитов [5]. Нами же состояние тромбоцитарного гемостаза при ХГ и ЦП не изучалось, хотя в литературе имеются данные о снижении количественных и функциональных показателей тромбоцитов при хронических диффузных заболеваниях печени [3]. По-видимому, повышение АКЛ у больных ХГ и особенно ЦП является одним из пусковых механизмов ДВС-синдрома, но не приводит к существенному росту тромбозов. Так, ни у одного из 72 обследованных нами больных ХГ и ЦП достоверных клинических признаков развития венозных и артериальных тромбозов обнаружено не было.

Выводы

1. Концентрация антител к кардиолипину при ХГ в 58 % случаев была в норме или умеренно повышена, а при ЦП, напротив, в 61,1 % случаев наблюдалось высокое содержание антител.

2. Несмотря на отсутствие корреляционных связей между концентрацией АКЛ и ведущими показателями системы гемостаза при ХГ и ЦП, у больных циррозом с высокими значениями АКЛ часто выявлялись признаки гипокоагуляции, гиперфибринолиза и маркеры гипокоагуляционной фазы ДВС-синдрома.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литерра, 2004. – 440 с.
2. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные аспекты антифосфолипидного синдрома // Клиническая медицина. – 2008. – № 9. – С. 4–12.
3. Ягода А.В., Корой П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ). – Ставрополь: СтГМА, 2008. – 273 с.
4. Aldawood A., Arabi Y., Aljumah A. et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients // *Thrombosis J.* – 2011. – Vol. 9. – № 1. – P. 1–10.
5. Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 896–899.
6. Bick R.L., Baker W.F. Antiphospholipid syndrome and thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1999. – Vol. 25. – № 3. – P. 333–50.
7. Branger S., Schleinitz N., Veit V. Auto-immune hepatitis and antiphospholipids // *Rev. Med. Interne.* – 2007. – Vol. 28. – № 4. – P. 218–24.
8. De Groot P.G., Derksen R.H. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome // *J. Thromb. Hemost.* – 2005. – Vol. 5. – P. 1854–60.
9. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism / Edited by E.J.R. van Beek, H.R. Buller, M. Oudkerk. 2009: John Wiley & Sons, Ltd. 562 p.
10. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y. How we diagnose the antiphospholipid syndrome // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – № 5. – P. 985–94.
11. Mangia A., Margaglione M., Cascavilla I. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – № 10. – P. 2983–7.
12. Miyakis S., Lockshin M.D., Atmushi T. et al. International consensus statement on an update of classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 295–306.
13. Zachou K., Liaskos Ch., Rigopoulou E. Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases // *Clin. Immune. Orlando Fla.* – 2006. – Vol. 119. – № 2. – P. 203–212.

References

1. Nasonov E.L. Antifosfolipidnyj sindrom / E.L.Nasonov. M.:Literra, 2004. 440 p.
2. Reshetnjak T.M., Seredavkina N.V., Nasonov E.L. Kardiovaskuljarnye aspekty antifosfolipidnogo sindroma // *Klin. Medicina.* 2008. № 9. pp. 4–12.
3. Jagoda A.V., Koroj P.V. Patologija pecheni i funkcija trombocitov (kliniko-patogeneticheskiy analiz) /. Stavropol': StGMA, 2008. 273 p.
4. Aldawood A., Arabi Y., Aljumah A. et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients // *Thrombosis J.* 2011. Vol. 9. no.1. pp. 1–10.
5. Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease // *Circulation.* 2002. Vol. 106. pp. 896–899.
6. Bick R.L., Baker W.F. Antiphospholipid syndrome and thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 1999. Vol. 25. no.3. pp. 333–50.
7. Branger S., Schleinitz N., Veit V. Auto-immune hepatitis and antiphospholipids // *Rev. Med. Interne.* 2007. Vol. 28., no.4. pp. 218–24.
8. De Groot P.G., Derksen R.H. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome // *J. Thromb. Hemost.* 2005. Vol.5. pp. 1854–60.
9. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism / Edited by E.J.R. van Beek, H.R. Buller, M. Oudkerk. 2009: John Wiley & Sons, Ltd. 562 p.
10. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y. How we diagnose the antiphospholipid syndrome // *Blood.* 2009. Vol. 113. no. 5. pp. 985–94.
11. Mangia A., Margaglione M., Cascavilla I. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. no.10. pp. 2983–7.
12. Miyakis S., Lockshin M.D., Atmushi T. et al. International consensus statement on an update of classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Hemost.* 2006. Vol. 4. pp. 295–306.
13. Zachou K., Liaskos Ch., Rigopoulou E. Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases // *Clin. Immune. Orlando Fla.* 2006. Vol.119. no. 2. pp. 203–212.

Рецензенты:

Орлов М.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань;
Умерова А.Р., д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 25.12.2013.