

УДК: 618.3-06:616.151:616.13/14-008.6-07

KOMPLEMENT VOSITACHILIGIDAGI TROMBOTIK MIKROANGIOPATIYA SIFATIDA KATASTROFIK ANTIFOSFOLIPID SINDROMI: KLINIK HOLATLAR TAHLILI

Karimova F.D., Radjabova Z.A.

Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить изменения в системе протеолитических ферментов у больных с «катастрофическим» антифосфолипидным синдромом (КАФС). Описаны случаи больных с диагнозом КАФС 2 женщины 39 и 28 лет, с первичным АФС. У всех пациентов определены активность компонентов ферментов C1–C5 и общая гемолитическая активность в момент острого эпизода и у 1 пациентки – после лечения. Обсуждаются возможность и механизмы активации системы комплемента у больных с КАФС.

Ключевые слова: «катастрофический» антифосфолипидный синдром, система комплемента, альтернативный путь активации комплемента, тромботическая микроангиопатия.

Hayot uchun xavfli bo'lgan «katastrofik» antifosfolipid sindromi (KAFS) – antifosfolipid sindromining (AFS) kam uchraydigan varianti bo'lib, AFS bilan kasallangan bemorlarning 1 foizida uchraydi va 50% ga yetadigan yuqori letallik bilan tavsiflanadi [1, 2]. Ushbu sindrom 1 haftadan oshmagan muddat ichida kamida 3 ta a'zoning shikastlanishi va AFSning laborator belgilari (antikardiolipin antitanalari va/yoki 1-tur β 2-glikoproteiniga (β 2-GP-1) qarshi antitanalar va/yoki bo'richa antikoagulyantining sirkulyatsiyasi) mavjudligi bilan xarakterlanadi [3]. «Klassik» AFSdan farqli o'laroq, uning katastrofik variantida trombozlar asosan kichik kalibrli tomirlarda (kapillyarlar, arteriolalar, mayda arteriyalar) yuzaga keladi, bu esa trombotik mikroangiopatiyaning (TMA) gistologik manzarasini yaratadi. KAFS patogenezi to'liq o'rganilmagan. So'nggi o'n yillikda bir nechta gipotezalar taklif qilingan. Molekulyar mimikriya gipotezasi KAFS rivojlanishida infeksiyaning rolini tushuntiradi [4]. Taxmin qilinishicha, infeksiya qo'zg'atuvchilari molekulyar mimikriya fenomeni – ayrim virus va bakterial antigenlarning β 2-GP-1 epitoplari bilan gomologiyasi (strukturaviy va konformatsion) tufayli β 2-GP-1 ga bog'liq bo'lgan antifosfolipid antitanalari (aFA) sintezini induksiya qilishi mumkin. 1998-yilda C. Kitchens tomonidan taklif qilingan «trombotik bo'ron» gipotezasi [5], aFA bilan bog'liq giperkoagulyatsion gemostaz holatiga ega bemorlarda qonning tomir ichidagi ivishining faollashuvi va antikoagulyatsiya mexanizmlarining (fibrinoliz va tabiiy antikoagulyantlar – protein C, antitrombin) depressiyasi o'rtasidagi nomutanosiblik tufayli uzluksiz tromboz hosil bo'lish jarayonining

SUMMARY

Objective: To study changes in the system of proteolytic enzymes in patients with catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). Cases of two female patients aged 39 and 28 years with primary APS and a diagnosis of CAPS are described. In all patients, the activity of complement components C1–C5 and the total hemolytic activity were determined during the acute episode, and in one patient – after treatment. The possibility and mechanisms of complement system activation in patients with CAPS are discussed.

Keywords: catastrophic antiphospholipid syndrome, complement system, alternative complement activation pathway, thrombotic microangiopathy.

persistensiyasi haqidagi taxminga asoslanadi. KAFS rivojlanishida endotelial hujayralar faollashuvining roli haqidagi gipotezani 10 yildan ko'proq vaqt oldin β 2-GP-1 ga bog'liq aFA ushbu jarayonni keltirib chiqarish qobiliyatiga ega ekanligi aniqlanganligi tasdiqlaydi [6]. Bu esa endoteliyning tabiiy tromborezistentligining yo'qolishiga va uning fenotipining protrombotik tomonga o'zgarishiga olib keladi [7, 8]. TMAning klassik shakllari (gemolitik-uremik sindrom – GUS, trombotik trombositopenik purpura – TTP) genezida endoteliy shikastlanishining yetakchi roli hamda ularning klinik ko'rinishlarining KAFS bilan o'xshashligini hisobga olsak, KAFS patogenezida endotelial hujayralar faollashuvining yetakchi roli konsepsiyasi ancha ishonchli ko'rinadi. Nihoyat, yaqinda KAFS patogenezida asosiy ahamiyatni sepsisdagi kabi shikastlangan nekrozga uchragan to'qimalardan sitokinlarning haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishi va ajralib chiqishi bilan bog'liq bo'lgan tizimli yallig'lanish javobiga qaratuvchi gipoteza taklif qilindi [9]. Sepsisda tizimli yallig'lanish javobining sezilarli darajada namoyon bo'lishi giperperfuziya, to'qimalar gipoksiyasi va koagulyatsion buzilishlar bilan kechadigan ko'p a'zolar yetishmovchiligiga (KAYe) olib keladi [4,8], bu KAFSning klinik ko'rinishlarini eslatadi. To'plangan ma'lumotlar trombotik mikroangiopatiyalarning (TMA) klassik shakllarida ham, ikkilamchi, jumladan KAFS patogenezida ham faollashgan komplementning muhim rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi, bu esa endoteliyning birlamchi shikastlanishi nazariyasiga mos keladi (aFA bilan o'zaro ta'sir natijasida faollashgan komplement kapillyarlar endoteliysini bevosita

shikastlaydi) [6]. O'tgan asrning 90-yillari oxiridan boshlab, komplement tizimi patologiyasini ko'plab kasalliklar, shu jumladan TMA patogenezining muhim bo'g'ini sifatida o'rganishga qiziqish ortib bormoqda. So'nggi 10 yilda patogenezining asosiy bo'g'ini komplement faollashuvining alternativ yo'lini tartibga solishning buzilishi ekanligi isbotlangan TMA guruhidagi birinchi kasallik atipik gemolitik-uremik sindrom (aGUS) bo'ldi [1,3,9]. Bu kasallik mikroangiopatik gemolitik anemiya (MAGA), trombositopeniya va buyrak yetishmovchiligining rivojlanishi bilan tavsiflanadi va komplement tizimidagi genetik anomaliyalar bilan bog'liq [2,3], bu esa uni komplement vositachiligidagi TMA sifatida ko'rib chiqishga imkon beradi. So'nggi paytlarda TMAning boshqa shakllari – shiga-toksin ishlab chiqaruvchi *Escherichia coli* infeksiyasi bilan bog'liq tipik GUS (STECGUS) va TTP rivojlanishida ham komplement disregulyatsiyasining rolini tasdiqlovchi ma'lumotlar olingan [14]. KAFSning klinik-morfologik manzarasi ko'p jihatdan TMAning klassik shakllari (GUS va TTP) bilan bir xil bo'lganligi sababli, bu kasalliklarning o'xshash patogenetik bo'g'inlari mavjudligini taxmin qilishga asos bor. Shu munosabat bilan, AFS sababidan (birlamchi, ikkilamchi) qat'i nazar, KAFSda komplement tizimidagi o'zgarishlarni o'rganish o'rinli ko'rinadi. Ushbu maqolada kasalliklarning o'ziga xosliklari keltirilgan klinik kuzatuvlarda aks ettirilgan KAFS bemorlari misolida ushbu tadqiqotning dastlabki natijalari keltirilgan.

MATERIALLAR VA USULLAR

1-kuzatuv. 28 yoshli, avval sog'lom bo'lgan homilador ayol, statsionarga yotqizilgan paytda gestatsiya muddati 17 hafta. Anamnezidan ma'lumki, oldingi homiladorliklar 10 haftalik muddatda 2 marta spontan abort bilan tugagan; uchinchi homiladorlik – antenatal homila o'limi, muddatidan oldingi tug'ruq. Mazkur homiladorlik 4-chi bo'lib, yashash joyidagi poliklinikada kuzatuvda bo'lgan. Dastlabki muddatlarda o'rta og'irlikdagi toksikoz, o'rta darajadagi anemiya kuzatilgan, homilador ayol anemiyaga qarshi davo olgan. 17 haftalik muddatda oyoq kafti va boldir terisida mayda qichishuvchi toshmalar paydo bo'lishini qayd etgan. Keyinchalik boldir-oyoq kafti bo'g'imlarida shish, oyoq kaftlarida og'riq va har kuni tana haroratining 39°C gacha ko'tarilishi kuzatilgan, isitmaga qarshi qisqa muddatli ta'sir ko'rsatadigan parasetamolni o'zboshimchalik bilan qabul qilgan. Yashash joyi bo'yicha kasalxonaga yotqizilgan. Tekshiruvda anemiya (gemoglobin 90 g/l) aniqlangan. Infeksion patologiya, jumladan sepsis, inkor etilgan. Dezintoksikatsiya, antibakterial terapiya, mahalliy davo o'tkazilgan, dermatolog maslahati olingan. Biroq 4 kun davomida bemorning ahvoli yomonlashgan: isitma saqlanib qolgan va anemiya kuchaygan (gemoglobin 78 g/l), periferik polinevropatiya belgilari paydo bo'lib, kuchaygan, oyoqlar terisida gemorragik, so'ngra yarali-nekrotik o'zgarishlar paydo bo'lgan, buyrak funksiyasining buzilishi qo'shilgan (qon zardobidagi kreatinin darajasi

1,6 mg/dl). Homiladarning ahvolini hisobga olib, u yordam ko'rsatishning III darajasiga o'tkazilgan. Ahvolining og'irligi 40°C gacha isitma, bo'g'im sindromi va boldir-oyoq kafti bo'g'imlarida harakat faolligining buzilishi bilan kechuvchi periferik polinevropatiya belgilari, abdominal og'riq sindromi, anemiya, buyrak yetishmovchiligi bilan bog'liq edi. Arterial bosim (AB) normal saqlangan. Tekshiruvda gemoglobin darajasining 67 g/l gacha pasayishi, trombositlar sonining normal ekanligi, formulada o'zgarishsiz, leykotsitoz $18 \cdot 10^9/l$, eritrotsitlar cho'kish tezligining (EChT) 62 mm/soatgacha oshishi, buyrak funksiyasining buzilishi (qon kreatinini 2 mg/dl, giperkaliyemiya 5,5 mekv/l), o'rtacha siydik sindromi, laktatdehidrogenaza (LDG) darajasining 540 birlik/l gacha oshishi aniqlandi. Antikoagulyantlar bilan davolanmagan holda faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqtining uzayishi e'tiborni tortdi, bu bo'richa antikoagulyanti (BA) mavjudligidan dalolat berishi mumkin edi. Immunologik tekshiruvda DNK va aKLga qarshi antitanalar titrining oshishi aniqlandi. Immunosuppressiv puls-terapiya (prednizolon), vazaprostan, antibiotiklar bilan davolash o'tkazildi. Biroq bemorning ahvoli yomonlashdi: anemiya kuchaydi, trombositlar soni 220 dan $76 \cdot 10^9/l$ gacha kamaydi, LDG darajasi 2 baravar oshdi, asab tizimining zararlanishi progressivlashib, qo'l va oyoqlarning simmetrik sensomotor polinevriti va oyoq kaftlari falaji rivojlandi. Oliguriya rivojlanishi sababli gemodializ (GD) seanslari bilan davolash boshlandi. TMAning gematologik belgilari hisobga olinib, plazmoterapiya boshlandi. Kasallik kechishining xarakteri va klinik-laborator ko'rinishlar dinamikasi AFSning eng og'ir shakli – KAFS tashhisini qo'yishga imkon berdi. Ushbu tashhis foydasiga qisqa vaqt ichida (1 hafta) 3 ta a'zoning (buyraklar, asab tizimi va teri) zararlanishi bilan KAYe rivojlanishi, AFSning serologik markerlari mavjudligi dalolat berdi. 3 hafta davomida o'tkazilgan immunosuppressantlar, antikoagulyantlar, yangi muzlatilgan plazma (YMP) infuziyalari, plazma almashinuvi va gemodializ seanslari natijasida bemorning ahvolini barqarorlashtirishga erishildi: isitma, abdominal sindrom bartaraf etildi, gematologik ko'rsatkichlar stabillashdi. Biroq, og'ir pnevmoniyaning rivojlanishi kasallik kechishini murakkablashtirdi va patogenetik davolashni yetarli hajmda davom ettirishga imkon bermadi. Infeksion asorat trombomikroangiopatiya (TMA) retsidivini qo'zg'atdi. Asab tizimining zararlanishi chuqurlashdi: koma darajasigacha ong buzilishi bilan miya shikastlanishi belgilari paydo bo'ldi. Kasallik manifestatsiyasidan 9 kun o'tgach, homilador ayol vafot etdi. Patomorfologik tekshiruvda AFS tashhisi tasdiqlandi. Buyraklarda ishemik o'zgarishlar – ko'p sonli infarktlar, terida boldir va oyoq kaftlaridagi papulyoz elementlarning nekrotik sohalari, bosh miyada – tepa sohasi, ensa bo'laklari, po'stloq osti yadrolarida gematoma shakllanishi bilan kechgan keng ko'lamli ishemik insult va miya ustunining katta ensa teshigiga dislokatsiyasi bilan miya shishi aniqlandi. Shuningdek, yurakning chap qorinchasi orqa

devorida va me'da osti bezi tanasida ko'p sonli nekroz o'choqlari topildi. Homilador bachadon gestatsiyaning 15-16 haftalik muddatiga mos keladi. Bachadonning seroz yuzasida mayda kapillyar qon quyilish belgilari mavjud. Bachadon yorib ko'rilganda 16 haftalik o'lik homila chiqarib olindi, homila oldi suvi, homilaning o'zi yiringli-gemorragik suyuqlik bilan to'yingan. Morfologik tekshiruvda kotiledonlar vorsinkalari yetilishining dissotsiatsiyalangan buzilishi aniqlandi, vorsinkali daraxt stroma fibrozi va sklerozining ustunligi bilan ifodalangan, vorsinkalararo bo'shliq trombozi kuzatilgan. Yo'ldosh maydonchasida endometriyning ichki va o'rta qatlamiga ko'p sonli mayda qon quyilishlar mavjud. Shuni ta'kidlash kerakki, hayotligida, homiladorlikdan tashqari, qorin og'rig'idan boshqa, ushbu bemorda bu a'zolar shikastlanishining boshqa klinik-laborator belgilari bo'lmagan (bir necha marta elektrokardiografiya, exokardiografiya va qorin bo'shlig'i a'zolarining ultratovush tekshiruvi o'tkazilgan).

2-kuzatuv. 39 yoshli ayol, akusherlik anamnezi og'irlashgan. 1-homiladorlik 32 haftalik muddatda muddatidan oldin tug'ruq bilan yakunlangan, bola tirik. 2-homiladorlik og'ir preeklampsiya fonida kechgan, 24 haftalik muddatda antenatal homila o'limi sodir bo'lgan, operativ yo'l bilan tug'dirilgan. 3 va 4-homiladorliklar rivojlanmay qolgan homiladorlikning spontan aborti bilan yakunlangan. Ushbu homiladorlik 5-chi. Homilador ayol yashash joyidagi poliklinikada kuzatuvda bo'lgan, homiladorlikning 18-haftasida tekshirilganda ikki spiralli DNK, kardioliopinga (aKL) qarshi antitanalarning yuqori titrlari aniqlangan. Arterial gipertenziya (AG) va siydik cho'kmasida o'zgarishsiz kuniga 1 g dan oshmaydigan proteinuriya, bo'g'im sindromi, yuzda yorqin eritema, oyoq-qo'llarda livedo kuzatilgan. Antenatal homila o'limi, buyraklar shikastlanishi bilan kechuvchi AFS tashhisi qo'yilgan. Homiladorlik to'xtatilgan, gematolog, nefrolog maslahati olingan. O'rtacha dozalarda prednizolon bilan davolash bo'g'im sindromini bartaraf etishga imkon berdi, biroq AFS serologik markerlari uzoq vaqt davomida yuqori titrlarda saqlanib qoldi. Profilaktika maqsadida antiagregantlar (atsetilsalitsil kislotasi 100 mg/sutka) buyurilgan. Shunga qaramay, bemorda boldir chuqur venalarining takroriy trombozlari rivojlandi, proteinuriya kuchaydi, AG progressivlashdi. Davolash trombozlarning o'tkir davrida past molekulyar geparinlar (PMG) bilan terapiya, keyinchalik varfarin buyurish, shuningdek, prednizolon va siklofosfan (SFA) bilan kombinatsiyalangan puls-terapiya ko'rinishidagi immunosuppressiv terapiya hisobiga kuchaytirildi. Davolash natijasida nefropatiyaning to'liq bo'lmagan remissiyasiga erishildi: sutkalik proteinuriya 0,5 g dan oshmadi, AB normal darajada stabilashdi, biroq aKLga qarshi antitanalarning yuqori titri saqlanib qoldi. Ilgari kuzatilmagan, odatiy antigipertenziv terapiyaga rezistentlikka ega bo'lgan va kuchli hamda uzoq davom etuvchi bosh og'riqlari bilan kechadigan AGning kuchayishi qayd etildi. Proteinuriya biroz oshdi, biroq kreatinin darajasi deyarli normal bo'lgan holda kuzatuv

davomida birinchi marta ko'ptokchalar filtratsiyasi tezligining (KFT) pasayishi qayd etildi. Bundan tashqari, birinchi marta me'da-ichak trakti (MIT) shikastlanishi belgilari paydo bo'ldi: qorin og'rig'i va diareya. Buxoro shahridagi tez yordam filiali klinikasiga yotqizildi. Endoskopik tekshiruvda MITning total shikastlanishi (qizilo'ngach, me'da, ichak shilliq qavatida gemorragiyalar va ko'p sonli eroziyalar) aniqlandi. Ichak infeksiyalari bo'yicha tahlillar natijalari manfiy bo'lganligini hisobga olib, bu o'zgarishlar AFS doirasida MITning ishemik shikastlanishi ko'rinishi sifatida baholandi. Kasalxonada yotgan vaqtida mikroangiopatik gemoliz belgilari qayd etildi: gemoglobin 100 g/l, laktatdegidrogenaza (LDG) darajasining 633 birlik/l gacha oshishi va trombositopeniya $85 \cdot 10^9/l$. AFS va gematologik o'zgarishlari bo'lgan bemorda buyrak va MIT shikastlanishining birgalikda kechishini inobatga olib, MIT va buyrak a'zolarining o'tkir TMA rivojlanishi bilan kechuvchi ehtimoliy KAFS tashhisi qo'yildi. PMG, yangi muzlatilgan plazma (YMP) infuziyalari, glyukokortikosteroidlar bilan puls-terapiya natijasida jarayonni qisqa muddatga barqarorlashtirishga, gematologik ko'rsatkichlarni normallashtirishga erishildi: gemoglobin 109 g/l, trombositlar $159 \cdot 10^9/l$, LDG 461 birlik/l. Biroq kasallik kechishi me'da-ichakdan qon ketishi bilan asoratlandi, buning rivojlanishi takroriy endoskopiya me'da va to'g'ri ichakda aniqlangan yaralarning shakllanishiga olib kelgan TMA progressivlashuvi bilan ham, PMG terapiyasi bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin edi. Oxirgilari bekor qilindi, bu esa deyarli darhol o'tkir ileofemoral tromboz rivojlanishiga olib keldi va plazma o'rnini bosuvchi terapiyani kuchaytirishni hamda geparinoterapiyani qayta boshlashni talab qildi. Bir necha oy davomida YMP, immunosuppressantlar va antikoagulyantlar bilan olib borilgan davolashga qaramay, mikroangiopatik tromboz hosil bo'lish jarayoni retsidivlanuvchi tus oldi: bir yil ichida 3 marta boldir chuqur venalari trombozi, qizilo'ngach yaralari hosil bo'lishigacha borgan MIT shikastlanishi, KFTning keskin pasayishi va uchta antihipertenziv preparat bilan davolashga rezistent bo'lgan AGning kuchayishi ko'rinishidagi buyraklar shikastlanishi bilan kechgan KAFS epizodlari kuzatildi, bunda siydik sindromi o'rtacha ifodalangan edi (proteinuriya kuniga 1 g dan oshmadi, gematuriya yo'q). KAFSning barcha 3 epizodi katta hajmdagi YMP infuziyalarini (4 oy ichida 16 l quyilgan), PMGni uzoq muddat qo'llashni talab qildi, biroq bu kasallikning barqaror remissiyasiga erishishga imkon bermadi. Plazmoterapiyani davom ettirish allergik reaksiyalar rivojlanishining yuqori xavfi bilan kechdi. Barcha bemorlarda komplement tizimining dastlabki 5 ta komponentining funksional faolligi gemolitik usulda tekshirildi.

NATIJALAR

Tizimli qizil yugurik (TQYu) va KAFS bilan og'rikan barcha bemorlarda komplementogramma ko'rsatkichlarida komplementning umumiy gemo-

litik faolligining pasayishi kuzatildi, bu immun komplekslarining shakllanishi hisobiga patologik jarayonda komplement faollashuvining klassik yo'li ishtirok etayotganini aks ettiradi. Komplementning klassik yo'li faollashuvi, shuningdek, S1 va S4 komponentlari darajasining sezilarli darajada pasayishi hamda S2 darajasining o'rtacha pasayishi bilan tasdiqlanadi. Shu bilan birga, bemorlarda komplement faollashuvining alternativ yo'li omillari – S3 va S5 ham pasayganligi aniqlandi. Bunda barcha bemorlarda S2 komponentining konsentratsiyasi S3 ga qaraganda biroz yuqoriroq bo'lgan (ya'ni, kamroq darajada pasaygan), bu S3 ning faolroq sarflanishidan, demak, komplementning aynan alternativ yo'li ustun faollashuvidan dalolat berishi mumkin. Shunday qilib, KAFS bilan og'rigan bemorlarda, ularning TQYu bilan ikkilamchi AFS yoki birlamchi AFSdan aziyat chekishidan qat'i nazar, komplementning klassik va alternativ yo'llari faollashganligi aniqlandi.

MUHOKAMA

Tadqiqotda keltirilgan barcha KAFS bemorlarida o'tkir epizod paytida trombositopeniya va MAGA kuzatildi, bular Xalqaro KAFS registri ma'lumotlariga ko'ra, bemorlarning mos ravishda 46% va 16% ida uchraydi. Trombositopeniya, MAGA va mikrosirkulyator trombozlar oqibatidagi ko'p a'zolar shikastlanishining birgalikda kechishi KAFSni o'zining klinik ko'rinishlari bo'yicha boshqa TMA larga o'xshash bo'lgan mikroangiopatik AFS degan tasavvurga mos keladi. TMA patogenezida asosiy rol endoteliy shikastlanishiga tegishli bo'lganligi va bunga, jumladan, aFA ta'siri olib kelishi mumkinligi sababli, KAFS rivojlanishining yetakchi mexanizmlaridan biri sifatida aFA bilan bog'liq endotelial hujayralar faollashuvi haqidagi taxmin juda asosli ko'rinadi.

Klinik-laborator ko'rinishlar spektrini hisobga olgan holda, KAFS eng ko'p HELLP-sindromi (gemoliz, jigar fermentlari darajasining oshishi, trombositopeniya), TTP va disseminatsiyalangan tomir ichi qon ivishi sindromi bilan taqqoslanadi [2, 7]. Biroq, biz taqdim etgan bemorlarda klinik manzara va laboratoriya ko'rsatkichlari ko'proq aGUSdagilarni eslatadi. Shunday qilib, ham klinik-laborator ma'lumotlar, ham komplement tizimining maxsus tekshiruv natijalari KAFS rivojlanishida (bu patologiya birlamchi AFS yoki ikkilamchi AFSda yuzaga kelishidan qat'i nazar) endoteliy shikastlanishi mexanizmlaridan biri komplement faollashuvi bo'lishi mumkinligini taxmin qilishga asos beradi.

So'nggi paytlarda AFS bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanish va tromboz hosil bo'lish jarayonlarini induksiyalashda komplementning muhim roli aniqlangan. Taxmin qilinishicha, AFS bemorlarida yuqori chastotada aniqlanadigan, komplementni bog'lovchi aFA komplement tizimini faollashtirib, endoteliy shikastlanishiga va trombositlar faollashuviga sabab bo'ladi, natijada plazmatik koagulyatsiya kaskadi «ishga tushadi» va arterial hamda mikrosirkulyator o'zan tomirlarida trombozlar hosil bo'ladi. Bizning

bemorlarimizda kasallikning o'tkir epizodi paytida komplement tizimini tekshirishda aniqlangan komplementning umumiy gemolitik faolligining past ko'rsatkichlari, S1 va S4 komponentlari darajasining sezilarli va S2 ning o'rtacha pasayishi, klassik yo'li faollashuvi jarayonida komplement komponentlarining intensiv sarflanishidan dalolat beradi. Shunday qilib, olingan natijalar boshqa tadqiqotchilarning AFSda komplementning klassik yo'li faollashuvi haqidagi ma'lumotlari bilan mos keladi [27]. Biroq, biz S3 va S5 komponentlarining ham past darajalarini aniqladik, bu komplementning alternativ yo'li faollashganini ko'rsatadi, bunda S3 komponentining darajasi S2 ga qaraganda pastroq bo'lib chiqdi, bu esa aynan alternativ yo'lining ustun faollashuvini taxmin qilishga imkon beradi. Buning sababi to'liq tushunarli emas. KAFSda komplementning alternativ yo'lining haddan tashqari faollashuvi aGUS patogeneziga o'xshab, tartibga soluvchi oqsillar funksiyasining buzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini inkor etib bo'lmaydi. Ehtimol, KAFS bilan og'rigan bemorlarda komplement tizimining tartibga soluvchi komponentlarida genetik determinatsiyalangan nuqsonlar mavjud bo'lib, bu aFA mavjud bo'lganda tizimli TMA rivojlanishiga moyillikni keltirib chiqarishi mumkin, xuddi genetik trombofiliya klassik AFSda (birlamchi va ikkilamchi) venoz va/yoki arterial trombozlar rivojlanishi uchun xavf omili bo'lgani kabi. Bu taxmin har qanday tromboz, jumladan mikrosirkulyator tromboz rivojlanishini bir nechta omillarning birgalikda kelishi bilan izohlaydigan «qo'shaloq zarba» gipotezasiga mos keladi, bunda ulardan biri moyillik yaratuvchi omil bo'lsa, boshqasi (yoki boshqalari) tromboz hosil bo'lishining lokal triggeri sifatida qaraladi. KAFS bemorlarida komplementning alternativ yo'li faollashuvining boshqa ehtimoliy izohi uchun gemostaz va komplement tizimlarining o'zaro ko'p qirrali aloqalari haqidagi ma'lumotlardan foydalanish kerak [26–28]. Bu ma'lumotlar nafaqat komplement va qon ivish tizimining to'g'ridan-to'g'ri aloqasini ko'rsatadi, balki komplement faollashuvining yangi, trombinga bog'liq yo'li mavjudligini taxmin qilishga imkon beradi [29]. Komplementning alternativ yo'li faollashuviga trombositlar ham hissa qo'shadi. Ma'lum bo'lishicha, trombin tufayli kelib chiqqan trombositlar faollashuvi bu hujayralar membranasida P-selektinning ekspressiyasiga olib keladi, bu esa trombositlar yuzasida alternativ yo'lining faollashuvini keltirib chiqaradi. Shunday qilib, koagulyatsiya kaskadining faollashgan omillari, ayniqsa, KAFSda trombositlar va endotelial hujayralarni faollashtirish orqali aFA tomonidan induksiyalangan keng tarqalgan mikrotromboz hosil bo'lish jarayonida ortiqcha miqdorda hosil bo'ladigan trombin, keyinchalik komplement tizimining qo'shimcha faollashuviga yordam berishi va uni qo'llab-quvvatlashi mumkin, deb taxmin qilish mumkin. Biz olgan natijalar KAFSda ham klassik, ham alternativ komplement yo'llari, shu jumladan ularning terminal kompleksi (S5 komponenti darajasining

pasayishi) faollashuvidan dalolat beradi. Bu haddan tashqari faollashgan komplement endoteliy hujayralari va trombotsitlarni shikastlovchi qo‘shimcha omil bo‘lib xizmat qilishi, gemokoagulyatsiya va komplement tizimlarining uzluksiz va o‘zaro qo‘llab-quvvatlovchi faollashuvining «yovuz doirasi» shakllanishiga olib kelishi mumkinligini taxmin qilishga asos beradi. Shunday qilib, bizning nuqtai nazarimiz, KAFS rivojlanishi mexanizmini tushuntirish uchun avvalroq ilgari surilgan «trombotik bo‘ron» gipotezasi bilan mos keladi, unga qon ivish tizimining giperfaollashuvidan tashqari, nazorat qilinmaydigan komplement faollashuvi ham hissa qo‘shishi mumkin. KAFS patogenezida komplementning rolini o‘rganish bo‘yicha hozirgacha tadqiqotlar o‘tkazilmagan bo‘lsa-da, standart antikoagulyantlar va YMP terapiyasiga rezistent bo‘lgan bemorlarni ekulizumab (S5-komponentini bloklovchi antitanalar, komplementning terminal kompleksi – membrana hujumi kompleksining shakllanishini oldini oladi) bilan muvaffaqiyatli davolashning bir nechta holatlari bu taxminning to‘g‘riligiga bilvosita dalil bo‘la oladi. Ushbu tadqiqotga kiritilgan bemorlar sonining kamligi bizga statistik jihatdan ishonchli natijalar olishga imkon bermadi. Biroq, barcha bemorlarda o‘xshash komplementogramma ko‘rsatkichlari mavjud edi, bu esa birlamchi AFS yoki ikkilamchi AFS mavjudligidan qat’i nazar, KAFSda komplement tizimining patologik jarayonga jalb etilishida ma’lum qonuniyatlar mavjudligidan dalolat berishi mumkin. Bemorlarning ahvolidan og‘irligi morfologik tadqiqotlar o‘tkazishga imkon bermadi. Mikrosirkulyator trombozlarning gistologik tasdig‘i faqat bir bemorda (autopsiya tekshiruvi) olingan. Bizning bemorlarimizni davolash klinikaga kelib tushgandan so‘ng darhol boshlangan va majburiy ravishda plazma o‘rnini bosuvchi va antikoagulyant terapiyani o‘z ichiga olgan, shu fonda qon namunalari olingan. Bu fraksiyalanmagan va past molekulyar geparinlarning ham klassik, ham alternativ komplement faollashuv yo‘llariga avval aniqlangan bloklovchi ta’sirini to‘liq istisno etishga imkon bermaydi, bu esa natijalarni interpretatsiya qilishni qiyinlashtiradi.

XULOSA

Biz o‘tkazgan, ma’lum cheklovlarga ega bo‘lgan dastlabki tadqiqot natijalari, shunga qaramay, KAFS patogenezida komplementning muhim rolini ko‘rsatuvchi hozircha sanoqli bo‘lgan ishlarning

ma’lumotlarini tasdiqlashga imkon beradi. Bizningcha, aniqlangan komplementning ham klassik, ham alternativ yo‘llari faollashuvi belgilari bemorlar hayotiga xavf soluvchi ushbu og‘ir kasallik patogenezining deyarli barcha zamonaviy konsepsiyalari – endotelial hujayralar faollashuvi, «trombotik bo‘ron» va tizimli yallig‘lanish javobi – bilan mos keladi va endoteliy shikastlanishini ham, qonning gemokoagulyatsion potensialini ham, yallig‘lanishning yaqqolligini ham kuchaytiruvchi qo‘shimcha patogenetik omil sifatida ko‘rib chiqilishi mumkin. Biroq, bu kelgusida qo‘shimcha tadqiqotlar o‘tkazishni talab qiladi.

ADABIYOTLAR

1. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998; 77: 195–207.
2. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine* 2001; 80: 355–77.
3. Amara U., Fliery M.A., Rittirsch D. et al. Molecular Intercommunication between the Complement and Coagulation Systems. *J Immunol* 2010; 185: 5628–5636.
4. Espinosa G., Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 230–238.
5. Kitchens C.S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 1998; 104: 381–385.
6. Levy M.M., Fink M.P., Marshall D.C. et al. SCCM/ESICM/ACCPATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
7. Levine J.S., Branch W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 2002; 346: 752–763.
8. Noris M., Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676–1687.
9. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 622–633.
10. Pierangeli S.S., Vega-Ostertag M.E., Raschi E. et al. Toll-like receptor and antiphospholipid thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1327–1333.