

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.151.5:616-008.9-08-097

ТАЛАКО
Татьяна Михайловна

**АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ:
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ФАКТОРЫ ТРОМБОГЕННОГО РИСКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.22 – ревматология

Минск 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Сорока Николай Федорович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-й кафедрой внутренних
болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Официальные оппоненты: **Руденко Эмма Владимировна,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры кардиологии
и внутренних болезней учреждения
образования «Белорусский государственный
медицинский университет»;

Зуховицкая Елена Владимировна,
кандидат медицинских наук, доцент 1-й
кафедры внутренних болезней учреждения
образования «Гродненский государственный
медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский
государственный медицинский университет»

Защита состоится 26 октября 2018 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон 277 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» сентября 2018 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

Антифосфолипидный синдром (АФС) является причиной 14% всех острых нарушений мозговых кровообращений, 11% инфарктов миокарда, 10% тромбозов глубоких вен, 15% патологии беременности и относится к потенциально тяжелым состояниям [Cervera R. et al., 2017; Corban M.T. et al., 2017]. Проявления АФС, не включенные в диагностические критерии заболевания, затрагивают многие органы и не могут быть объяснены исключительно состоянием гиперкоагуляции [Sciascia S. et al., 2017]. Для развития тромбоза при АФС необходимо как наличие антифосфолипидных антител (АФЛА) в крови, так и воздействие дополнительных пусковых факторов [Решетняк Т.М., 2013; Kamboh M.I. et al., 2013; Merashli M. et al., 2015]. Среди факторов, повышающих тромбогенный риск, рассматривается дефицит витамина D, который оказывает влияние на иммуно-опосредованный тромбоз [Forastiero R. et al., 2015; Jelic S., Nikolic D., 2017].

Лечение АФС на настоящий момент носит преимущественно тромбопрофилактический характер и не всегда является успешным [Taraborelli M. et al., 2017]. Одной из нерешенных проблем остается тромбогенный риск у пациентов с АФС. Определение иммунологических факторов, оказывающих влияние на клинические проявления заболевания, и разработка способа воздействия на выявленные факторы тромбогенного риска будет способствовать повышению эффективности лечения пациентов с АФС для предотвращения тромбозов сосудов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 гг. (согласно постановлению Совета Министров Республики Беларусь № 585 от 19.04.2010). Исследование выполнено в рамках темы научно-исследовательской работы 2-й кафедры внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» в 2010-2014 гг. «Антифосфолипидный синдром: клинико-иммунологические параллели, коррекция протромботической активности» (№ госрегистрации 20121274 от 11.04.2012).

Цель исследования: на основе изучения клинических проявлений и иммунологических маркеров при антифосфолипидном синдроме выявить дополнительные факторы тромбогенного риска и разработать подходы к их коррекции.

Задачи исследования

1. Установить наиболее значимые иммунологические показатели, ассоциированные с тромбозами и некритериальными клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома.

2. Оценить особенности клинико-лабораторных проявлений при вероятном антифосфолипидном синдроме.

3. Определить взаимосвязь уровня витамина D в крови с клиническими проявлениями и лабораторными показателями при антифосфолипидном синдроме.

4. Изучить влияние применения холекальциферола на клинические проявления и иммунологические маркеры у пациентов с антифосфолипидным синдромом с исходным гиповитаминозом D.

5. Разработать способ коррекции гиповитаминоза D как фактора тромбогенного риска при антифосфолипидном синдроме.

Объект исследования: пациенты с клиническими проявлениями АФС и наличием АФЛА в крови, практически здоровые лица.

Предмет исследования: спектр клинических проявлений и иммунологических маркеров АФС, показатели общего анализа крови, системы гемостаза, уровень общего витамина D в периферической крови, изменение клинических проявлений и иммунологических маркеров АФС на фоне приема холекальциферола.

Научная новизна

Впервые у пациентов с АФС установлена взаимосвязь некритериальных клинических проявлений заболевания с числом одновременно выявляемых видов антифосфолипидных антител (профилем АФЛА). Доказано, что вероятность развития некритериальных клинических проявлений, а также венозных тромбозов значительно выше у ди- и три-позитивных пациентов с АФС.

Впервые выявлены клинико-иммунологические особенности вероятного АФС в сравнении с верифицированным АФС: превалирование биологической ложноположительной реакции Вассермана при вероятном, а поражений кожи – при верифицированном АФС. Установлено, что профиль АФЛА взаимосвязан с наличием некритериальных клинических проявлений при вероятном АФС.

Впервые выявлено наличие взаимосвязи дефицита общего витамина D с профилем АФЛА. Дана оценка применения холекальциферола дополнительно к общепринятому лечению пациентов с АФС при исходном выявлении гиповитаминоза D. Показана способность холекальциферола в дозе 500-1500 МЕ/сутки вызывать снижение содержания антител к β 2-гликопротеину I класса IgG. Предложена и обоснована целесообразность применения

холекальциферола в комплексном лечении пациентов с АФС при наличии гиповитаминоза D [19].

Положения, выносимые на защиту:

1. При первичном антифосфолипидном синдроме серологическая ди- и три-позитивность в 4,5 раза повышает вероятность развития венозных тромбозов и в 5 раз – некритериальных клинических проявлений заболевания (поражения кожи). Вне ситуации острого тромбоза содержание D-димеров в периферической крови пациентов с антифосфолипидным синдромом не взаимосвязано с некритериальными клиническими проявлениями заболевания, с наличием антифосфолипидных антител и их профилем.

2. Пациенты с вероятным антифосфолипидным синдромом в сравнении с пациентами с верифицированным антифосфолипидным синдромом характеризуются более частым выявлением биологической ложноположительной реакции Вассермана (18,2% против 7,7% соответственно) и более редким поражением кожи (16,7% против 32,7% соответственно), а одновременное выявление двух и более видов антифосфолипидных антител при вероятном антифосфолипидном синдроме ассоциировано с наличием некритериальных клинических проявлений.

3. При первичном антифосфолипидном синдроме дефицит общего витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20,0$ нг/мл) значимо (в 3 раза) повышает вероятность выявления серологической ди- и три-позитивности, что является фактором риска тромбообразования и развития некритериальных клинических проявлений заболевания.

4. Дополнительное назначение пациентам с антифосфолипидным синдромом с гиповитаминозом D холекальциферола в дозе 500-1500 МЕ/сутки в течение 3,0-6,5 месяцев вызывает значимое повышение уровня общего витамина D в крови и снижение содержания антител к $\beta 2$ -гликопротеину I класса IgG, что приводит к коррекции выявленных факторов тромбогенного риска.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Соискателем осуществлен патентно-информационный поиск, разработана индивидуальная карта пациента, проведено формирование групп исследования, электронной базы данных, динамическое наблюдение за пациентами, статистическая обработка и анализ полученных данных. Совместно с научным руководителем была определена тема диссертации, цель и задачи исследования, проанализированы основные научные результаты. Выносимые на защиту научные положения и практические рекомендации сформулированы автором совместно с научным руководителем.

Основные результаты диссертационного исследования, представленные в 2 статьях в журналах [3, 6], 4 публикациях в сборниках материалов

конференций [8, 9, 10, 11] и 3 тезисах докладов [16, 17], подготовлены автором лично, вклад соискателя – 100%. Диссертантом в соавторстве опубликовано 5 статей в журналах [1, 2, 4, 5, 7], вклад соискателя – 80%, 4 тезиса докладов [12, 13, 14, 15], вклад соискателя – 85%. Клинико-иммунологические взаимосвязи у пациентов с верифицированным АФС изложены в статьях [1, 4, 6], материалах съездов и конференций [8, 9, 10, 11], тезисах докладов [12, 14, 15, 16, 17]. Особенности пациентов с вероятным АФС изложены в статьях [5, 6]. Содержание витамина D, его взаимосвязь с клинико-лабораторными проявлениями АФС и способ коррекции его дефицита у пациентов с АФС описаны в статьях [3, 6, 7] и тезисах докладов [9, 13].

На основании проведенного исследования получен патент Республики Беларусь на изобретение «Способ снижения уровня иммуноглобулинов класса G к β 2-гликопротеину I у пациентов с антифосфолипидным синдромом» (ВУ № 21345: МПК А61К 31/593, А61Р 7/02, опубликован 30.10.17) [19].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертации были доложены и обсуждены на ежегодных научных сессиях УО «Белорусский государственный медицинский университет» на секции «Внутренние болезни № 2» (Минск, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 и 2018), V Международном научно-практическом конгрессе студентов и молодых ученых (Киев, 2013), Ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (EULAR) (Париж, 2014; Лондон, 2016), II Международной научно-практической конференции «Терапевтические чтения: современные аспекты диагностики и лечения заболеваний внутренних органов» (Ивано-Франковск, 2016), конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016), VIII Съезде гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь (Минск, 2017), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» и 27-й итоговой сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2017), Международной научно-практической конференции «Современные перспективы развития науки» (Киев, 2017), VII Съезде ревматологов (Москва, 2017), XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская наука: новые возможности» (Душанбе, 2018), XII международной научно-практической конференции «Научный форум: медицина, биология и химия» (Москва, 2018).

Соискателем осуществлено внедрение полученных результатов в учебный процесс 2-й кафедры внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», в лечебный процесс отделений ревматологии, гематологии № 1, № 2, № 3 и № 4 УЗ «9-я городская

клиническая больница» г. Минска, в лечебный процесс УЗ «Минский консультационно-диагностический центр».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ: 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований (5,43 авторских листа), в том числе 2 статьи единолично (1,63 авторских листа); 4 работы в сборниках материалов конференций и съездов; 7 тезисов докладов, из них 2 – в Российской Федерации, 1 – в Украине, 1 – в Таджикистане, 1 – в Великобритании, 1 – во Франции. Получен 1 патент Республики Беларусь на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы, содержащей клиническую характеристику пациентов и методы исследования, 4 глав оригинальных исследований, заключения, библиографического списка и 4 приложений. Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, содержит 39 таблиц, 19 рисунков. Библиографический список включает 339 источников, в том числе 23 русскоязычных, 298 иностранных, 19 собственных публикаций соискателя.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включено 104 пациента с диагнозом верифицированного АФС, 66 пациентов с диагнозом вероятного АФС и 23 практически здоровых человека. Ассоциация с системной красной волчанкой (СКВ) была выявлена у 25 пациентов с верифицированным АФС (верифицированный АФС+СКВ) и у 22 пациентов с вероятным АФС (вероятный АФС+СКВ). Термин «первичный АФС» использовался для описания пациентов с верифицированным АФС в отсутствии сопутствующих заболеваний, в частности, СКВ. Исследование проводилось в два этапа: 1 этап – одномоментное поперечное исследование по типу «случай-контроль», 2-й этап – открытое, проспективное, динамическое, сравнительное исследование.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 лет и старше, стационарные или амбулаторные пациенты с диагнозом верифицированного (согласно пересмотренным критериям, Сидней, 2006) или вероятного АФС, наличие письменного информированного согласия от каждого пациента на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования: наступление беременности или выполнение сеансов лечебного плазмафереза в процессе динамического наблюдения за пациентами.

Критерии невключения в исследование: систематическое или эпизодическое использование лекарственных средств, не входящих в общепринятое лечение АФС, потенциально способных повлиять на результаты исследования; высокая активность сопутствующей СКВ, беременность на момент начала исследования, выполнение сеансов лечебного плазмафереза накануне начала исследования, острые инфекционные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний, отсутствие желания участвовать.

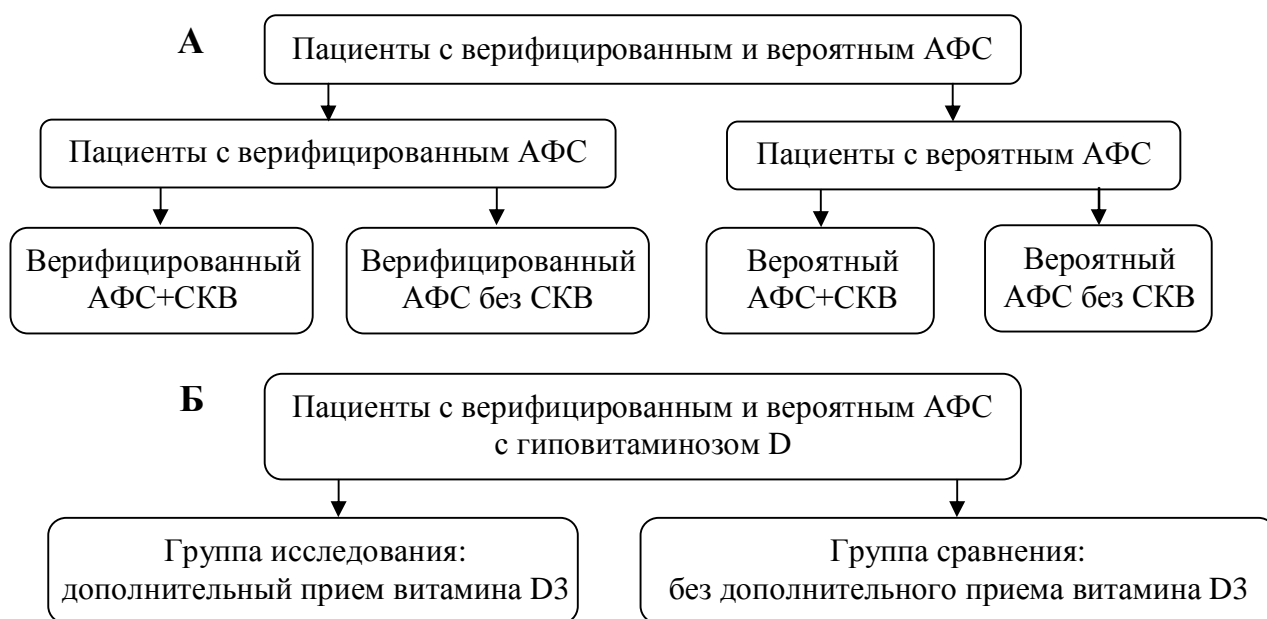
Средний возраст пациентов с верифицированным АФС составил 34,0 (29,0-39,5) года, с вероятным АФС – 35,0 (29,0-50,0) лет, практически здоровых лиц (группа контроля) – 37,0 (29,0-42,0) лет и не отличался между группами ($N=1,14$; $p=0,565$). Группы верифицированного АФС, вероятного АФС и контроля различались по полу ($\chi^2=10,36$; $p=0,006$) с преобладанием женщин во всех группах. Известно, что пол пациентов с АФС не оказывает значимого влияния на клинические проявления заболевания [Cervera R. et al., 2015; Mamani M. et al., 2017], поэтому распределение пациентов по полу в дальнейшем не учитывалось.

В группе верифицированного АФС антикоагулянтное лечение варфарином получали 24 (28,9%) пациента, новыми оральными антикоагулянтами (ривароксабаном или дабигатраном) – 5 (6,0%) пациентов; гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сутки получал 31 (37,4%) пациент. Пациенты с верифицированным АФС с наличием сопутствующей СКВ и без СКВ были сопоставимы по антикоагулянтному лечению. В группе вероятного АФС 20 (60,6%) пациентов принимали гидроксихлорохин в аналогичной дозе. В качестве средства базисного лечения сопутствующей СКВ в обеих группах пациентов использовался метилпреднизолон в дозе от 4 до 12 мг/сутки.

На 1-м этапе работы проведено одномоментное клиническое и лабораторное исследование пациентов. Клиническое обследование включало сбор жалоб, данных анамнеза, оценку клинических проявлений АФС при объективном осмотре и при анализе медицинской документации на момент проведения исследования. Среди некритериальных клинических проявлений АФС у пациентов были выявлены тромбоцитопения, поражения кожи, неврологические, суставные и нефрологические проявления. Лабораторное обследование включало выполнение общего анализа крови, исследование показателей коагулограммы и наличия волчаночного антикоагулянта (ВА) в коагуляционных тестах, уровня D-димеров методом иммунотурбидиметрии (STA-Liatest D-Di, Франция), содержания антител к кардиолипину (анти-КЛ) и к $\beta 2$ -гликопротеину I (анти- $\beta 2$ -ГП I) методом иммуноферментного анализа (Euroimmun AG, Германия), общего витамина D – 25(OH)D –

хемилюминесцентным методом (Arcitect 25-ОН Vitamin D, Abbot Laboratories, Ирландия) в периферической крови. Определение уровня 25(ОН)D в крови выполнено у 59 пациентов с первичным АФС, 21 пациента с верифицированным АФС в сочетании с СКВ и 23 практически здоровых лиц. Профиль АФЛА низкого тромбогенного риска характеризовался отсутствием АФЛА на момент проведения исследования (при их наличии в анамнезе) либо наличием одного вида АФЛА в крови пациентов, профиль АФЛА высокого тромбогенного риска – одновременным наличием двух и более видов АФЛА.

На 2-м этапе работы проведено обследование и динамическое наблюдение за 47 пациентами с верифицированным и вероятным АФС с исходным гиповитаминозом D (25(ОН)D < 30 нг/мл). Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В группу исследования (n=28) вошли 20 пациентов с верифицированным АФС и 8 пациентов с вероятным АФС, которым дополнительно к общепринятому лечению АФС перорально назначался витамин D3. В случае недостаточности витамина D (25(ОН)D 20,0-29,9 нг/мл) доза холекальциферола составляла 500 МЕ/сутки, в случае дефицита при уровне 25(ОН)D 19,0-20,0 нг/мл – 1000 МЕ/сутки, при уровне 25(ОН)D ≤ 18,9 нг/мл – 1500 МЕ/сутки. Группа сравнения (n=19) была представлена 12 пациентами с верифицированным АФС и 7 пациентами с вероятным АФС, которым дополнительное лечение холекальциферолом не назначалось. Период наблюдения за пациентами группы исследования и сравнения был сопоставим: 4,0 (3,0-6,5) месяца и 5,0 (4,0-7,0) месяцев, соответственно (U=199,0; p=0,149). Определение содержания 25(ОН)D, наличия клинических проявлений АФС и содержания АФЛА проводили в начале и в конце периода наблюдения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



А – дизайн 1-го этапа, Б – дизайн 2-го этапа

Рисунок 1. – Дизайн исследования

По содержанию в крови общего витамина D и наличию корреляционных взаимосвязей проводилось сравнение пациентов с верифицированным АФС+СКВ, верифицированным АФС без СКВ и практически здоровых лиц.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программ Microsoft® Office Excel 2010 пакета прикладных программ Microsoft® Office (Microsoft, США) и STATISTICA for Windows 10,0 (лицензионный номер SN-BXXR207F383402FA-V; StatSoft Inc., США). Для описания количественных признаков указывали медиану (Me) и межквартильный интервал (Q_1 - Q_3 – 25-й и 75-й процентиля). Для сравнения количественных параметров в двух независимых группах использовали критерий Mann–Whitney (U-тест), в двух зависимых группах – критерий Wilcoxon, в трех независимых группах – ранговый дисперсионный анализ (ANOVA) по Kruskal–Wallis (критерий H) и метод множественных сравнений (критерий z). Для описания качественных признаков использовался частотный анализ: сравнение независимых групп по относительным частотам с помощью критерия χ^2 Pearson и Fisher exact, two-tailed, пациентов одной группы до и после лечения – критерия χ^2 по МакНемару. Анализ изменчивости признака под влиянием других факторов осуществляли методом однофакторного ANOVA. Оценку вероятности возникновения события проводили с расчетом отношения шансов (ОШ) с указанием доверительного интервала (ДИ) $\pm 95,5\%$. Результаты считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза $95,5\%$ ($p < 0,05$).

Клинико-иммунологические взаимосвязи у пациентов с верифицированным антифосфолипидным синдромом

Среди пациентов с верифицированным АФС без сопутствующей СКВ (первичный АФС) ($n=79$) с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска ($n=33$) по сравнению с пациентами с профилем АФЛА низкого тромбогенного риска ($n=46$) выявлены более частые эпизоды венозных тромбозов в анамнезе: $48,5\%$ ($n=16$) и $17,4\%$ ($n=8$) соответственно ($\chi^2=8,78$; $p=0,003$), большая частота случаев некритериальных клинических проявлений АФС на начало исследования – $60,6\%$ ($n=20$) и $23,9\%$ ($n=11$) соответственно ($\chi^2=10,85$; $p=0,001$). При детальном анализе клинических проявлений доля лиц с поражениями кожи была значимо выше среди пациентов с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска – $45,5\%$ ($n=15$) и $17,4\%$ ($n=8$) соответственно ($\chi^2=7,33$; $p=0,007$). В частности, удельный вес пациентов с псевдоваскулитными поражениями был выше при наличии профиля АФЛА высокого тромбогенного риска по сравнению с профилем низкого тромбогенного риска – $12,1\%$ ($n=4$) и $0,0\%$ ($n=0$) соответственно ($F=0,07$; $p=0,027$). Тромбозы вен нижних конечностей выявлялись значимо чаще у пациентов с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска по сравнению с пациентами с профилем низкого

тромбогенного риска – 45,5% (n=15) и 15,2% (n=7) соответственно ($\chi^2=8,74$; $p=0,003$). У пациентов с первичным АФС вероятность развития венозных тромбозов в 4,5 раза и некротических клинических проявлений в 4,9 раза выше среди лиц с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска по сравнению с пациентами с профилем АФЛА низкого тромбогенного риска: ОШ=4,47 (95% ДИ 1,61-12,44) и ОШ=4,90 (95% ДИ 1,85-12,95) соответственно. В частности, одновременное выявление двух и более АФЛА значительно повышает вероятность возникновения поражений кожи – ОШ=3,96 (95% ДИ 1,42-11,03), тромбозов вен нижних конечностей – ОШ=4,64 (95% ДИ 1,61-13,36).

Уровень D-димеров в периферической крови был сопоставим у пациентов с первичным АФС (n=79) и с верифицированным АФС, ассоциированным с СКВ (n=25) – 622,0 (440,0-860,0) нг/мл и 765,4 (596,0-1026,9) нг/мл соответственно (U=218,5; $p=0,132$). Повышенное содержание D-димеров (более 1000 нг/мл) в группе верифицированного АФС выявлено в 12,5% случаев (n=13). Отсутствовали значимые различия между пациентами с уровнем D-димеров в пределах и выше допустимых значений по некротическим клиническим проявлениям АФС в целом ($p>0,05$), в том числе по поражениям кожи ($p>0,05$), по наличию АФЛА в крови и их профилю ($p>0,05$). У пациентов с АФС вне ситуации острого тромбоза некротические клинические проявления заболевания и наличие АФЛА в периферической крови не оказывали влияние на содержание D-димеров (таблица 1).

Таблица 1. – Зависимость уровня D-димеров от наличия некротических клинических проявлений и АФЛА в группе верифицированного АФС

Признак	Статистическая значимость
1. Некротические клинические проявления в целом: поражение кожи	F=0,96; $p=0,332$ F=0,56; $p=0,455$
2. Анти-КЛ класса IgG	F=0,64; $p=0,426$
3. Анти-КЛ класса IgM	F=1,31; $p=0,256$
4. Анти- β 2-ГП I класса IgG	F=0,13; $p=0,725$
5. Анти- β 2-ГП I класса IgM	F=2,03; $p=0,159$
6. Волчаночный антикоагулянт	F=0,49; $p=0,485$
7. Одновременное наличие двух и более видов АФЛА	F=1,57; $p=0,214$

Клинико-иммунологические особенности пациентов с вероятным антифосфолипидным синдромом

У пациентов с вероятным АФС (n=66) чаще выявлялась биологическая ложноположительная реакция Вассермана (БЛПРВ) по сравнению с пациентами с верифицированным АФС (n=104): 18,2% (n=12) и 7,7% (n=8) соответственно ($\chi^2=4,28$, $p=0,039$), ОШ=2,67 (95% ДИ 1,03-6,93). Наличие поражений кожи, наоборот, было более характерно для пациентов с верифицированным АФС и встречалось реже при вероятном АФС: 32,7% (n=34) и 16,7% (n=11)

соответственно ($\chi^2=5,33$; $p=0,021$), ОШ=0,41 (95% ДИ 0,19-0,89). Пациенты с вероятным АФС (n=66) и верифицированным АФС (n=104) в целом, а также в случае ассоциации с СКВ (n=22 и n=25 соответственно) и без СКВ (n=44 и n=79 соответственно) были сопоставимы по удельному весу лиц с наличием ВА ($p>0,05$), антител к кардиолипину классов IgG и IgM ($p>0,05$) и $\beta 2$ -гликопротеину I классов IgG и IgM ($p>0,05$).

Пациенты с вероятным АФС без сопутствующей СКВ с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска (n=22) характеризовались меньшим удельным весом лиц с поражением кожи, с наличием ВА, антител к кардиолипину класса IgG и $\beta 2$ -гликопротеину I класса IgG по сравнению с пациентами с первичным АФС с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска (n=33) (таблица 2).

Таблица 2. – Распределение пациентов с одновременным наличием двух и более видов АФЛА по клинико-лабораторным проявлениям АФС в подгруппах вероятного АФС без СКВ и первичного АФС, % (абс.)

Признак	Вероятный АФС без СКВ, n=22	Верифицированный АФС без СКВ, n=33	Статистическая значимость различий
1. Некритериальные клинические проявления АФС на начало исследования в целом:	77,3 (17)	60,6 (20)	$\chi^2=1,67$; $p=0,197$
поражение кожи	11,8 (2)	75,0 (15)	F=0,15; p=0,007
2. Волчаночный антикоагулянт	54,5 (12)	84,9 (28)	$\chi^2=6,11$; p=0,013
3. Анти-КЛ класса IgG	45,5 (10)	75,8 (25)	$\chi^2=5,24$; p=0,022
4. Анти-КЛ класса IgM	81,8 (18)	66,7 (22)	F=0,03; p=0,354
5. Анти- $\beta 2$ -ГП I класса IgG	36,4 (8)	81,8 (27)	$\chi^2=11,79$; p=0,001
6. Анти- $\beta 2$ -ГП I класса IgM	63,6 (14)	63,6 (21)	$\chi^2=0,00$; p=1,000

Среди пациентов с вероятным АФС без сопутствующей СКВ с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска (n=22) по сравнению с пациентами с профилем АФЛА низкого тромбогенного риска (n=22) установлен больший удельный вес лиц с наличием некритериальных клинических проявлений АФС на начало исследования – 77,3% (n=17) и 22,7% (n=5) соответственно ($\chi^2=13,09$; $p=0,001$), наличием БЛПРВ в анамнезе – 36,4% (n=8) и 4,5% (n=1) соответственно (F=0,16; $p=0,021$).

Пациенты с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска с вероятным АФС с сопутствующей СКВ (n=15) и верифицированным АФС с сопутствующей СКВ (n=17) были сравнимы по некритериальным клиническим проявлениям ($p>0,05$) и иммунологическим маркерам АФС ($p>0,05$).

Содержание витамина D у пациентов с антифосфолипидным синдромом и его взаимосвязь с профилем антифосфолипидных антител в периферической крови

Пациенты с верифицированным АФС с наличием и без сопутствующей СКВ, а также практически здоровые лица не отличались по частоте выявления достаточного уровня общего витамина D ($25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл) в периферической крови), его недостаточности ($25(\text{OH})\text{D} - 20,0-29,9$ нг/мл) и дефицита ($25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) ($\chi^2=7,01$; $p=0,135$) (рисунок 2).

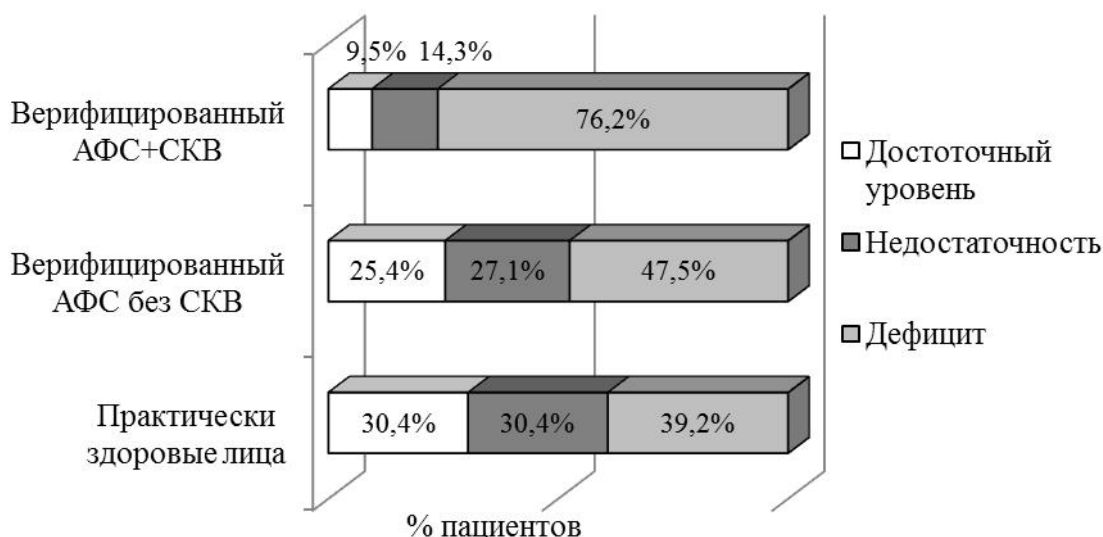


Рисунок 2. – Распределение пациентов с верифицированным АФС и практически здоровых лиц по обеспеченности витамином D

Среди пациентов с первичным АФС с уровнем витамина D $\geq 20,0$ нг/мл преобладали серологически моно-позитивные лица: 41,9% ($n=13$) ($\chi^2=5,12$; $p=0,024$), а с уровнем витамина D $< 20,0$ нг/мл – три-позитивные лица: 42,9% ($n=12$) ($\chi^2=3,92$; $p=0,048$). В подгруппе первичного АФС среди пациентов с уровнем общего витамина D в крови $< 20,0$ нг/мл по сравнению с пациентами с уровнем общего витамина D $\geq 20,0$ нг/мл был выше удельный вес лиц с наличием анти-КЛ антител класса IgM – 50,0% ($n=14$) и 22,6% ($n=7$) соответственно ($\chi^2=4,28$; $p=0,028$), с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска – 60,7% ($n=17$) и 32,3% ($n=10$) соответственно ($\chi^2=4,80$; $p=0,029$). Установлено, что у пациентов с первичным АФС дефицит общего витамина D более чем в 3 раза повышает вероятность наличия профиля АФЛА высокого тромбогенного риска – ОШ=3,25 (95% ДИ 1,12-9,45).

На уровень общего витамина D в периферической крови при первичном АФС оказывали влияние профиль АФЛА и наличие анти- $\beta 2$ -ГП I антител класса IgG ($F=4,348$; $p=0,042$ и $F=4,032$; $p=0,049$ соответственно), при верифицированном АФС, ассоциированном с СКВ – период забора крови для

определения 25(OH)D ($F=5,41$; $p=0,031$). У практически здоровых лиц период забора крови не влиял на содержание 25(OH)D ($F=0,38$; $p=0,546$).

Наиболее низкий уровень 25(OH)D в крови был выявлен при верифицированном АФС, ассоциированном с СКВ ($H=10,78$; $p=0,005$) по сравнению с первичным АФС ($z=2,86$; $p=0,013$) и с практически здоровыми лицами ($z=3,04$; $p=0,007$) при сравнении среднегодовых показателей: 15,04 (12,30-17,18) нг/мл, 20,82 (15,41-29,96) нг/мл и 21,00 (15,70-37,10) нг/мл соответственно (рисунок 3), а также при сравнении в месяцы наибольшего количества солнечных дней на территории Республики Беларусь (с марта по сентябрь).

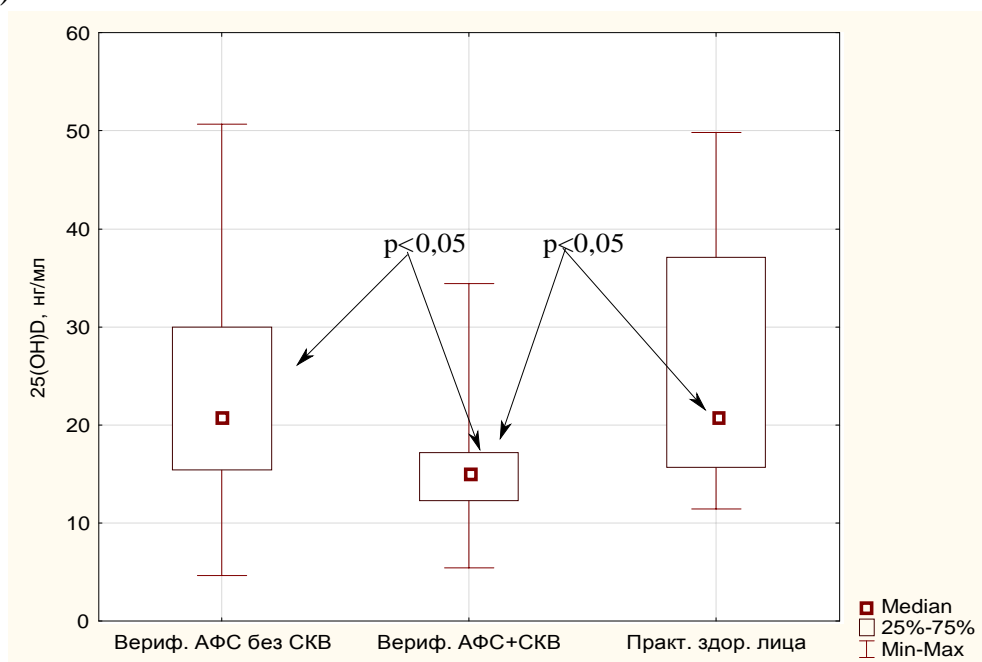


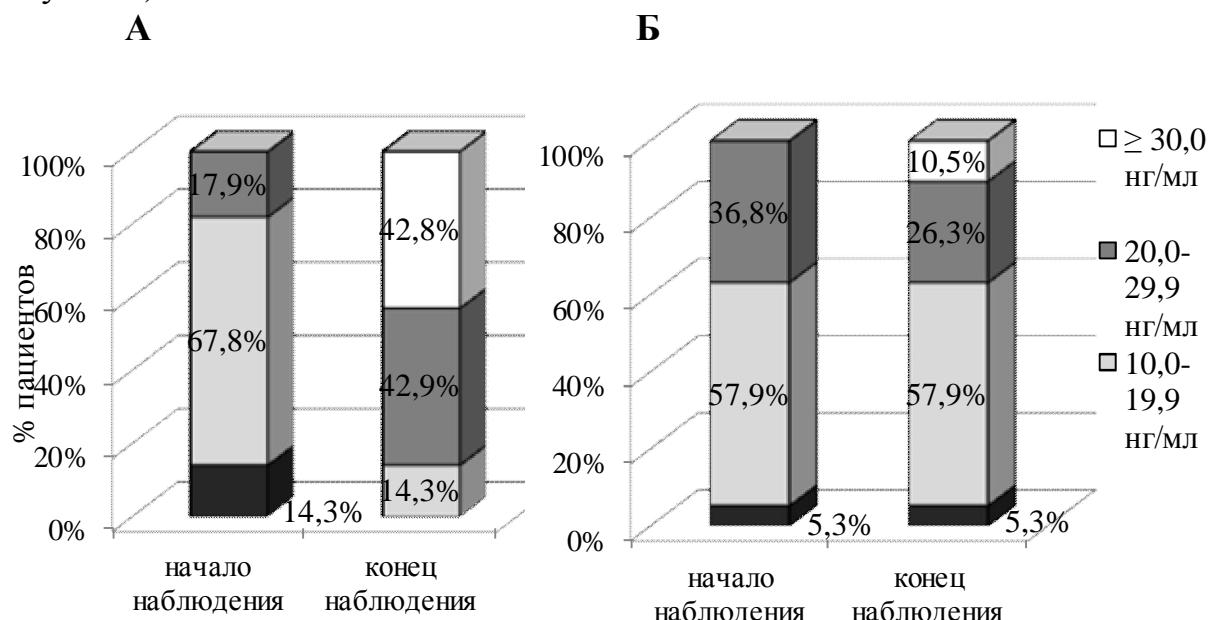
Рисунок 3. – Средний уровень общего витамина D в периферической крови у пациентов с верифицированным АФС или без СКВ и практически здоровых лиц

Влияние применения холекальциферола на клиничко-лабораторные показатели пациентов с антифосфолипидным синдромом

Исходно содержание 25(OH)D в периферической крови пациентов с гиповитаминозом D в группах исследования (дополнительный прием холекальциферола) и сравнения (без холекальциферола) значимо не отличалось: 15,00 (12,30-17,88) нг/мл и 17,08 (15,48-21,77) нг/мл соответственно ($U=180,0$; $p=0,064$).

К концу периода наблюдения в группе исследования с дополнительным назначением холекальциферола установлено повышение уровня 25(OH)D в крови до 28,90 (23,38-35,79) нг/мл ($T=6,00$; $p=0,001$) и увеличение доли лиц с содержанием 25(OH)D ≥ 20 нг/мл с 17,9% ($n=5$) до 85,7% ($n=24$) ($\chi^2_{McN}=15,43$; $p=0,001$). В группе сравнения без дополнительного приема холекальциферола динамики по наличию недостаточности и дефицита общего витамина D

установлено не было. В целом, по окончании периода наблюдения у пациентов группы исследования уровень общего витамина D в периферической крови увеличился в 96,4% случаев (n=27): в 42,8% случаев (n=12) он достиг рекомендуемых значений, в 53,6% случаев (n=15) отмечено его повышение. У пациентов группы сравнения содержание общего витамина D значимо не отличалось от исходного – 18,60 (16,80-22,31) нг/мл (T=60,00; p=0,159) (рисунок 4).



А – группа исследования, Б – группа сравнения

Рисунок 4. – Распределение пациентов по обеспеченности витамином D в начале и конце периода наблюдения

Удельный вес лиц с некритерияльными клиническими проявлениями АФС и с наличием ВА значимо не изменялся к концу периода наблюдения в группе исследования ($p > 0,05$) и в группе сравнения ($p > 0,05$). В группе исследования установлены более низкие уровни АФЛА в периферической крови и значимое снижение содержания анти- $\beta 2$ -ГП I антител класса IgG к концу периода наблюдения (таблица 3). В группе сравнения к концу периода наблюдения значимого изменения содержания АФЛА не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3. – Содержание антифосфолипидных антител у пациентов группы исследования в начале и по окончании периода наблюдения, Me (Q₁-Q₃)

Признак	Антифосфолипидные антитела, Ед/мл		Статистическая значимость различий
	Начало наблюдения	Конец наблюдения	
Анти-КЛ класс IgG	25,51 (6,26-80,38)	17,42 (4,64-49,71)	T=153,00; p=0,255
Анти-КЛ класс IgM	18,30 (7,04-97,86)	6,31 (4,80-32,14)	T=141,00; p=0,158
Анти- $\beta 2$ -ГП I класс IgG	25,47 (12,03-115,11)	19,57 (8,71-54,75)	T=97,00; p=0,016
Анти- $\beta 2$ -ГП I класс IgM	37,66 (17,06-109,88)	29,62 (12,31-128,50)	T=120,00; p=0,159

На основании полученных результатов предложен способ коррекции гиповитаминоза D как фактора тромбогенного риска при АФС (рисунок 5).



Рисунок 5. – Схема коррекции гиповитаминоза D как фактора тромбогенного риска у пациентов с АФС

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом одновременное наличие двух и более видов антифосфолипидных антител (профиль антифосфолипидных антител высокого тромбогенного риска – серологическая ди- и три-позитивность) значимо повышало вероятность развития некротериальных клинических проявлений заболевания – ОШ=4,90 (95% ДИ 1,85-12,95); $\chi^2=10,85$; $p=0,001$, венозных тромбозов – ОШ=4,47 (95% ДИ 1,61-12,44); $\chi^2=8,78$; $p=0,003$. Вне ситуации острого тромбоза уровень D-димеров в крови не имел значимой взаимосвязи с некротериальными клиническими проявлениями заболевания ($p>0,05$), в том числе с поражениями кожи ($p>0,05$), с наличием антифосфолипидных антител в крови ($p>0,05$) и их профилем ($p>0,05$) [4, 6, 8, 10, 11, 14, 15, 17].

2. При вероятном антифосфолипидном синдроме значимо более часто выявлялась биологическая ложноположительная реакция Вассермана –

ОШ=2,67 (95% ДИ 1,03-6,93); $\chi^2=4,28$; $p=0,039$, значимо реже выявлялись поражения кожи – ОШ=0,41 (95% ДИ 0,19-0,89); $\chi^2=5,33$; $p=0,021$ – в отличие от верифицированного антифосфолипидного синдрома. Пациенты с вероятным антифосфолипидным синдромом без сопутствующей системной красной волчанки с профилем антифосфолипидных антител высокого тромбогенного риска характеризовались более частым наличием некритериальных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома ($\chi^2=13,09$; $p=0,001$) и биологической ложноположительной реакции Вассермана ($F=0,16$; $p=0,021$) по сравнению с пациентами с профилем антифосфолипидных антител низкого тромбогенного риска [5, 6].

3. При вероятном антифосфолипидном синдроме без сопутствующей системной красной волчанки у пациентов с профилем антифосфолипидных антител высокого тромбогенного риска реже наблюдались поражения кожи ($F=0,15$; $p=0,007$), выявлялся волчаночный антикоагулянт ($\chi^2=6,11$; $p=0,013$), антитела к кардиолипину класса IgG ($\chi^2=5,24$; $p=0,022$) и $\beta 2$ -гликопротеину I класса IgG ($\chi^2=11,79$; $p=0,001$) в сравнении с пациентами с верифицированным антифосфолипидным синдромом без сопутствующей системной красной волчанки с профилем антифосфолипидных антител высокого тромбогенного риска [5, 6].

4. При первичном антифосфолипидном синдроме среди пациентов с уровнем общего витамина D < 20,0 нг/мл в крови преобладали серологически три-позитивные лица ($\chi^2=3,92$; $p=0,048$), а с уровнем общего витамина D $\geq 20,0$ нг/мл – моно-позитивные ($\chi^2=5,12$; $p=0,024$). Содержание общего витамина D в крови < 20,0 нг/мл значимо повышало вероятность наличия серологической ди- и три-позитивности: ОШ=3,25 (95% ДИ 1,12-9,45); $\chi^2=4,80$; $p=0,029$) в сравнении с пациентами с уровнем общего витамина D $\geq 20,0$ нг/мл. При первичном антифосфолипидном синдроме установлена взаимосвязь уровня общего витамина D с профилем антифосфолипидных антител ($F=4,348$; $p=0,042$) и с наличием антител к $\beta 2$ -гликопротеину I класса IgG ($F=4,032$; $p=0,049$) [3, 6, 9].

5. Уровень общего витамина D был наиболее низок (< 15,04 нг/мл) у пациентов с верифицированным антифосфолипидным синдромом в сочетании с системной красной волчанкой по сравнению с верифицированным антифосфолипидным синдромом без сопутствующей системной красной волчанки ($H=10,78$; $p=0,005$; $z=2,86$; $p=0,013$) и с практически здоровыми лицами ($H=10,78$; $p=0,005$; $z=3,04$; $p=0,007$) при оценке его среднегодовых значений и в период наибольшей солнечной активности на территории Республики Беларусь (с марта по сентябрь) [3, 6].

6. Назначение холекальциферола в дозе 500-1500 МЕ/сутки в течение 4,0 (3,0-6,5) месяцев дополнительно к общепринятому лечению пациентам

с верифицированным и вероятным антифосфолипидным синдромом при исходном гиповитаминозе D приводило к повышению уровня общего витамина D в периферической крови ($T=6,00$; $p=0,001$) и увеличению доли лиц с содержанием $25(OH)D \geq 20$ нг/мл ($\chi^2_{McN}=15,43$; $p=0,001$). После лечения холекальциферолом у пациентов наблюдалось снижение содержания антифосфолипидных антител в периферической крови: значимое уменьшение уровня антител к β_2 -гликопротеину I класса IgG (до допустимых значений в соответствии с установленными границами диагностического набора) ($T=97,00$; $p=0,016$), динамика по снижению средних уровней антител к кардиолипину класса IgG: до лечения – 25,51 (6,26-80,38) Ед/мл; после лечения – 17,42 (4,64-49,71) Ед/мл; к кардиолипину класса IgM – 18,30 (7,04-97,86) Ед/мл и 6,31 (4,80-32,14) Ед/мл соответственно, антител к β_2 -гликопротеину I класса IgM – 37,66 (17,06-109,88) Ед/мл и 29,62 (12,31-128,50) Ед/мл соответственно [6, 7, 13, 18].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. У пациентов с установленным диагнозом антифосфолипидного синдрома вне ситуации острого тромбоза содержание D-димеров в крови не отражает течение заболевания и профиль антител, а целесообразность исследования уровня D-димеров определяется наличием у таких пациентов сопутствующих факторов тромбогенного риска.

2. Пациентов с одновременным наличием двух и более видов антифосфолипидных антител в крови и гиповитаминозом D следует отнести к лицам с более высокой вероятностью развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома.

3. Дополнительный прием холекальциферола патогенетически обоснован и рекомендован к включению в комплексное лечение пациентов с верифицированным и вероятным антифосфолипидным синдромом с исходным гиповитаминозом D: при уровне общего витамина D 20,0-29,9 нг/мл в дозе 500 МЕ/сутки, при уровне 19,0-20,0 нг/мл – 1000 МЕ/сутки, при уровне $\leq 18,9$ нг/мл – 1500 МЕ/сутки для коррекции содержания общего витамина D и снижения уровня антифосфолипидных антител в крови [19].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Статьи в научных журналах**

1. Сорока, Н. Ф. Диагностика антифосфолипидного синдрома / Н. Ф. Сорока, Т. М. Талако // *Здравоохранение*. – 2017. – № 8. – С. 65–73.
2. Сорока, Н. Ф. Лечение пациентов с антифосфолипидным синдромом / Н. Ф. Сорока, Т. М. Талако // *Здравоохранение*. – 2017. – № 9. – С. 15–23.
3. Талако, Т. М. Витамин D у пациентов с антифосфолипидным синдромом / Т. М. Талако // *Рецепт*. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 363–376.
4. Талако, Т. М. Клинические проявления у пациентов с антифосфолипидным синдромом в зависимости от вида выявляемых антител / Т. М. Талако, Н. Ф. Сорока // *Мед. журн.* – 2017. – № 1. – С. 123–129.
5. Талако, Т. М. Клинико-лабораторные особенности пациентов с вероятным антифосфолипидным синдромом / Т. М. Талако, Н. Ф. Сорока // *Мед. новости*. – 2017. – № 10. – С. 57–61.
6. Талако, Т. М. Клинико-иммунологические особенности и коррекция дефицита витамина D у пациентов с антифосфолипидным синдромом / Т. М. Талако // *Военная медицина*. – 2018. – № 2. – С. 77–84.
7. Талако, Т. М. Коррекция дефицита витамина D у пациентов с вероятным и верифицированным антифосфолипидным синдромом / Т. М. Талако, Н. Ф. Сорока // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та*. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 59–67.

Материалы съездов, конференций

8. Талако, Т. М. Иммунологические особенности пациентов с антифосфолипидным синдромом с тромбозами / Т. М. Талако // *Актуальные проблемы современной медицины : материалы V Междунар. науч.-практ. конгр. студентов и молодых ученых, Киев, 23–25 окт. 2013 г.* – [Опубл. в журн.] *Укр. науч.-мед. молодеж. журн.* – 2013. – № 4. – С. 135.
9. Талако, Т. М. Влияние витамина D на профиль антифосфолипидных антител у пациентов с антифосфолипидным синдромом / Т. М. Талако // *Современные перспективы развития науки : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Киев, 15–16 сент. 2017 г.* / *Междунар. центр науч. исслед.* – Киев, 2017. – С. 35–37.
10. Талако, Т. М. Влияние профиля антифосфолипидных антител на клинические проявления у пациентов с антифосфолипидным синдромом [Электронный ресурс] / Т. М. Талако // *Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 2–3 нояб. 2017 г.* / *М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гомел.*

гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2018. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

11. Талако, Т. М. Профиль антифосфолипидных антител и содержание D-димеров у пациентов с антифосфолипидным синдромом / Т. М. Талако // Научный форум: медицина, биология и химия : сб. ст. по материалам XII междунар. науч.-практ. конф., Москва, апр. 2018 г. / редкол.: Н. А. Лебедева [и др.]. – № 4. – М., 2018. – С. 51–60.

Тезисы докладов

12. Soroka, N. Regulatory T cells in peripheral blood of patients with antiphospholipid syndrome / N. Soroka, T. Talako, V. Smolnikova // Abstracts of Annual European congress of rheumatology, Paris, 11–14 June 2014. – [Publ.] Ann. of Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, suppl. 2. – P. 357–358.

13. Soroka, N. The effect of vitamin D supplementation on antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome / N. Soroka, T. Talako // Abstracts of Annual European congress of rheumatology, London, 8–11 June 2016. – [Publ.] Ann. of Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, suppl. 2. – P. 1048.

14. Талако, Т. М. Клинико-лабораторные особенности пациентов с антифосфолипидным синдромом с наличием ≥ 2 видов антифосфолипидных антител / Т. М. Талако, Н. Ф. Сорока // Терапевтические чтения: современные аспекты диагностики и лечения заболеваний внутренних органов : сб. тез. II Междунар. науч.-практ. конф., Ивано-Франковск-Яремче, 6–7 авг. 2016 г. / ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», ГО «Прикарпатское общество терапевтов». – Ивано-Франковск-Яремче, 2016. – С. 231–232.

15. Талако, Т. М. Кожные проявления у пациентов с антифосфолипидным синдромом / Т. М. Талако, Н. Ф. Сорока // Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания : тез. конф., Москва, 8–10 дек. 2016 г. / Рос. акад. наук [и др.]. – [Опубл. в журн.] Науч.-практ. ревматология. – 2016. – Т. 54, прил. 2. – С. 55–56.

16. Талако, Т. М. Дефицит факторов свертывания крови у пациентов с антифосфолипидным синдромом (описание клинического случая) / Т. М. Талако // VIII Съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь : тез. докл., Минск, 26–27 окт. 2017. – [Опубл. в журн.] Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 948–950.

17. Талако, Т. М. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома у пациентов с наличием только антител к $\beta 2$ -гликопротеину I / Т. М. Талако // Тезисы VII Съезда ревматологов, Москва, 24–28 апреля 2017 г. – [Опубл. в журн.] Науч.-практ. ревматология. – 2017. – Т. 55, № 2, прил. 1. – С. 124.

18. Талако, Т. М. Целесообразность определение содержания D-димеров у пациентов с антифосфолипидным синдромом / Т. М. Талако // Медицинская

наука: новые возможности : тез. XIII науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, Душанбе, 27 апр. 2018 г. – Душанбе, 2018. – С. 93.

Патент Республики Беларусь

19. Способ снижения уровня иммуноглобулинов класса G к β 2-гликопротеину I у пациентов с антифосфолипидным синдромом : пат. ВУ 21345 / Н. Ф. Сорока, Т. М. Талако. – Оpubл. 30.10.17.

Талака Таццяна Міхайлаўна
Антыфосфаліпідны сіндром: клініка-імуналагічная характарыстыка,
фактары трамбагеннай рызыкі

Ключавыя словы: антыфосфаліпідны сіндром (АФС), антыфосфаліпідныя антыцелы (АФЛА), профіль антыцел, антыцелы да β 2-глікапратэіна I, вітамін D, лячэнне.

Мэта даследавання: на аснове вывучэння клінічных праяў і імуналагічных маркераў пры антыфосфаліпідным сіндроме выявіць даданыя фактары трамбагеннай рызыкі і распрацаваць падыходы да іх карэкцыі.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна. У пацыентаў з першасным АФС устаноўлена павышэнне верагоднасці развіцця вязозных трамбозаў і некрытэрыяльных клінічных праяў захворвання ў выпадку адначасовай наяўнасці двух і больш відаў АФЛА ў перыферычнай крыві. Пры верыфікаваным АФС па-за сітуацыяй вострага трамбозу паказана адсутнасць узаемасувязі ўзроўню D-дымераў у крыві з некрытэрыяльнымі клінічнымі праявамі і імуналагічнымі маркерамі захворвання. У пацыентаў з верагодным АФС у адрозненне ад пацыентаў з верыфікаваным АФС выяўлена найбольш частая наяўнасць біялагічнай ілжывастаноўчай рэакцыі Васэрмана і больш рэдкае – паражэння скуры. Устаноўлена ўзаемасувязь некрытэрыяльных клінічных праяў АФС з колькасцю відаў АФЛА (профілем АФЛА) пры верагодным АФС. У пацыентаў з першасным АФС паказана павышэнне верагоднасці адначасовай наяўнасці двух і больш відаў АФЛА ў выпадку дэфіцыту вітаміну D. Даказана мэтазгоднасць дадатковага прызначэння холекальцыферолу для карэкцыі дэфіцыту вітаміну D і зніжэння ўзроўню АФЛА пацыентам з АФС з зыходным гіпавітамінозам D. Распрацаваны спосаб зніжэння ўзроўню антыцел да β 2-глікапратэіна I класа IgG у пацыентаў з АФС.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць ва ўстановах аховы здароўя, якія аказваюць дапамогу пацыентам з АФС; ва ўстановах адукацыі, якія забяспечваюць атрыманне вышэйшай медыцынскай адукацыі.

Галіна прымянення: рэўматалогія, гематалогія, унутраныя хваробы.

РЕЗЮМЕ**Талако Татьяна Михайловна****Антифосфолипидный синдром: клинико-иммунологическая характеристика, факторы тромбогенного риска**

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром (АФС), антифосфолипидные антитела (АФЛА), профиль антител, антитела к β 2-гликопротеину I, витамин D, лечение.

Цель исследования: на основе изучения клинических проявлений и иммунологических маркеров при антифосфолипидном синдроме выявить дополнительные факторы тромбогенного риска и разработать подходы к их коррекции.

Методы исследования: клинические, лабораторные, статистические.

Результаты исследования и их новизна. У пациентов с первичным АФС установлено повышение вероятности развития венозных тромбозов и некритериальных клинических проявлений заболевания в случае одновременного наличия двух и более видов АФЛА в периферической крови. При верифицированном АФС вне ситуации острого тромбоза показано отсутствие взаимосвязи уровня D-димеров в крови с некритериальными клиническими проявлениями и иммунологическими маркерами заболевания. У пациентов с вероятным АФС в отличие от пациентов с верифицированным АФС выявлено более частое наличие биологической ложноположительной реакции Вассермана и более редкое – поражения кожи. Установлена взаимосвязь некритериальных клинических проявлений АФС с количеством видов АФЛА (профилем АФЛА) при вероятном АФС. У пациентов с первичным АФС показано повышение вероятности одновременного наличия двух и более видов АФЛА в случае дефицита витамина D. Доказана целесообразность дополнительного назначения холекальциферола для коррекции дефицита витамина D и снижения уровня АФЛА пациентам с АФС с исходным гиповитаминозом D. Разработан способ снижения содержания антител к β 2-гликопротеину I класса IgG у пациентов с АФС.

Рекомендации по использованию: полученные результаты рекомендуется использовать в учреждениях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с АФС, в учреждениях образования, обеспечивающих получение высшего медицинского образования.

Область применения: ревматология, гематология, внутренние болезни.

SUMMARY

Talako Tasiana Mikhailovna

**Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological characteristic,
thrombotic risk factors**

Key words: antiphospholipid syndrome (APS), antiphospholipid antibodies (APLA), antibodies profile, antibodies to β 2-glycoprotein I, vitamin D, treatment.

Aim of research: based on the study of clinical manifestations and immunological markers in antiphospholipid syndrome to reveal additional thrombotic risk factors and to develop approaches to their correction.

Methods of research: clinical, laboratory, statistic.

Results of research and their novelty. In patients with primary APS an increased risk of developing venous thrombosis and non-criterial clinical manifestations of the disease are established in case of simultaneous detection of two or more kinds of APLA in peripheral blood. The absence of an association between the level of D-dimers in the blood with non-criterial clinical manifestations and immunological markers of the disease was revealed in verified APS without acute thrombosis. More frequent presence of biological false-positive Wasserman reaction and less frequent presence of skin lesions were found in patients with probable APS in contrast to patients with verified APS. A correlation between the non-criterial clinical manifestations of APS and the number of APLA kinds (APLA profile) was revealed in patients with probable APS. An increased risk of simultaneous detection of two or more kinds of APLA in peripheral blood was registered in case of vitamin D deficiency in patients with primary APS. The advisability of vitamin D supplementation for correcting vitamin D deficiency and reducing the level of APLA in patients with APS with vitamin D hypovitaminosis D has been proved. A method of reducing the level of antibodies to β 2-glycoprotein I class IgG in patients with APS has been developed.

Recommendations for use: the results are recommended for use in healthcare institutions that provide assistance to patients with APS; in educational institutions that provide higher medical education.

Area of application: rheumatology, hematology, internal diseases.

Подписано в печать 21.09.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,31. Тираж 60 экз. Заказ 669.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.