

ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРИОБРЕТЁННОЙ ГЕМОФИЛИИ ТИПА А

Гуржиханова Медина Хароновна

студент Первого московского государственного медицинского университета, РФ, г. Москва

Самбунова Наталья Викторовна

научный руководитель, канд. мед. наук, доц. кафедры патофизиологии Первого Московского Государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, РФ, г. Москва

Приобретенная гемофилия А – хоть и редкое, но опасное для жизни аутоиммунное заболевание, вызванное образованием аутоантител (ААТ) к фактору VIII, что приводит к нарушению свертывания крови. Смертность больных с диагнозом приобретенная гемофилия А колеблется от 8 до 22% при встречаемости заболевания 0,2–1 случая на 1 млн. человек в год. Это самая распространенная причина антителоопосредованного подавления системы коагуляции [2]. Она также считается самым тяжелым осложнением лечения наследственной гемофилии с помощью заместительной терапии. Несмотря на высокий риск летального исхода от обширных кровотечений, на сегодняшний день отсутствует профилактика данного заболевания. Не до конца изученными остаются этиология и патогенез, что не позволяет проводить совершенное лечение и определяет актуальность данной проблемы в наши дни.

Патогенез

В 2005 г. Кузник Б.И. и Цыбиков Н.Н. в ходе исследований установили, что ААТ могут участвовать в инактивации VIII фактора (VIIIa) двумя способами, напрямую или посредством фагоцитоза. Поэтому, по мнению авторов, при интерпретации результатов иммунологических исследований необходимо помнить, что в зависимости от активации VIII фактора в кровотоке может сразу находиться несколько форм молекулы в разных соотношениях с различными антигенными свойствами, что влияет на связывание ААТ [3].

Джилс Дж. и Сэнт-Рэми Дж.-М. в своей работе выделили две категории ААТ (анти-FVIII) против VIII фактора: ингибирующие и неингибирующие его функцию. Ингибирующие (функциональные) антитела были подразделены им на две подкатегории, I и II типа. Критерием разделения послужила различная кинетика подавления функции VIII фактора. I тип анти-FVIII полностью подавляет функцию VIII фактора дозозависимым образом, в то время как II тип анти-FVIII – не подавляет, даже при высоких концентрациях. Это функциональное различие определяется аффинностью: ААТ I типа высокоаффинны в противоположность II типу. Вторая категория анти-FVIII антител – антитела, которые являются специфичными к данной молекуле, но не нейтрализуют функцию VIII фактора [5].

ААТ к VIII фактору обычно имеют неклональную природу, реже продуцируются небольшим числом клонов плазмочитов. При определении изотипов методом иммуноблоттинга было показано преобладание подкласса IgG4 (часто в ассоциации с IgG1). Подклассы IgG 2и IgG 3 выявлялись намного реже. ААТ к VIII фактору ассоциированы с доброкачественными или злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, парапротеинемиями, миеломами IgA и IgM, макроглобулинемиями. В этих случаях ААТ обычно являются антителами II типа и имеют относительно низкую аффинность, которая не приводит к полной нейтрализации функции VIII фактора [5].

Следует отметить, что ААТ, наблюдаемые у больных с приобретенной гемофилией А,

отличаются по многим аспектам от антител появляющихся у больных с врождённой гемофилией А после заместительной терапии (аллоантитела). Как и в последнем случае, приобретённые ААт VIII фактора характеризуются поликлональностью, принадлежностью к подклассу IgG4 [2].

В 1996 году Кесслером было доказано, что несмотря на связывание с подобными эпитопами молекулы VIII фактора (A2, A3 и C2 домены), в обоих случаях итог инактивации VIII фактора при взаимодействиях различен. Аллоантитела обычно инактивируют VIII фактора полностью (I тип кинетики), а ААТ – неполностью (II тип кинетики). Некоторые остаточные активные молекулы VIII фактора могут быть обнаружены в плазме больных в том и другом случае [4].

Имеются различные теории по поводу действия механизмов подавления активности VIII фактора ААт.

Нашей соотечественницей Ананьевой Н.М. было открыто и описано несколько вариантов действия ААт на свёртываемость крови:

- маскировка сайтов VIII фактора, которые напрямую вовлечены в его протеолитическое расщепление, требуемое для полной активации VIII фактора. Из-за чего предотвращается энзиматическая активация;
- влияние на связывание VIII фактора с фактором фон Виллебранда (vWF) и уменьшение периода полувыведения циркулирующего VIII фактора (VIII фактор в норме предохранен от расщепления vWF);
- модификация трёхмерной структуры VIII фактора и повышение её резистентной к энзиматической активации [1].

Нидерландские ученые Дж. Джиллс и Дж. Сэнт-Реми выдвинули гипотезу, согласно которой, происходит ускорение клиренса не нейтрализующими функцию молекул Анти-FVIII ААТ и облегчение фагоцитоза комплекса VIII фактор — ААт. Несмотря на теоритическое обоснование данного механизма, лабораторно подтвержден он не был [5].

Вопросами ингибиторов фактора VIII на протяжении последних 20 лет занимается французский учёный Лакруа-Десмазе С. Именно ему принадлежат многие важные открытия в этой сфере. В своей работе 1999 года «Каталитическая активность антител против фактора VIII у пациентов с гемофилии А» при исследовании физиологической активности игибиторов приобретённой гемофилии он идентифицировал подвид ингибиторов при наследственной гемофилии А, которые гидролизировали VIII фактор, приводя к его инактивации. На основе данного открытия, французский ученый предположил концепцию тормозного механизма приобретённой гемофилии, которая затем в 2002 году была подтверждена дальнейшим исследованием протеолитических свойств IgG, полученных от пациентов. Это послужило доказательством наличия у больных приобретённой гемофилией А аутоиммунных IgG, гидролизующих VIII фактор [6].

Наблюдения, показавшие что степень гидролитической активности VIII фактора приобретенных ингибиторов проявляет корреляцию с ингибирующими титрами ингибиторов, позволило исследователю предположить участие IgG-опосредованного гидролиза фактора VIII в его инактивации также и при приобретенной гемофилии А. Данная гипотеза подтвердилась результатами сравнительного исследования свойств протеолитических ингибиторов при врожденной и приобретенной гемофилией, которые, используя пролина-фенилаланин-аргинин-метилкумариномид (PFR-MCA), синтетический субстрат для ААт-гидролиза фактора VIII, показали, что скорость гидролиза VIII фактора значительно отличается у этих двух заболеваний [7].

Результаты анализа PFR-MCA и метода Бетезда (количественное определение титра ингибитора) выявили корреляцию между гидролитической активностью и титрам ингибитора в приобретенных ингибиторов. Аллоантитела при врожденной гемофилии демонстрируют низкую корреляцию. Эти данные позволяют предположить, что популяции протеолитических ингибиторов у больных приобретённой гемофилии А отличаются от таковых у больных с врожденной гемофилией А.

Также ученым было обнаружено, что некоторые ААт при приобретённой гемофилии А могут усиливать активность фактора IX путем протеолиза при отсутствии фактор VIII-протеолитической активности. Основываясь на этих результатах, ученые выдвинули предположение, что фактор IX-потенцирующее действие ААт может частично компенсировать ингибирование фактор VIII, что приводит к восстановлению образования тромбина [6, 7].

В последние годы также проводятся исследования молекулярно-биологических механизмов действия ААт к фактору VIII с целью лучшего понимания и углубления знаний о патогенезе приобретённой гемофилии А.

К. Дж. Скалапино в 2008 г. обнаружил, что виды полиморфного цитотоксического Т-лимфоцит антиген-4 (CTLA-4) гена, найденного на поверхности активированных и регуляторных Т-лимфоцитов, имеют связь с аутоиммунными заболеваниями. М.-Л. Алегре основываясь на исследовании Скалапино установил, что внеклеточный домен CTLA-4 подобен домену CD28, который является компонентом костимулирующей CD28/B7 рецептор/лиганд системы и конкурирует против лигандов CD28, таких как CD80 и CD86, на поверхности дендритных клеток. Стимуляция CD28 рецептора на Т-лимфоцитах излучает костимуляторный сигнал направленный на пролиферацию Т-лимфоцитов и их активацию. В отличие от CD28, CTLA-4 может ингибировать активацию Т-клеток, ограничивая способность В7 взаимодействовать с CD28. В регуляторных Т-лимфоцитах, CTLA-4 устойчиво экспрессирован через транскрипционный ген Foxp3. Плотное связывание молекулы CTLA-4 на регуляторных Т-лимфоцитах к костимуляторному лиганду В7 на антиген-представляющих клетках приводит к разрушению молекулы В7. Так как антиген-представляющие клетки без В7 лигандов не могут обеспечить дополнительный сигнал 2 (т.е. участвовать в костимуляции), связывание CTLA-4 и В7 костимуляторный лиганда прекращает активацию или дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в эффекторные-Т-лимфоциты. Таким образом, CTLA-4 действует как рецептор, который подавляет иммунную систему.

В исследовании А. Павловой (2008 г.) было показано, что полиморфизм одного нуклеотида гена CTLA-4 (+49 A/G аллель) имеет значительно более высокую частоту у больных приобретённой гемофилии А по сравнению с контрольной группой. Из этого ей был сделан вывод, что различные CTLA-4 варианты (CTLA-4 полиморфизм одного нуклеотида) также могут быть вовлечены в патогенез приобретённой гемофилии А [8].

На протяжении 2004–2010 гг. А.Г. Ролинк изучал В-лимфоциты активирующий фактор, который принадлежит к семейству фактора некроза опухоли (BAFF) и регулирует иммунную систему. Участвуя в выживании и созревании В-лимфоцитов, BAFF связывается с рецепторами фактора некроза опухоли. Это могут быть: 1) антиген созревания В-лимфоцитов (BCMA), 2) трансмембранный активатор и кальций-модулятор циклофилин-лиганд(ТАС1) и 3) В-клеточный рецептор фактора активации (BAFF-R). Это BAFF лиганд-рецептор взаимодействие образует сложную сеть, которая играет решающую роль в индукции и регуляции гуморального иммунитета. Исследования на мышах показали, что избыточная экспрессия BAFF приводит к выживанию аутореактивных В-клеток, что, в свою очередь, индуцирует разрушение периферической толерантности. В этих условиях, аутоиммунные заболевания развиваются через аномальные активации В-клеток со спонтанным производством множественных аутоантител и поликлональных гипергаммаглобулинемий. У людей, повышенные уровни BAFF связаны с несколькими В-клеточно-опосредованными аутоиммунными заболеваниями с гипергаммаглобулинемией [8].

Японские учёные Т. Такеда и Ю. Сакураи в 2009 г. обнаружили, что уровни BAFF значительно выше у больных врожденной гемофилией А с ингибиторами по сравнению со здоровыми людьми или больных гемофилией А без ингибиторов. Данные результаты привели их к выводу, что повышенные уровни BAFF позволяют анти-FVIII антитело-секретирующие клеткам выжить и синтезировать ингибиторы у больных врожденной гемофилией А [9]. Несмотря на это, уровней BAFF у пациентов с приобретённой гемофилией А, не связанной с врождённой, еще предстоит выяснить. Эти же ученые провели исследование BAFF у двух пациентов с приобретённой гемофилией А, в ходе которого был выявлен повышенный уровень BAFF у одного пациента и нормальный уровень у другой. На основе полученного результата, они предположили, что BAFF могут быть вовлечены в патогенез приобретённой гемофилией А, по крайней мере, у некоторых пациентов. Хотя необходимы дальнейшие исследования, данное

направление представляется перспективным и, по мнению авторов, является оправданным до его применения в клинических условиях: нацеливание BAFF в качестве терапевтической стратегии в лечении подгруппы пациентов с приобретённой гемофилией А, а также больных с врожденной гемофилией А с повышенными уровнями BAFF. Таким образом, был сделан вывод, что исследование в данной области может быть перспективным в открытии нового лечения у пациентов с наличием ААт к фактору VIII [8].

Заключение.

Таким образом, приобретённая гемофилия является аутоиммунным заболеванием с не до конца изученной этиологией и патогенезом, частота встречаемости которого в последние годы, к сожалению, увеличивается.

Достижения нормального гемостаза и устранение ААт является одной из главных задач в лечении приобретённой гемофилии. В настоящее время ААт, направленные против факторов свёртывания крови ещё недостаточно изучены. Повысить эффективность лечения данного заболевания, вероятно, может позволить более глубокое понимание аутоиммунных механизмов его развития.

На мой взгляд, исследования, посвященные улучшению понимания патогенетических механизмов образования аутоиммунных антител у некоторых больных врожденной гемофилией А может способствовать совершенствованию терапии и профилактике этого заболевания. Постоянное совершенствование фундаментальных знаний и лабораторных возможностей открывает все новые стороны приобретённой гемофилии, но, несмотря на это она остаётся одной из самых неизученных аутоиммунных патологий и, как следствие, требует большого внимания со стороны специалистов в целях разработки современных, более простых, эффективных и безопасных схем и методов лечения данного заболевания.

Список литературы:

1. Ананьева Н.М. и др. Ингибиторы при гемофилии А. Часть 1. Механизмы ингибирования фактора VIII //Гематология и трансфузиология. – 2005. – Т. 50. – №. 5. – С. 29–34.
2. Гатиятов Ю.Ф., Цыбиков Н.Н. Аутоантитела к факторам свёртывания крови // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 103. – № 4.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза //Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 1.
4. Collins P. et al. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome //Haemophilia. – 2008. – Т. 14. – №. s3. – С. 49–55.
5. Gilles J.G., Saint-Remy J.-M. Coagulation factor autoantibodies // Autoantibodies / Y. Shoenfeld et al.; ed. Y. Shoenfeld. – Elsevier, 2007. – P.495 –510.
6. Lacroix-Desmazes S. et al. Catalytic IgG from patients with hemophilia A inactivate therapeutic factor VIII // The Journal of Immunology. – 2006. – Т. 177. – №. 2. – С. 1355–1363.
7. Lacroix-Desmazes S., Mahendra A., et al. Do proteolytic antibodies complete the panoply of the autoimmune response in acquired haemophilia A? // British journal of haematology. – 2012. – Т. 156. – №. 1. – С. 3–12.
8. Sakurai Y., Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder //Journal of immunology research. – 2014. – Т. 2014.
9. Takeda T., Sakurai Y. et al. Elevation of B cell-activating factor belonging to the tumour necrosis family family (BAFF) in haemophilia A patients with inhibitor // Thrombosis and haemostasis. – 2009. – Т. 101. – №. 2. – С. 408–410.