

**С.В. Шевчук**  
**Ю.С. Сегеда**  
**І.П. Кувікова**

Науково-дослідний інститут  
 реабілітації інвалідів  
 (науково-навчально-  
 лікувальний комплекс)  
 Вінницького національного  
 медичного університету  
 ім. М.І. Пирогова

#### Ключові слова:

антифосфоліпідний синдром,  
 антифосфоліпідні антитіла,  
 поширеність, перебіг  
 захворювання, клінічні  
 та субклінічні прояви ураження  
 серцево-судинної системи.

# АНТИФОСФОЛІПІДНІ АНТИТІЛА ЯК ФАКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО- СУДИННИХ УРАЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ

Наведено дані щодо поширеності різних класів антифосфоліпідних антитіл (АФЛ-АТ) в українській популяції пацієнтів із первинним (ПАФС) та вторинним антифосфоліпідним синдромом (ВАФС), оцінено їх зв'язок із перебігом захворювання та ураженням серцево-судинної системи. Підвищений рівень антитіл до кардіоліпіну класу IgG та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 ( $\beta_2$ -ГП-1) відзначено відповідно у 73,5 та 85,3% хворих із ПАФС та у 68,7 і 83,3% хворих із ВАФС та у 6,8 і 9% — практично здорових осіб. Гіперпродукція АФЛ-АТ у пацієнтів із АФС слабо залежить від віку пацієнтів, не має зв'язку зі статтю і тривалістю захворювання, однак тісно асоціюється з тяжкістю органних уражень та активністю захворювання. Підвищення рівня антитіл до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -ГП-1 у осіб із ПАФС та ВАФС тісно пов'язане з ураженням серцево-судинної системи, водночас поєднання декількох класів антитіл не збільшує частоти клінічних та субклінічних проявів атеросклеротичного ураження судин і серця.

#### ВСТУП

В останні роки увагу дослідників привертає антифосфоліпідний синдром (АФС), пов'язаний із продукцією антифосфоліпідних антитіл (АФЛ-АТ) та інших молекул. Гіперпродукцію цих класів антитіл значною мірою пов'язують із генетичними чинниками, впливом інфекційних агентів, застосуванням лікарських засобів, сезонністю, підвищеною активністю запального процесу тощо (de Carvalho J.F. et al., 2011; Gharavi A.E. et al., 2001; Luong T.-H. et al., 2001). Водночас наявність АФЛ-АТ не завжди свідчить про наявність АФС, адже за даними літератури клінічні прояви захворювання розвиваються лише у 30% пацієнтів із вовчаковим антикоагулянтном і у 30–50% — із високими титрами антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) класу IgG (Galli M. et al., 2003; Neville C. et al., 2003). В європейській популяції хворих на АФС наявність будь-якого класу аКЛ-антитіл реєструють у 87,9% пацієнтів, причому аКЛ класу IgG — у 43,6%, класу IgM — 12,2%, поєднання IgG + IgM — у 32,1% випадків (Cervera R. et al., 2002). АФЛ-АТ у невеликих кількостях виявляють також і в певній частині (від 1 до 5%) здорових осіб без суттєвих розладів здоров'я. Високі рівні цих антитіл можуть привести до різноманітних патологічних станів (Hanly J.G., 2003). Істинна поширеність АФЛ-АТ в українській популяції пацієнтів із АФС не з'ясована, як і роль вікових і статевих детермінант, тривалості захворювання та активності запального процесу в їх формуванні.

Роль аКЛ як фактора ризику судинних уражень також є предметом інтенсивних досліджень (Sherer Y. et al., 2006). Вважається, що первинною мішенню для антитіл є фосфоліпідзв'язувальні білки (а не молекули фосфоліпідів самі по собі) і, зокрема, бета-2-глікопротеїн-1 ( $\beta_2$ -ГП-1) і протромбін. Взаємодія

антитіл із  $\beta_2$ -ГП-1 мембран ендотеліальних клітин викликає ураження ендотелію і запускає ланцюг подальших подій, які ведуть до ендотеліальної дисфункції та серцево-судинних ускладнень (Raschi E. et al., 2003). Цілий ряд дослідників вважають АФЛ-АТ незалежними факторами ризику серцево-судинних катастроф при ішемічній хворобі серця та артеріальній гіпертензії (Levine S.R. et al., 1992; Androniki Billi, 2000; George J. et al., 2000; Brey R.L., 2001; 2002). Водночас інші автори заперечують цю гіпотезу (Sletnes K.E. et al., 1992; Conellaro M. et al., 1993). Дані щодо ролі АФЛ-АТ у формуванні атеросклеротичних уражень у хворих на АФС також суперечливі (Reshetniak T.M. et al., 2008; Barrera A. et al., 2009; Bilora F. et al., 2009).

Виходячи із вищезазначеного мета роботи — вивчити поширеність різного класу АФЛ-АТ в українській популяції хворих на первинний (ПАФС) та вторинний (ВАФС) антифосфоліпідний синдром, оцінити вплив вікових і статевих чинників, активності захворювання на їх формування та дослідити зв'язок цих антитіл з ураженням серцево-судинної системи.

#### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження включало 131 хворого. Учасників розподілили на три групи: 34 (26,0%) пацієнтів із ПАФС, 48 (36,6%) — із ВАФС, на фоні системного червоного вовчака (СЧВ) (АФС + СЧВ) та 49 (37,4% — із СЧВ без АФС). Жінок було 131 (85,6%), чоловіків — 22 (14,4%). Вік пацієнтів коливався від 38,22 до 42,39 року і в середньому становив 39,74 року. Тривалість захворювання — 7,4 року. Контрольну групу становили 44 практично здорових особи. Групи були зіставні за віком і тривалістю захворювання.

Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 р. (Myakis S.

et al., 2006). СЧВ верифікували за допомогою діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів 1997 р. (Hochberg M.C., 1997).

Лабораторна оцінка АФЛ-АТ включала визначення аКЛ класу IgG та сумарних антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 ( $\alpha\beta_2$ -ГП-1). Вміст аКЛ-антитіл ізо типу IgG визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Trinity Biotech Captia», США — Ірландія.

У лунки планшетів, на стінках яких адсорбований антиген кардіоліпін, додавали по 100 мкл проб сироватки крові та відповідних контролів, які попередньо були розведені 1:20. Інкубували 30 хв при температурі 18–25 °С. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ензимного кон'югату та інкубували 30 хв при температурі 18–25 °С для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Потім лунки повторно відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл субстратного розчину, інкубували 15 хв при температурі 18–25 °С, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus (табл. 1).

Таблиця 1

Інтерпретація результатів у міжнародних одиницях GPL (IgG phospholipid units)

Результат	Антитіла ізо типу IgG до КЛ, GPL	Індекс
Негативний	<10	<0,9
Слабопозитивний	10–12	0,91–1,09
Сильнопозитивний	>12	>1,10

Вміст  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 класів IgA, IgG, IgM визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору фірми «ORGenTec GmbH», Німеччина. У лунки планшетів, на стінках яких адсорбований людський  $\beta_2$ -ГП-1, додавали по 100 мкл проб сироватки крові (попередньо розведених 1:100) та контролю. Інкубували 30 хв при кімнатній температурі. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ензимного кон'югату та інкубували 15 хв при кімнатній температурі для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Потім лунки знов відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл субстратного розчину, інкубували 15 хв при температурі 18–25 °С. Реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і через 5 хв фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus. Контроль: контроль величини виключення — 23 од/мл; позитивний — 23 од/мл, сильнопозитивний — 90 од/мл. Негативний результат — менше контролю величини виключення (<23 од/мл).

Проводили оцінку лабораторних показників активності запального процесу (швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП), фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ , інтерлейкіну (ІЛ)-1), а також оцінку тяжкості захворювання за індексом ушкодження та сумарним показником активності SLEDAI. Для вивчення клінічних та субклінічних проявів серцево-судинної патології всім учасникам дослідження проводили електрокардіограму (ЕКГ), ехокардіограму (ехоКГ), холтерівський моніторинг

ЕКГ. Ендотеліальну функцію оцінювали шляхом ехолокації високого розрізнення та доплерографії плечової артерії, за методикою D. Celermajer та співавторів (1992). Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали дилатацію плечової артерії >8% вихідного діаметру судини через 30 с після декомпресії.

Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) визначали під час її сканування у В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. Підвищення значення КІМ ЗСА від 0,9 до 1,2 мм розцінювалось як потовщення. Усім хворим проводили визначення площі атеросклеротичних бляшок (АБ), а також оцінювали ступінь атеросклеротичного ураження (АУ) судин (Wendelhag I. et al., 1993).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм Microsoft «Excel 7,0». Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Стюдента, при порівнянні частоти змін — критерій Фішера.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані дані щодо частоти виявлення аКЛ та  $\beta_2$ -ГП-1 у хворих на АФС та у здорових осіб наведено у табл. 2. Підвищення сироваткового рівня аКЛ класу IgG виявлено у 73,5% пацієнтів із ПАФС, 68,7% — із ВАФС та 20,4% — із СЧВ без АФС, причому сильнопозитивні результати мали місце у 52,9% осіб із ПАФС, 45,8% — із ВАФС і у 6,1% — із СЧВ без АФС. У групі практично здорових осіб позитивні та сильнопозитивні результати тестування на наявність аКЛ класу IgG виявляли у 4,5% обстежених.

Таблиця 2

Ранжирування аКЛ-антитіл класу IgG у практично здорових осіб та у пацієнтів із АФС, n (%)

Група обстежених	аКЛ-антитіл		
	відсутні	позитивні	сильнопозитивні
Здорові дорослі особи (n=44)	40 (91,0)	2 (4,5)	2 (4,5)
Хворі на СЧВ без АФС (n=49)	39 (79,6)	7 (14,3*)	3 (6,1)
Хворі на СЧВ + АФС (n=48)	15 (31,3*)	11 (22,9*)	22 (45,8*)
Хворі з ПАФС (n=34)	8 (26,5*)	8 (23,5*)	18 (52,9*)

У табл. 2 і 3: \*достовірна відмінність стосовно практично здорових осіб.

Сироватковий рівень  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 у хворих із ПАФС та ВАФС був також вищим, ніж у пацієнтів із СЧВ без АФС чи у осіб контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Підвищення концентрації  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 класу IgA, IgG, IgM виявлено у 85,3% хворих із ПАФС, у 83,3% — із ВАФС і лише 16,1 та 9% відповідно — у хворих на СЧВ без АФС та практично здорових осіб (табл. 3). Високі позитивні результати  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 встановлено у 55,8% хворих із ПАФС, 50% — із ВАФС і 3,2% — із СЧВ без АФС. Статистично значимих відмінностей у частоті виявлення різних класів АФЛ-АТ між групами хворих із ПАФС та ВАФС не виявлено. Частота виявлення позитивних і сильнопозитивних тестів на аКЛ-антитіла та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 у осіб контрольної групи становила 2,3–4,5%.

Оцінювали поширеність носійства аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 серед пацієнтів із АФС різного віку (табл. 4). Виявилось, що саме у групі пацієнтів із АФС молодого віку (<30 років) спостерігалася чітка тенденція до зростання частоти позитивних та сильнопозитивних тестів на аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1. Так, у хворих із ПАФС та ВАФС у молодшій віковій групі сильнопозитивні результати тестів на аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 виявлено у 66,7 та 80,0% відповідно, а в групах старшого віку — лише у 25 та 33,3% відповідно.

Таблиця 3

Ранжирування  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 класу IgG, IgA та IgM у практично здорових осіб та у пацієнтів із АФС, n (%)

Група обстежених	$\alpha\beta_2$ -ГП-1		
	відсутні	позитивні	сильнопозитивні
Здорові дорослі особи (n=44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)
Хворі на СЧВ без АФС (n=31)	26 (83,9)	4 (12,9)	1 (3,2)
Хворі на СЧВ + АФС (n=48)	8 (16,7*)	16 (33,3*)	24 (50,0*)
Хворі з ПАФС (n=34)	5 (14,7*)	10 (29,4*)	19 (55,8*)

Таблиця 4

Вікові відмінності у частоті виявлення аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 у хворих із ПАФС та ВАФС, n (%)

Показник	Вікові групи, років		
	<30	30–45	>45
<b>Хворі з ВАФС (n=48)</b>			
Число спостережень, n	6	24	18
аКЛ-антитіла	Відсутні	0	6 (25,0)
	Позитивні	1 (20,0)	7 (29,2)
	Сильнопозитивні	5 (80,0)	11 (45,8)*
$\alpha\beta_2$ -ГП-1	Відсутні	2 (33,3)	4 (16,6)
	Позитивні	2 (33,3)	9 (37,5)
	Сильнопозитивні	2 (33,3)	11 (45,9)
<b>Хворі з ПАФС (n=34)</b>			
Число спостережень, n	3	27	4
аКЛ-антитіла	Відсутні	0	7 (25,9)
	Позитивні	1 (33,3)	6 (23,0)
	Сильнопозитивні	2 (66,7)	14 (51,8)
$\alpha\beta_2$ -ГП-1	Відсутні	0	3 (11,1)
	Позитивні	1 (33,3)	8 (29,6)
	Сильнопозитивні	2 (66,7)	16 (59,3)

\*Достовірні відмінності стосовно наймолодшої вікової групи.

Нами оцінені можливі статеві відмінності у поширеності аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 серед хворих із АФС (табл. 5). Результати досліджень свідчать, що ні у хворих на ВАФС, ні в осіб із ПАФС немає вірогідних відмінностей в частоті позитивних чи сильнопозитивних результатів тестування на аКЛ чи  $\alpha\beta_2$ -ГП-1.

Тривалість захворювання суттєво не впливала на частоту виявлення аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 (табл. 6). Зокрема, частка пацієнтів із високими рівнями аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 у осіб зі значною тривалістю захворювання (>10 років) вірогідно не відрізняється від осіб із тривалістю захворювання <5 років.

Для того щоб дослідити, чи мають різні класи АФЛ-АТ самостійне значення, чи вони є наслідком дії активності запального процесу і тяжкості захворювання, ми оцінили зв'язок між різними класами АФЛ-АТ і специфічними для СЧВ показниками тяж-

кості захворювання (індекс ушкодження, сумарний показник активності SLEDAI) та лабораторними маркерами активності захворювання (ШОЕ, СРП, вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ ) для хворих із ВАФС та ПАФС.

Таблиця 5

Статеві відмінності у частоті виявлення аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 у хворих із ВАФС та ПАФС, n (%)

Показник	Розмірність	Чоловіки	Жінки
<b>Хворі з ВАФС (n=48)</b>			
Число спостережень, n		6	42
аКЛ-антитіла	Відсутні	2 (33,2)	13 (30,9)
	Позитивні	0	11 (26,2)*
	Сильнопозитивні	4 (66,8)	18 (42,9)
$\alpha\beta_2$ -ГП-1	Відсутні	2 (33,3)	6 (14,3)
	Позитивні	1 (16,7)	15 (35,7)
	Сильнопозитивні	3 (50,0)	21 (50,0)
<b>Хворі з ПАФС (n=34)</b>			
Число спостережень, n		11	23
аКЛ-антитіла	Відсутні	3 (27,3)	6 (26,0)
	Позитивні	3 (27,3)	5 (21,7)
	Сильнопозитивні	5 (45,4)	12 (52,3)
$\alpha\beta_2$ -ГП-1	Відсутні	1 (9,2)	4 (17,4)
	Позитивні	5 (45,4)	5 (21,7)
	Сильнопозитивні	5 (45,4)	14 (60,9)

\*Достовірні відмінності між чоловіками та жінками.

Таблиця 6

Дослідження взаємозв'язків аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 у пацієнтів із АФС із різною тривалістю захворювання

Показник	Розмірність	Тривалість захворювання, років		
		<5	5–10	>10
<b>Хворі з ВАФС (n=48)</b>				
Число спостережень, n		15	25	8
аКЛ-антитіла	Відсутні	2 (13,3)	11 (44,0)*	2 (25,0)
	Позитивні	5 (33,3)	4 (16,0)	2 (25,0)
	Сильнопозитивні	8 (53,4)	10 (40,0)	4 (50,0)
$\alpha\beta_2$ -ГП-1	Відсутні	2 (13,3)	3 (12,0)	3 (37,5)
	Позитивні	7 (46,7)	9 (36,0)	0*
	Сильнопозитивні	6 (40,0)	13 (52,0)	5 (62,5)
<b>Хворі з ПАФС (n=34)</b>				
Число спостережень, n		15	14	5
аКЛ-антитіла	Відсутні	2 (13,3)	5 (35,7)	2 (40,0)
	Позитивні	5 (33,3)	1 (7,1)*	2 (40,0)
	Сильнопозитивні	8 (53,4)	8 (57,2)	1 (20,0)
$\alpha\beta_2$ -ГП-1	Відсутні	3 (20,0)	2 (14,2)	0*
	Позитивні	3 (20,0)	6 (42,9)	1 (20,0)
	Сильнопозитивні	9 (60,0)	6 (42,9)	4 (80,0)

\*Достовірні відмінності стосовно осіб із найменшою тривалістю захворювання.

Встановлено (табл. 7), що у пацієнтів із ВАФС із сильнопозитивними результатами тесту на ці антитіла рееструвалася вища активність запального процесу (за індексом SLEDAI), більш тяжкі органи ураження та вищий рівень у сироватці крові маркерів запального процесу. Так, в осіб із сильнопозитивними  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 порівняно з відсутністю їх індекс ушкодження та активність за SLEDAI були вищими на 34 та 13% відповідно. Відповідно рівень ШОЕ та вміст СРП були вищими на 53 та 47%, а вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1, ФНП- $\alpha$  — на 20 та 53%. Кореляційний аналіз підтвердив наявність зв'язку між показниками активності запального процесу і тяжкістю захворювання



з рівнем аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1. Найтісніший кореляційний зв'язок встановлювався між лабораторними показниками активності запального процесу ( $r=0,58$ ,  $r=0,37$ ), і менш тісний — зі SLEDAI та індексом ушкодження.

Таблиця 7

**Зв'язок рівнів аКЛ-антитіл класу IgG та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 із тяжкістю перебігу захворювання та активністю запального процесу у осіб із ВАФС**

Показник	Розмірність за аКЛ-антитіл класу IgG			Кореляція
	відсутні (n=15)	позитивні (n=11)	сильно-позитивні (n=22)	
Індекс ушкодження, балів	6,93±0,43	6,91±0,61	7,77±0,42	0,05
SLEDAI, балів	18,07±1,76	18,82±1,90	24,0±1,47*	0,26
ШОЕ, мм/год	26,7±2,94	23,1±3,03	35,2±2,05*	0,39*
СРП, мг/л	6,33±0,67	5,91±0,90	8,38±0,52*	0,29*
ІЛ-1, нг/л	24,5±2,80	23,9±2,33	28,0±1,71	0,18
ФНП- $\alpha$ , нг/л	122,5±20,4	151,5±22,9	175,9±14,5*	0,30*

**Розподіл хворих залежно від рівнів  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 (результати тесту)**

Показник	Розподіл хворих залежно від рівнів $\alpha\beta_2$ -ГП-1 (результати тесту)			Кореляція
	відсутні (n=8)	позитивні (n=16)	сильно-позитивні (n=24)	
Індекс ушкодження, балів	6,25±0,56	6,25±0,27	8,38±0,38*	0,42*
SLEDAI, балів	21,0±3,36	16,8±1,35	23,8±1,27	0,37*
ШОЕ, мм/год	23,3±3,27	23,8±3,10	36,0±1,55*	0,58*
СРП, мг/л	6,10±1,18	5,02±0,38	8,97±0,42*	0,58*
ІЛ-1, нг/л	23,0±2,94	24,8±2,24	27,7±1,86	0,18
ФНП- $\alpha$ , нг/л	118,2±19,1	130,2±13,9	181,0±18,2*	0,35*

\*Достовірна відмінність стосовно осіб із відсутністю АФЛ-АТ; \*вірогідні коефіцієнти кореляції.

Більш детальне дослідження можливого зв'язку носійства аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 з активністю запального синдрому у хворих із ПАФС за допомогою лабораторних маркерів не виявило існування асоціативних залежностей (табл. 8). Так, ШОЕ та рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ ) у хворих із сильнопозитивними рівнями аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 практично не відрізнялися від таких у хворих з їх відсутністю. Лише рівень СРП виявляв доволі тісну асоціативну залежність із лабораторними маркерами АФС ( $r=0,36-0,43$ ).

Таблиця 8

**Зв'язок рівнів аКЛ-антитіл класу IgG та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 із лабораторними показниками активності запального процесу у хворих із ПАФС**

Показник	Розмірність за аКЛ-антитілами класу IgG			Кореляція
	відсутні (n=15)	позитивні (n=11)	сильно-позитивні (n=22)	
ШОЕ, мм/год	15,6±1,84	16,6±2,55	20,4±1,70	0,30
СРП, мг/л	4,74±0,59	5,69±0,59	6,71±0,46*	0,43*
ІЛ-1, нг/л	16,3±2,04	17,4±2,86	21,6±1,71	0,31
ФНП- $\alpha$ , нг/л	79,2±11,3	94,6±9,08	98,1±7,32	0,18

**Розподіл хворих залежно від рівнів  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 (результати тесту)**

Показник	Розподіл хворих залежно від рівнів $\alpha\beta_2$ -ГП-1 (результати тесту)			Кореляція
	відсутні (n=8)	позитивні (n=16)	сильно-позитивні (n=24)	
ШОЕ, мм/год	17,2±2,97	15,3±2,08	20,1±1,61	0,29
СРП, мг/л	3,88±0,77	6,02±0,70*	6,45±0,35*	0,36*
ІЛ-1, нг/л	18,4±4,29	18,7±2,84	19,6±1,37	0,30
ФНП- $\alpha$ , нг/л	75,2±19,0	78,3±9,17	104,1±5,29	0,22

\*Достовірна відмінність стосовно осіб із відсутністю АФЛ-АТ; \*вірогідні коефіцієнти кореляції.

Результат аналізу зв'язку різного класу АФЛ-АТ із частотою серцево-судинних уражень (табл. 9) свідчить, що серед хворих із позитивними та сильнопозитивними результатами тестування на наявність антитіл вірогідно частіше виявляли ураження серцево-судинної системи — артеріальні та венозні тромбози, інфаркт міокарда, судинний головний біль за типом мігрени та ураження клапанного апарату. Зокрема, у групі осіб із сильнопозитивними результатами  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 частка хворих із тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА), ураженням клапанного апарату та судинним головним болем за типом мігрени була від 2 до 2,6 раза більшою, ніж у хворих із відсутністю цього класу антитіл, а частка пацієнтів з інфарктом міокарда, інсультом та артеріальним тромбозом судин нижніх кінцівок — від 5 до 10 разів відповідно. Менш тісно  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 асоціювалася з транзиторною ішемічною атакою (ТІА) та артеріальною гіпертензією.

Залежність серцево-судинних уражень також чітко простежувалась і з рівнем аКЛ-антитіл. Найбільшою вона була з інсультом та інфарктом, а найменшою — з артеріальною гіпертензією та ТІА.

Таблиця 9

**Зв'язок клінічних проявів ураження серцево-судинної системи з рівнем  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 та аКЛ-антитіл класу IgG, n (%)**

Показник	Розподіл хворих залежно від рівня $\alpha\beta_2$ -ГП-1 (результати тесту)		
	відсутні (n=39)	позитивні (n=30)	сильно-позитивні (n=44)
Ураження серцево-судинної системи	20 (51,3)	20 (66,6)	39 (88,6)*
Артеріальна гіпертензія	16 (41,0)	12 (38,7)	31 (70,5)
ТІА	7 (18,0)	6 (20,0)	14 (31,8)
Інсульт	1 (2,6)	2 (6,7)	12 (27,3)*
Судинний головний біль за типом мігрени	6 (15,4)	8 (26,7)	18 (40,9)*
Інфаркт міокарда	1 (2,6)	1 (3,4)	6 (13,6)*
ТЕЛА	2 (5,2)	3 (10,0)	5 (11,4)
Артеріальний тромбоз судин нижніх кінцівок	1 (2,6)	2 (6,7)*	7 (15,9)*
Ураження клапанного апарату серця	5 (20,0)	9 (42,8)*	12 (40,0)*

**Розподіл хворих залежно від рівня аКЛ-антитіл класу IgG (результати тесту)**

Показник	Розподіл хворих залежно від рівня аКЛ-антитіл класу IgG (результати тесту)		
	відсутні (n=63)	позитивні (n=26)	сильно-позитивні (n=42)
Ураження серцево-судинної системи	29 (46,0)	16 (61,5)	36 (85,7)*
Артеріальна гіпертензія	25 (39,7)	14 (53,8)	27 (64,3)*
ТІА	11 (17,5)	5 (19,2)	13 (31,0)
Інсульт	2 (3,2)	2 (7,7)	12 (28,6)*
Судинний головний біль за типом мігрени	7 (11,1)	9 (34,6)	17 (40,5)*
Інфаркт міокарда	1 (1,6)	2 (7,7)	5 (11,9)*
ТЕЛА	2 (3,2)	2 (7,7)	6 (14,3)*
Артеріальний тромбоз судин нижніх кінцівок	2 (3,2)	2 (7,7)	6 (14,3)*
Ураження клапанного апарату серця	7 (18,4)	8 (44,4)*	11 (37,9)*

\*Достовірна відмінність стосовно хворих із АФС із низькими рівнями  $\alpha\beta_2$ -ГП-1. Обстеження ехоКГ проводилося 25 хворих із відсутністю  $\alpha\beta_2$ -ГП-1, 21 — з позитивними рівнями та 30 — з високими рівнями  $\alpha\beta_2$ -ГП-1, а також — 38 хворих із відсутністю АФЛ-АТ, 18 — із позитивним рівнем та 29 — із високим рівнем АФЛ-АТ.

Субклінічні прояви атеросклеротичного ураження судин, як і дисфункція ендотелію, також тісно асоціювались з антитільним навантаженням (табл. 10, 11). У хворих (див. табл. 9) із сильнопозитивними рівнями аКЛ-антитіл класу IgG частка осіб із потовщенням КІМ ЗСА (>0,90 мм) та зниженням ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВДПА) у відповідь на пробу з реактивною гіперемією (вазодилатація <8%) виявлялись в 1,5 та 1,42 раза частіше, ніж у пацієнтів із відсутністю цього класу антитіл. Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag та наявність АБ на ЗСА не виявляли тісної залежності з рівнем аКЛ класу IgG.

Таблиця 10

Зв'язок субклінічних проявів атеросклеротичного ураження судин із рівнем аКЛ-антитіл класу IgG, n (%)			
Показник	Розподіл хворих залежно від рівнів аКЛ-антитіл (класу IgG) (результати тесту)		
	відсутні (n=60)	позитивні (n=24)	сильно-позитивні (n=41)
а $\beta_2$ -ГП-1, ОД/мл	4,18±0,44	11,13±0,09*	17,18±0,66*
ЕЗВДПА, %	7,46±0,39	6,99±0,61	6,24±0,46*
Число осіб із ЕЗВДПА, <8,0%	25 (41,6)	11 (45,8)	24 (58,5)*
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,81±0,02	0,87±0,03	0,90±0,02*
Число осіб із КІМ ЗСА, >0,90 мм	20 (33,3)	10 (41,6)	21 (51,2)*
Число осіб з АБ	15 (25,0)	8 (33,3)	15 (36,6)
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, балів	0,33±0,10	0,48±0,15	0,57±0,14

\*Достовірна відмінність стосовно хворих із низькими рівнями аКЛ-антитіл класу IgG.

Подібні дані отримано при аналізі результатів визначення а $\beta_2$ -ГП-1 (див. табл. 11). Так, у групі хворих із сильнопозитивними результатами визначення а $\beta_2$ -ГП-1 зниження ЕЗВДПА і потовщення КІМ ЗСА виявляли у 54,5 та 56,8%, а в групі з відсутністю їх — у 44,7 та 28,9% відповідно. За наявністю АБ та ступенем атеросклеротичного ураження ЗСА таких відмінностей не виявлено.

Таблиця 11

Зв'язок субклінічних проявів атеросклеротичного ураження судин з рівнем а $\beta_2$ -ГП-1, n (%)			
Показник	Розподіл хворих залежно від рівнів а $\beta_2$ -ГП-1 (результати тесту)		
	відсутні (n=38)	позитивні (n=25)	сильно-позитивні (n=44)
а $\beta_2$ -ГП-1, ОД/мл	12,9±0,75	28,8±0,88*	110,6±2,42*
ЕЗВДПА, %	7,67±0,54	6,48±0,59	6,29±0,42*
Число осіб із ЕЗВДПА, <8,0%	17 (44,7)	13 (52,0)	24 (54,5)
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,80±0,02	0,85±0,03	0,91±0,02*
Число осіб із КІМ ЗСА, >0,90 мм	11 (28,9)	8 (32,0)	25 (56,8)*
Число осіб з АБ	10 (26,3)	7 (28,0)	18 (40,9)
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, балів	0,30±0,11	0,45±0,17	0,63±0,13

\*Достовірна відмінність стосовно хворих із низькими рівнями антитіл до а $\beta_2$ -ГП-1.

Нами також проаналізовано зв'язок клінічних та субклінічних проявів ураження серцево-судинної системи залежно від поєднання різних класів АФЛ-АТ (табл. 12). Для цього усіх хворих із позитивними результатами тестування на наявність АФЛ-АТ було

розподілено на три групи: 1-ша група (17 хворих) з ізольованим підвищенням аКЛ класу IgG, 2-га група (23 хворих) — з ізольованим підвищенням а $\beta_2$ -ГП-1 і 3-тя група (51 хворий) — із підвищенням обох типів АФЛ-АТ. Встановлено, що поєднання різних класів антитіл не впливало на частоту клінічних і субклінічних проявів ураження серцево-судинної системи.

Таблиця 12

Частота кардіоваскулярної патології у хворих із АФС залежно від типу АФЛ-АТ, n (%)

Показник	Ізольоване підвищення аКЛ класу IgG	Ізольоване підвищення $\beta_2$ -ГП-1	Підвищення обох типів аФЛ
	<b>Частота клінічних проявів серцево-судинної патології</b>		
Число спостережень, n	17	23	51
Ураження серцево-судинної системи	11 (64,7)	16 (69,6)	41 (80,4)
Артеріальна гіпертензія	11 (64,7)	13 (56,5)	30 (58,8)
ТІА	4 (23,5)	6 (26,1)	14 (27,5)
Інсульт	2 (11,8)	2 (8,7)	11 (21,5)
Судинний головний біль за типом мігрені	6 (35,3)	7 (30,4)	20 (39,2)
Інфаркт міокарда	2 (11,8)	2 (8,7)	6 (11,8)
ТЕЛА	3 (17,6)	2 (8,7)	5 (9,8)
Артеріальні тромбози судин нижніх кінцівок	2 (11,8)	3 (13,0)	5 (9,8)
Ураження клапанного апарату серця	4 (33,3)	6 (37,5%)	16 (45,7)
<b>Субклінічні прояви атеросклеротичного ураження судин</b>			
Число спостережень, n	17	21	48
ЕЗВДПА, %	6,37±0,74	7,10±0,67	6,89±0,44
Число осіб із ЕЗВДПА, <8,0%	10 (58,8)	9 (42,9)	23 (47,9)
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,87±0,04	0,84±0,05	0,89±0,02
Число осіб із КІМ ЗСА, >0,90 мм	8 (47,1)	9 (42,9)	22 (45,8)
Число осіб з АБ	7 (41,2)	7 (33,3)	17 (35,4)
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, балів	0,53±0,19	0,60±0,22	0,52±0,11

\*Достовірна відмінність стосовно хворих із АФС з низькими рівнями аКЛ-антитіл (класу IgG; ехоКГ обстеження проводилося 12 хворим з ізольованим підвищенням АФЛ-АТ, 16 – з ізольованим підвищенням а $\beta_2$ -ГП-1 та 35 – з поєднанням різних класів АТ.

Серед практично здорових осіб частка пацієнтів із позитивними чи сильнопозитивними результатами тестів на наявність аКЛ та а $\beta_2$ -ГП-1 становила відповідно 4,5–2,3%, а загальна частка осіб, які відповідали позитивністю хоча б на один із цих антитіл, становила 6,1 та 9%. Отримані нами дані є зіставними з результатами інших дослідників, які виявляли позитивні результати тестування на наявність аКЛ чи  $\beta_2$ -ГП-1 у 1–7% практично здорових осіб (Finazzi G., 2001) і навіть у 2–5% здорових дітей (Caporali R. et al., 1992).

У хворих на СЧВ без АФС порівняно з контрольною групою відбувалося накопичення осіб з позитивними результатами тестування на наявність цих антитіл. Так, загальна частка носіїв аКЛ чи  $\beta_2$ -ГП-1 серед хворих на СЧВ перевищувала таку серед здорових більше ніж у 2,3 раза — 20,4 та 16,1% відповідно. Серед пацієнтів із ПАФС та ВАФС позитивні та сильно-позитивні результати тестів на наявність аКЛ чи а $\beta_2$ -ГП-1 становили 73,5 та 85,3% і 68,7 та 83,3% випадків відповідно. Статистично значимих відмінностей у середніх значеннях та/чи частці хворих із позитивни-

ми результатами тесту на наявність аКЛ чи  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 між групами хворих із ПАФС та ВАФС не виявлено. Проведене дослідження є першою спробою оцінити поширеність носійства різних класів антитіл у практично здорових осіб та пацієнтів із різними видами АФС в українській популяції.

Дані літератури також свідчать про високу поширеність АФС-АТ у пацієнтів з АФС. Так, аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 виявляються у 68–72% хворих із ПАФС та практично кожного другого пацієнта з ВАФС у російській популяції хворих (Александрова Е.Н. и соавт., 2004). Серед пацієнтів із ПАФС та ВАФС аКЛ-антитіла класу IgG виявляються у 43% випадків, а  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 класу IgG — у 86% випадків (Detkova D. et al., 1999; Cervera R. et al., 2002; 2004). Дані літератури свідчать, що аФЛ відзначаються у всіх досліджуваних етно-географічних групах із деякими частотними, видовими і пов'язаними з ними клінічними варіаціями (Uthman I., Khamashta M., 2005).

Нами не виявлено суттєвої різниці в частоті виявлення аКЛ-антитіл та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 залежно від статі. Як серед жінок із ПАФС чи ВАФС, так і серед чоловіків із цими варіантами АФС, носії аФЛ-АТ відзначалися з приблизно однаковою частотою. Тривалість захворювання також не впливає на частоту виявлення  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 у пацієнтів з АФС. Водночас у пацієнтів з АФС мала місце тенденція до накопичення серед молодих пацієнтів (до 30 років) носіїв аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1. Таку тенденцію, на нашу думку, можна пояснити генетично зумовленою схильністю аФЛ-АТ до цього захворювання, а, можливо, невеликою кількістю пацієнтів саме в цій віковій групі. Деякі дані літератури також свідчать про збільшення носіїв аФЛ-АТ у дітей та юнаків порівняно з дорослими особами (Siemens H.J.G. et al., 2000; Lee T. et al., 2001).

Нами також оцінено зв'язок між наявністю аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 із тяжкістю перебігу захворювання та маркерами запального процесу у хворих із різними варіантами АФС. У пацієнтів із ВАФС носіїв цих антитіл, порівняно з хворими з їх відсутністю, реєструється більш тяжкий стан, оцінений за індексом ушкодження, більш висока активність запального процесу за сумарним показником активності захворювання та вірогідно вища концентрація в сироватці крові маркерів запального процесу — ШОЕ, СРП, вмісту прозапальних цитокінів. Додатковим підтвердженням цих взаємозв'язків було існування вірогідних кореляційних асоціацій між рівнями СРП, ШОЕ, ФНП- $\alpha$ , SLEDAI та індексу ушкодження з титром аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 ( $r=0,29-0,58$ ), що підтверджує дані (Бородин А.Г. и соавт., 2002; Кричевская О.А. и соавт., 2004; Farzaneh-Far A. et al., 2006). Водночас відомі й такі дані, які заперечують можливість його існування (Середавкина Н.В. и соавт., 2010).

Що стосується ПАФС, то тут отриманий зв'язок між рівнями аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 значно меншої сили. Лише вміст СРП мав тісну асоціацію з антитільним навантаженням ( $r=0,36-0,43$ ). Аналогічні дані отримані Р.Р. Ames та співавторами (2008). Гіперпродукцію маркерів запалення при АФС підтверджують також (Farzaneh-Far A. et al., 2006), які показали, що у хворих з АФС, а також у носіїв аФЛ-АТ рівень ФНП- $\alpha$  та

його розчинних рецепторів рФНП-Р1 та рФНП-Р2 є значно вищими, порівняно з концентрацією цих маркерів у здорових осіб. Заслужують на увагу й експериментальні дані J. Berman та співавторів, які свідчать, що введення щурам аКЛ класу IgG супроводжувалося пропорційним підвищенням рівнів ФНП- $\alpha$ , причому передчасна втрата плода виникала саме у ФНП- $\alpha$ -позитивних тварин, які отримали ін'єкцію аФЛ-АТ (Berman J. et al., 2005).

Незважаючи на існування цілого ряду експериментальних досліджень, що підтверджують наявність атеросклерозу в експериментальних тваринах з аФЛ-АТ, індукованих АФС, питання про наявність зв'язку цих антитіл з атеросклеротичним ураженням судин у людей залишається дискусійним (Nomura H. et al., 1998; Nowacki P et al., 1999). Так, деякі дослідження (Marai I. et al., 2001; Bilora F. et al., 2002; Farzaneh-Far A. et al., 2006; Reshetniak T.M. et al., 2008) цілком переконливо вказують на відсутність будь-яких асоціацій клінічних чи субклінічних проявів атеросклеротичного ураження судин з аФЛ-АТ. Інші, навпаки, підтримують теорію проатерогенної дії антитіл (Ames P.R.J. et al., 2002; Fischer K. et al., 2007). Показано, що у більшості пацієнтів із ПАФС виявляється потовщення інтими-медіа каротидних артерій і зменшення їх внутрішнього діаметра (Medina G. et al., 2003), а у 91% таких пацієнтів реєструється зниження мозкового кровоплину (Калашникова Л.А., 2005).

Нами встановлено наявність зв'язку між різного класу аФЛ-АТ із серцево-судинними ураженнями. Серед хворих із позитивними та сильнопозитивними рівнями аКЛ чи  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 вірогідно частіше (від 2 до 6,1 разів) відзначали інсульти та інфаркти, артеріальні тромбози судин нижніх кінцівок, судинний головний біль та ураження клапанного апарату серця. Так, у хворих із сильнопозитивними рівнями аКЛ-антитіл класу IgG артеріальний тромбоз судин нижніх кінцівок та ураження клапанного апарату виявлялися відповідно у 37,9 та 14,3% пацієнтів, а в групі хворих із відсутністю цього класу антитіл — у 18,4 та 3,2%. Простежувалася також певна залежність між наявністю аФЛ-АТ та субклінічними проявами атеросклеротичного ураження судин. Зокрема, лише зниження ЕЗВДПА та потовщення КІМ мали вірогідний зв'язок із рівнями аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1, тоді як наявність АБ і ступінь атеросклеротичного ураження ЗСА такої сили зв'язку не мали.

Наші дослідження показали, що поєднання різних класів антитіл не підвищувало частоти клінічних та субклінічних проявів ураження серцево-судинної системи порівняно з ізольованим підвищенням лише одного класу цих антитіл у хворих із АФС, що зіставне із даними L. Stojanovich та співавторів (2012).

Таким чином, висока частота виявлення аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 у хворих із АФС, тісний їх зв'язок із розвитком клінічних та субклінічних проявів атеросклеротичного ураження серця та судин, а також із перебігом захворювання (у разі ВАФС), слабкий із віком та відсутність зв'язку зі статтю і тривалістю захворювання вказують на те, що підвищення рівня аФЛ-АТ є самостійним метаболічним фактором ризику серцево-судинних уражень.



## ВИСНОВКИ

1. Підвищений рівень аКЛ класу IgG та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 класів IgA, IgG, IgM виявлено відповідно у 73,5 та 85,3% хворих із ПАФС та 68,7 і 83,3% хворих із ВАФС, причому сильнопозитивні результати мали місце у 52,9 і 53,8% осіб із ПАФС та 45,8 і 50% із ВАФС. Серед практично здорових осіб позитивні та сильнопозитивні результати тестування на наявність аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 виявлялись у 6,8–9% обстежених.

2. Гіперпродукція АФЛ-АТ у хворих із АФС слабко залежить від віку пацієнтів, немає зв'язку зі статтю і тривалістю захворювання, однак тісно асоціюється з тяжкістю органних уражень та активністю захворювання. У пацієнтів із ПАФС серед досліджуваних маркерів запального процесу лише рівень СРП мав тісні асоціативні взаємозв'язки із концентрацією аКЛ та  $\alpha\beta_2$ -ГП-1.

3. Підвищення рівня аКЛ та  $\beta_2$ -ГП-1 у хворих із ПАФС та ВАФС тісно пов'язане з ураженням серцево-судинної системи, однак поєднання декількох класів антитіл не збільшує частоту клінічних та субклінічних проявів ураження серцево-судинної системи у хворих із АФС.

4. Рівень  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 більшою мірою асоціюється з порушенням функції ендотелію та вираженістю атеросклеротичного ураження судин, і дещо меншою — з розвитком функціональної неповноцінності міокарда.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

**Александрова Е.Н., Новиков А.А., Новикова Д.С.** (2004) Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома, Науч.-практ. ревматология, 4: 47–52.

**Бородин А.Г., Баранов А.А., Клюквина Н.Г. и др.** (2002) Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа при системной красной волчанке. Тер. арх., 5: 32–35.

**Калашникова Л.А.** (2005) Первичный антифосфолипидный синдром и нарушения мозгового кровообращения. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 5(105): 11–16.

**Кричевская О.А., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др.** (2004) Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  у больных системной красной волчанкой. Клин. мед., 10: 51–55.

**Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Александрова Е.Н. и др.** (2010) Маркеры воспаления у больных с антифосфолипидным синдромом с кардиоваскулярной патологией. Науч.-практ. ревматология, 5: 32–36.

**Ames P.R.J., Margarita A., Delgado Alves J. et al.** (2002) Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. Lupus, 11: 208–214.

**Androniki Bili, Arthur J. Moss, Charles W. Francis et al.** (2000) Anticardiolipin Antibodies and Recurrent Coronary Events Circulation., 102: 1258–1263.

**Barrera A., Hernande, Claudia, Medina, Gabriela, Saavedra, Miguel, Jara, Luis Javier** (2009) Association of Anti-oxLDL/2 GP1 Immune Complex and Accelerated Atherosclerosis in Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome Arthritis & Rheumatism, Volume 60, October 2009 Abstract Supplement The ACR/ARHP. Ann. Scientific Meeting Philadelphia, October 16–21, 2009.

**Berman J., Girardi G., Salmon J.** (2005) TNF- $\alpha$  is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. J. Immunol., 174: 485–490.

**Bilora F., Boccolletti V., Zanon E.** (2002) Are antiphospholipid antibodies an independent risk factor for atherosclerosis? Clin. Appl. Thromb. Hemost., 8(2): 103–113.

**Bilora F., Sartori M.T., Zanon E. et al.** (2009) Flow-mediated arterial dilation in primary antiphospholipid syndrome. Angiology, 60(1): 104–107.

**Brey R.L., Abbott R.D., Curb J.D.** (2001) Beta2-glycoprotein-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. The Honolulu Heart Program Stroke, 32: 1701–1706.

**Brey R.L., Stallworth C.L., McGlasson D.L. et al.** (2002) Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. Stroke, 33: 2396–2401.

**Caporali R., Ravelli A., Ramenghi B. et al.** (1992) Antiphospholipid antibody associated thrombosis in juvenile chronic arthritis. Arch. Dis. Child., 67(11): 1384–1385.

**Celermajer D., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.** (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet, 340: 1111–1115.

**Cervera R., Asherson R., Acevedo M. et al.** (2004) Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. Ann. Rheum. Dis., 63(10): 1312–1317.

**Cervera R., Piette J.C., Font J. et al.** (2002) Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum., 46: 1019.

**Conellaro M., Cofrancesco E., Boscheni C.** (1993) Cardiolipin antibodies in survivors of myocardial infarction. Lancet, 342: 192.

**de Carvalho J.F.** (2011) Influence of gender on the clinical and laboratory spectra of patients with primary antiphospholipid syndrome. Rheumatol. Int., 31(5): 647–650.

**Detkova D., Gil-Aguado A., Lavilla P. et al.** (1999) Do antibodies to beta2-glycoprotein 1 contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? Lupus, 8: 430–438.

**Farzaneh-Far A., Roman M.J., Lockshin M.D. et al.** (2006) Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 54(12): 3918–3925.

**Finazzi G.** (2001) The epidemiology of the antiphospholipid syndrome: Who is at risk? Curr. Rheum. Reports, 3(4): 271–276.

**Fischer K., Brzosko M., Walecka A. et al.** (2007) Significance of antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus in estimation of risk of subclinical atherosclerosis development. Pol. Arch. Med., 117: 13–17.

**Galli M., Luciani D., Bertolini G. et al.** (2003) Lupus anticoagulant are stronger risk factor for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood, 101: 1827–1832.

**George J., Harats D., Gilburd B. et al.** (2000) Adoptive transfer of beta(2)-glycoprotein I-reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. Circulation., 102(15): 1822–1827.

**Gharavi A.E., Pierangeli S.S., Harris E.N.** (2001) Origin of antiphospholipid antibodies. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 27(3): 551–563.

**Hanly J.G.** (2003) Antiphospholipid syndrome: an overview. CMAJ, 168(13): 1675–1682.

**Hochberg M.C.** (1997) Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arth. Rheum., 40: 1725.

**Lee T., von Schieven E., Sandborg C.** (2001) Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. Curr. Opin Rheumatol., 13: 415–421.

**Levine S.R., Brey R.L., Joseph C.L.M. et al.** (1992) Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. Stroke, 23(2 suppl.): 129–132.

**Luong T.H., Rand J.H., Wu X.X. et al.** (2001) Seasonal distribution of antiphospholipid antibodies. Stroke, 32(8): 1707–1711.

**Marai I., Levi Y., Godard G. et al.** (2001) Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease, a new antibody and correlations with clinical manifestations in the Israeli population. *Harefuah*, 140(6): 495–500, 565.

**Medina G., Casaos D., Jara L.J. et al.** (2003) Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 62(7): 607–610.

**Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.** (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 4: 295–306.

**Neville C., Rauch J., Kassis J. et al.** (2003) Thrombotic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antibodies. *Thromb. Haemost.*, 90: 108.

**Nomura H., Hirashima Y., Endo S. et al.** (1998) Anticardiolipin antibody aggravates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke*, 29(5): 1014–1018.

**Nowacki P., Ronin-Walknowska E., Ossowicka-Stepinska J.** (1999) Neuropathological changes within the brain of rabbits with experimental model of antiphospholipid syndrome in different time after immunization. *Folia Neuropathol.*, 37(4): 269–272.

**Raschi E., Testoni C., Bosisio D. et al.** (2003) Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood*, 101: 3495–3500.

**Reshetniak T.M., Seredavkina V., Mach E.S. et al.** (2008) Subclinical and clinical manifestations of atherosclerosis in antiphospholipid syndrome. *Ter. Arkh.*, 80(10): 60–67.

**Sherer Y., Shoenfeld Y.** (2006) Mechanisms of Disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2: 99–106.

**Siemens H.J.G., Gutsche S., Bruëckner S. et al.** (2000) Antiphospholipid antibodies in children without and in adults with and without thrombophilia. *Thromb. Res.*, 98: 241–247.

**Sletnes K.E., Smith P., Abdelnoor M. et al.** (1992) Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, re-infarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet*, 339: 451–453.

**Stojanovich L., Markovic O., Marisavljevic D. et al.** (2012) Influence of antiphospholipid antibody levels and type of thrombotic manifestations: results of the Serbian National Cohort Study. *Lupus*, 21(3): 338–345.

**Uthman I., Khamashta M.** (2005) Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1671–1676.

**Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J.** (1993) Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler. Thromb.*, 13: 1404–1411.

## АНТИФОСФОЛИПИДНІЕ АНТИТЕЛА КАК ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

**С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, И.П. Кувикова**

**Резюме.** Приведены данные о распространенности различных классов антифосфолипидных антител (АФЛ-АТ) в украинской популяции пациентов с первичным (ПАФС) и вторичным антифосфолипидным синдромом (ВАФС), оценена их связь с течением заболевания и поражением сердечно-сосудистой системы. Повышенный уровень антител к кардиолипину класса IgG и  $\beta_2$ -гликопротеина-1 ( $\beta_2$ -ГП-1) отмечен соответственно у 73,5 и 85,3% больных с ПАФС

и у 68,7 и 83,3% больных с ВАФС и 6,8 и 9% — практически здоровых лиц. Гиперпродукция АФЛ-АТ у пациентов с АФС слабо зависит от возраста пациентов, не имеет связи с полом и длительностью заболевания, однако тесно ассоциируется с тяжестью органических поражений и активностью заболевания. Повышение уровня антител к кардиолипину и  $\beta_2$ -ГП-1 у лиц с ПАФС и ВАФС тесно связано с поражением сердечно-сосудистой системы, однако сочетание нескольких классов антител не повышает частоты клинических и субклинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов и сердца.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, распространенность, течение заболевания, клинические и субклинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы.

## ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AS RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR LESIONS IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

**S. Shevchuk, I. Segeda, I. Kuvikova**

**Summary.** The article presents data on the prevalence of different classes of antiphospholipid antibodies in the Ukrainian population of patients with primary and secondary antiphospholipid syndrome, their relationship with disease activity and cardiovascular damage. It was revealed that elevated levels of anticardiolipin antibodies IgG class and anti-beta-2 GP 1 antibodies are found respectively in 73.5 and 85.3% of patients with PAPS and 68.7 and 83.3% of patients with SAPS and 6.8 and 9% healthy people respectively. Hyperproduction of antiphospholipid antibodies in patients with APS weakly depends on the age of patients and did not correlate with gender and duration of disease but closely associated with the severity of organ damage and disease activity. Increase levels of anticardiolipin antibodies and anti-beta-2 GP 1 antibodies in patients with PAPS and SAPS closely associated with cardiovascular damage, while the combination of several classes of antibodies does not correlate with the frequency of clinical and subclinical manifestations of atherosclerotic lesions.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, prevalence, age, gender, course and duration of disease, clinical and subclinical manifestations of cardiovascular lesions.

### Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович  
21029, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104  
Науково-дослідний інститут реабілітації  
інвалідів ВНМУ ім. М.І. Пирогова,  
відділ терапії та клінічної ревматології  
E-mail: shev\_sv@ukrpost.ua