

**Медицински университет – София**  
**Катедра по вътрешни болести**  
**Клиника по ревматология**

---

**Д-р Николай Руменов Стоилов**

**АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ**  
**И АТЕРОСКЛЕРОЗА**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

**Научен ръководител:**

проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн

Докторска програма „Ревматология”  
Професионално направление 7.1 Медицина  
Научна област 7. Здравеопазване и спорт

София, 2018 г.

Дисертационният труд е представен на 183 стандартни машинописни страници. Съдържа 99 таблици и 28 фигури. Литературната справка включва 201 заглавия – 14 на кирилица и 187 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са направени 4 публикации, 4 участия в български и международни научни форуми (конгреси и конференции). Дисертационният труд е обсъден и насочен за представяне пред научно жури от Катедрата по вътрешни болести на Медицински университет – София.

### **Научно жури:**

**Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн** – вътрешен член за МФ, МУ – София, Катедра по вътрешни болести

**Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн** – вътрешен член за МФ, МУ – София, Катедра по вътрешни болести

**Проф. д-р Анастас Згуров Баталов, дм** – външен член за МУ – София, Клиника по ревматология, УМБАЛ “Каспела” – Пловдив

**Проф. д-р Мария Стоянова Панчовска-Мочева, дм** – външен член за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести при МУ – Пловдив

**Доц. д-р Антоанета Рангелова Тончева, дм** – външен член за МУ – София, Клиника по вътрешни болести, НМТБ “Цар Борис III” – София

### **Резервни членове:**

**Проф. д-р Доброслав Станимиров Кюркчиев, дмн** – вътрешен член за МУ – София, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология на МФ при МУ – София

**Доц. д-р Иван Томов Груев, дм** – външен член за МУ – София, Клиника по вътрешни болести, НМТБ “Цар Борис III” – София

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в отдел „Наука“ на Медицински факултет.

Дата на защита: 08.05.2018 г. – 13:00 ч.

Място на защитата: Аудитория на УМБАЛ „Св. Иван Рилски” – София, бул. „Акад. Иван Евстатиев Гешов” № 15

## СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения .....	5
1. Въведение .....	7
2. Цел на изследването .....	9
3. Задачи на изследването.....	9
4. Материал и методи.....	11
5. Резултати и обсъждане .....	22
5.1. Клинико-имунологични корелации при болните от антифосфолипиден синдром.....	22
5.2. Патологично протичане на бременността .....	29
5.3. Съдова патология .....	36
5.4. Атеросклероза .....	45
6. Изводи .....	69
7. Приноси .....	70
8. Научни публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд .....	71



## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АТФ	–	аденозинтрифосфат
АДФ	–	аденозиндифосфат
АФС	–	антифосфолипиден синдром
ВАФС	–	вторичен антифосфолипиден синдром
ДИК	–	дисеминирана интравазална коагулация
ДНК	–	дезоксирибонуклеинова киселина
ПАФС	–	първичен антифосфолипиден синдром
РА	–	ревматоиден артрит
СЛЕ	–	системен лупус еритематодес
СПИН	–	синдром на придобита имунна недостатъчност
tPA	–	тъканен плазминогенактиватор
aCL	–	антикардиолипинови антитела
ANOVA	–	дисперсионен анализ
aPL	–	антифосфолипидни антитела
$\beta$ 2GPI	–	бета-2-гликопротеин 1
BMI	–	body mass index
CAPS	–	катастрофален антифосфолипиден синдром
СЕТР	–	холестерилестер трансферазен протеин
CL	–	кардиолипин
CRP	–	C-reactive protein
DAF	–	decay-accelerating factor
ELISA	–	enzyme-linked immunosorbent assay
GP	–	гликопротеин
hCG	–	human chorionic gonadotropin
HDL	–	high density lipoprotein
HELLP	–	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HLA	–	human leukocyte antigen
ICAM-1	–	intercellular adhesion molecule-1
INF $\gamma$	–	interferon- $\gamma$

IL-1	– interleukin-1
IL-2	– interleukin-2
IL-6	– interleukin-6
IL-8	– interleukin-8
IL-10	– interleukin-10
IL-12	– interleukin-12
IMT	– intima-media thickness
LAC	– lupus anticoagulant
LCAT	– лектин-холестерол ацилтрансфераза
LDL	– low density lipoprotein
MCP-1	– моноцит хемоатрактант протеин-1
MTHFR	– метилен тетраhydrofolат редуктаза
oxLDL	– oxidized low-density lipoprotein
PAF-AH	– тромбоцит-активиращ фактор – ацетилхидролаза
PON	– параоксоназа
TNF	– tumor necrosis factor
TNF- $\alpha$	– tumor necrosis factor- $\alpha$
Th1	– Т-хелперни клетки-1
VDRL	– venereal disease research laboratory
VEGF	– vascular endothelial growth factor

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Антифосфолипидният синдром (АФС) е системно аутоимунно заболяване с неясна етиология и сложна патогенеза. То може да фигурира като самостоятелна нозологична единица или да бъде в контекста на друго системно заболяване на съединителната тъкан, най-често системен лупус еритематодес (СЛЕ). Основните му клинични изяви са съдовите тромбози и патологичното протичане на бременността.

В процеса на тромбообразуването при АФС вземат участие различни патогенетични механизми, като се повлияват естествените антикоагуланти и се стимулира прокоагулантен фенотип. Важна роля играят антифосфолипидните антитела (аPL). Те действат директно на естествените антикоагуланти, като нарушават физиологичната им роля, повлияват тромбоцит-зависимата фаза на коагулационната каскада. Антифосфолипидните антитела атакуват и ендотелните клетки, експресиращи на външната си клетъчна мембрана  $\beta 2\text{GPI}$ , като стимулират ендотелната апоптоза и секрецията на проинфламаторни цитокини. По този начин аPL предизвикват ендотелноклетъчна дисфункция, която е един от основните фактори за развитието на атеросклеротичния процес. Механизмите на тромбогенеза се осъществяват и в плацентарните кръвоносни съдове, което е един от патогенетичните механизми на плацентарна тромбоза и инфаркт с последваща фетална смърт. аPL имат директно увреждащо действие върху трофобласта и децидуата. Антифосфолипидните антитела могат да повлияят имплантирането на оплодената яйцеклетка в маточната стена. Поставянето на диагнозата АФС е съвкупност от клинични и имунологични прояви. Антителата играят важна роля в патогенезата на заболяването и поради тази причина е необходимо използването на стандартизирана методика за изследването им.

Честотата на клиничните прояви на АФС варира, като най-чести, срещащи се при повече от 20% от пациентите, са: венозна тромбоза, тромбоцитопения, спонтанен аборт, мозъчносъдови инциденти, мигрена и ливедо ретикуларис. По-малко чести, или наблюдаващи се при 10-20% от болните с АФС, са: сърдечни клапа-

ни увреди, еклампсия/пreeклампсия, преждевременно раждане, хемолитична анемия и заболявания на коронарните артерии. Като необичайни се класифицират изяви при по-малко от 10% от пациентите с АФС: епилепсия, васкуларна деменция, хореа, тромбоза на ретинната артерия и/или вена, amaurosis fugax, пулмонална хипертония, улцерации по долните крайници, гангрена на пръсти, остеонекроза и др. Като редки се определят тези прояви, които се срещат при по-малко от 1%: адренална хеморагия, трансверзален миелит и синдром на Budd – Chiari.

Тромботичните изяви при АФС се допълват от връзката на това заболяване с атеросклерозата. Тя е най-честият патологичен процес, засягащ съдовата стена, причиняващ мозъчносъдови и сърдечно-съдови заболявания и водещ до миокарден инфаркт.

В процеса на атерогенезата участват както вродени, така и придобити фактори – тютюнопушене, хиперхолестеролемия, захарен диабет и др.

Съвременни изследвания доказват, че в патогенезата на атеросклеротичния процес участват възпалителният компонент на имунния отговор, както и елементи на аутоимунитета. Редица аутоимунни ревматични болести, включително ревматоиден артрит (РА), СЛЕ и АФС, се характеризират с акселерирана атеросклероза и следователно с повишен риск от кардиоваскуларни заболявания и смъртност.



## **2. ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО**

**Целта на настоящото проучване е да се изследват клиничните изяви, имунните корелации, съдовата патология и честотата на атеросклерозата на избрани типични места при болни от антифосфолипиден синдром в българската популация.**

## **3. ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО**

### **I. АФС – съдова патология, честота, клинично-имунологични корелации**

1. Да се определи честота на клиничните прояви и корелацията им с антифосфолипидните антитела (aPL) при болни от антифосфолипиден синдром в българската популация спрямо болни от системен лупус еритематодес и здрави контроли.

2. Да се проучи честотата на патологичното протичане на бременността и на антифосфолипидните антитела при болните от антифосфолипиден синдром спрямо болните от СЛЕ и здравите контроли.

3. Да се проучи честотата на артериалните и венозните тромбози и връзката им с антифосфолипидните антитела при болните от антифосфолипиден синдром спрямо болните от СЛЕ и здравите контроли.

4. Да се анализират честотата и видът на съдовата патология при болни с повишени стойности на антифосфолипидните антитела спрямо пациентите, позитивни за aPL и anti-oxLDL антитела.

## **II. Изследване честотата на атеросклерозата на избрани места**

1. Да се изследват сонографските съдови промени на каротидните артерии посредством измерване на съотношението интима-медия (IMT) във връзка с клинични и лабораторни прояви при АФС.

2. Да се оцени тежестта на атеросклеротичните промени при АФС посредством calcium score на коронарни артерии, сърдечни клапи и аорта и връзката им с антифосфолипидните антитела, ANA, anti-oxLDL Ab.

3. Да се установят рисковите фактори и да се проучи влиянието им в процеса на атеросклероза при болни от антифосфолипиден синдром.

4. Да се изследва релативната стойност на anti-oxLDL за определяне на тежестта на коронарните атеросклеротични плаки при болни с антифосфолипиден синдром.

5. Да се изследва честотата на атеросклерозата на аортата и влиянието на aPL Ab и anti-oxLDL Ab при болни от АФС.

## 4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Материал

За целта на настоящото проучване бяха изследвани 290 лица. От тях бяха изключени 71 души поради несъответствие на включващите и/или изключващите критерии.

В статистическата обработка са включени 219 лица, разделени в три групи: болни от антифосфолипиден синдром, болни от системен лупус еритематодес и здрави контроли.

На таблица 1 е представена възрастово-половата характеристика на изследваните индивиди, разпределени по групи.

**Табл. 1.** Възрастово-полова характеристика на изследваните лица по групи

Група	Пол	N	%	Възраст			
				Mean	SD	Min	Max
Контроли	Мъже	11	26,8	41,82	15,61	28,00	68,00
	Жени	30	73,2	45,83	11,48	26,00	65,00
	Общо	41	100,0	44,76	12,64	26,00	68,00
APS	Мъже	20	14,7	49,10	12,83	28,00	72,00
	Жени	116	85,3	41,36	11,95	19,00	73,00
	Общо	136	100,0	42,50	12,34	19,00	73,00
SLE	Мъже	2	4,8	41,50	13,44	32,00	51,00
	Жени	40	95,2	41,95	11,25	21,00	65,00
	Общо	42	100,0	41,93	11,17	21,00	65,00

Няма статистически значима разлика във възрастта на лицата, включени в изследването, между отделните групи.

Болните и здравите контроли, включени в проучването, са съобразени по: полова принадлежност, възраст, вродени и придобити сърдечно-съдови рискови фактори (ВМІ, липиден статус и тютюнопушене и др.).

### Дизайн на проучването

Едноцентрово, крос-секционно проучване.

### Включващи критерии

➤ Заявено съгласие за участие в изследването и подписано информирано съгласие.

➤ Възраст към момента на подписването на информирано съгласие  $\geq 18$  г.

➤ Необходимо е болните от АФС да изпълват ревизираните класификационни критерии за АФС от Сидни, 2011 г.

➤ Необходимо е болните от СЛЕ да изпълват класификационните критерии на American College of Rheumatology (ACR) за СЛЕ от 1997 г.

### **Изключващи критерии**

➤ Болни с анамнеза за малигнено заболяване.

➤ Болни с остра и хронично изострена органна недостатъчност.

➤ Болни с малигнена, неконтролирана артериална хипертония и артериално налягане над 140/90 mm Hg в момента на изследването.

➤ Болни с диабет.

➤ Болни с доказана остра или хронична вирусна инфекция: HBV, HCV, HAV, HIV, EBV, CMV.

➤ Болни с доказана остра или хронична бактериална инфекция (*Mycobacterium Tuberculosis* и др.).

➤ Болни с фамилна дислипидемия или провеждащи терапия със статини медикамент.

➤ Злоупотреба с алкохол и наркотични вещества.

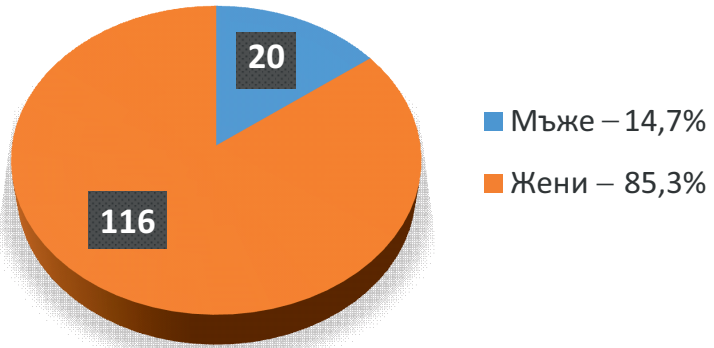
➤ Болни, непокриващи класификационните критерии за АФС и СЛЕ.

Болните, включени в изследването, са подбрани на случаен принцип от Клиниката по ревматология към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” за периода април 2011 г. – април 2017 г.

За целта на нашето проучване са използвани две контролни групи – болни от системен лупус еритематодес и здрави лица.

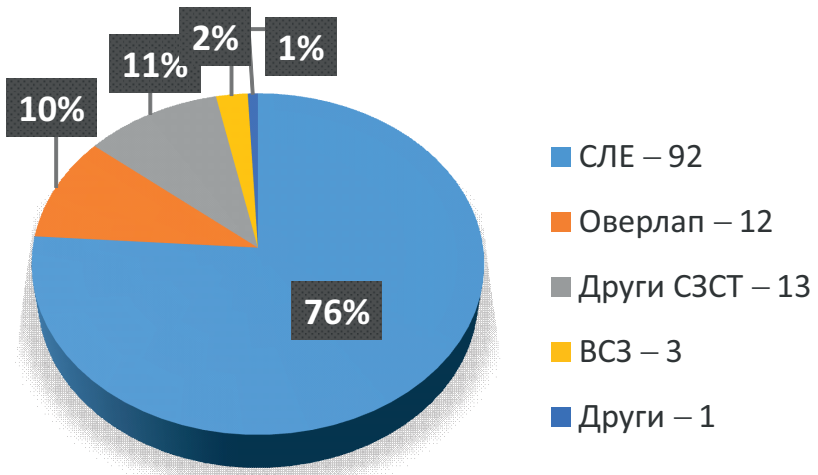
Изследвани са 136 лица, изпълващи класификационните критерии за антифосфолипиден синдром от Сидни, 2006 г. От тях 20 (14,7%) са мъже и 116 (85,3%) – жени. От тях 23-ма (17%) боледуват от първичен антифосфолипиден синдром, при 113 (83%) души АФС е в контекста на съпътстващо аутоимунно ревматично заболяване – вторичен антифосфолипиден синдром (ВАФС).

## АФС



Фиг. 1. Полова принадлежност на болните от АФС

## ВАФС



Фиг. 2. Разпределение на ВАФС по нозологични единици

Средната възраст на поставяне на диагнозата за болните от антифосфолипиден синдром е 36.5 г. ( $\pm$  12.8 г.), а за болните от системен лупус еритематодес е 35.5 г. ( $\pm$  11.0 г.), не се установява статистически значима разлика.

За голяма част от болните дебютът на заболяването не съвпада с момента на поставяне на диагнозата. Установено е, че първите симптоми могат да предшестват диагнозата с повече от десетилетие. За болните от АФС средната възраст на първата изява на заболяването е 35.1 г. ( $\pm$  12.9 г.), а за болните от СЛЕ е 35.5 г. ( $\pm$  11.1 г.). За целта на нашето проучване са селектирани 42 пациенти със СЛЕ – 40 (95%) жени и 2 (5%) мъже.

Табл. 2. Възрастова характеристика при дебют и диагноза на болните от АФС

Показатели		Възраст	Възраст на диагноза	Възраст на първа проява
Брой	Валидни	136	136	136
	Липсващи данни	0	0	0
Средна		42.5	36.5	35.1
Стандартна грешка (средна)		1.1	1.1	1.1
Медиана		42.0	35.0	33.0
Мода		42*	32*	39.0
Стандартна девиация		12.4	12.8	12.9
Вариация		152.6	164.4	165.8
Минимум		19	10	10
Максимум		73	72	72

Табл. 3. Възрастова характеристика при дебют и диагноза на болните от СЛЕ

Показатели		Възраст	Възраст на диагноза	Възраст на първа проява
Брой	Валидни	42	42	42
	Липсващи данни	0	0	0
Средна		41.9	35.8	35.5
Стандартна грешка (средна)		1.7	1.7	1.7
Медиана		42.0	35.5	35.0
Мода		46.0	40.0	40.0
Стандартна девиация		11.2	11.0	11.1
Вариация		124.8	120.0	123.1
Минимум		21	16	16
Максимум		65	60	60

## **Методи**

### **Анкетен метод**

За всеки болен е попълнен стандартен въпросник, който включва: възраст, пол, давност на заболяването, възраст на първите симптоми преди поставянето на диагнозата. Отразени са сърдечно-съдовите инциденти, както и наличието на патологична бременност при жените. Отбелязано е наличието на съпътстващи заболявания, захарен диабет. Снета е подробна анамнеза от всеки участник в проучването, както и фамилна анамнеза. Хронологично са проследени еволюцията на заболяването и вариабилността на имунологичния статус по представената медицинска документация от поставянето на диагнозата.

### **Антропометричен метод**

За всеки участник в изследването е изчислен индексът на телесната маса (BMI) – телесната площ в квадратни метри върху телесното тегло.

### **Статистически методи**

1. Дескриптивна статистика
2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) или тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk test)
3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test)
4. Параметричен t-тест (Independent Samples t-test)
5. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test)
6. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test)
7. Бисериален корелационен коефициент (Biserial correlation coefficient)
8. Корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho)
9. Многостъпална логистична регресия

Използваното критично ниво на значимост е  $p = 0,05$ . За обработка на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS, версия 13.0.

## **Стандартни лабораторни изследвания**

- ПКК
- Биохимия
- Липиден панел
- Чернодробни проби

## **Имунологични изследвания**

Болните са изследвани за:

- Антифосфолипидните антитела, насочени срещу (aPL): cardiolipin (aCL), beta-2-glycoprotein I (anti-B2GPI) и prothrombin (anti-Prothrombin) по метода ELISA.

- Антинуклеарни антитела (ANA – screening) по метода IFF.

- Антинуклеарни антитела – профил: anti-RNP/Sm, anti-Sm, anti-ss A(Ro), anti-Ro52, anti-ss B(La), anti-Scl70, anti-PM-Scl, anti-Jo1, anti-Cent. B, anti-PCNA, anti-dsDNA, anti-Nucleosomes, anti-Histoni, anti-RibP, anti-M2, по метода имуноблот.

- Серумните фракции на комплемента C3 и C4.

- Anti-oxLDL Ab по метода ELISA.

Изследванията са извършени в имунологичната лаборатория на УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София.

Класификационните критерии за антифосфолипиден синдром от Сидни, 2006 г., са обособени в две групи – клинични и лабораторни. Според тях болните трябва да имат позитивен резултат за някои от следните антифосфолипидни антитела: cardiolipin (aCL), beta-2-glycoprotein I (anti-B2GPI) и prothrombin (anti-Prothrombin) по метода ELISA, в средновисоки и високи титри.

В нашето проучване лупусните антикоагуланти (LAC) са заменени от антителата, насочени срещу протромбин.

Лупусните антикоагуланти са хетерогенна група от антитела, причиняващи различни клинични и лабораторни ефекти, един от които е пролонгирано време на активирания тромбoplastин (aPTT).

През 1991 г. Моника Гали и Тициано Барбуи изследват пациенти, позитивни за лупусни антикоагуланти, и установяват, че IgG



антителата възпрепятстват активирането на протромбина, както и превръщането на фактор X и VII в Ха и VIIа. Те заключват, че активността на лупусните антикоагуланти се дължи на антителата, насочени срещу протромбин. Той има силно изразен афинитет към серумен фосфолипид, за когото протромбин играе ролята на белтъчен кофактор. В частност антипротромбиновите антитела са насочени към плазмения фосфолипид, блокирайки физиологичната функция на протромбина.

### **Клинични методи**

#### ***Инструментални изследвания***

Процесът на атеросклероза е валидизиран чрез:

- Intima-media thickness – ултрасонографско изследване на аа. Caroties

- Calcium score на a. coronaria sinister, a. anterior descendens sinister, a. circumflexa sinister, a. coronaria dexter, aorta, valvula aorte.

#### **➤ *Intima-media thickness***

Атеросклерозата е най-честият патологичен процес, засягащ съдовата стена. При човека започва в ранна възраст, но се изяснява клинично на по-късен етап, обикновено след петата декада от живота. Атеросклерозата е мултифокален, полифакторно обусловен процес, при който важна роля играе възпалителният компонент на имунния отговор. През последните години се установи, че ревматичните заболявания се характеризират със значително по-висока честота на сърдечно-съдовите инциденти спрямо общата популация, в основата на което лежи по-честото, по-ранното и по-тежкото засягане на кръвоносните съдове от атеросклеротичния процес.

За установяване на атеросклерозата в настоящото проучване са използвани валидизираните методики: ултрасонографско изследване на каротидни артерии с измерване на интима-медия и калциев скор на коронарни артерии, аорта и аортна клапа.

Intima-media thickness е доказан маркер за установяване на субклинична атеросклероза. Ултрасонографското изследване е на-

дежден метод за оценка на каротидните артерии при следването на стандартизиран работен алгоритъм.

Според гайдлайна на The European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertention (ESH) за оценка от 2013 г. ултрасонографията е достоверен метод за установяване на таргет-специфичен процес в съдовата стена на каротидните артерии. За наличието на субклинична атеросклероза или плака се приема  $IMT > 0,9 \text{ mm}$ .

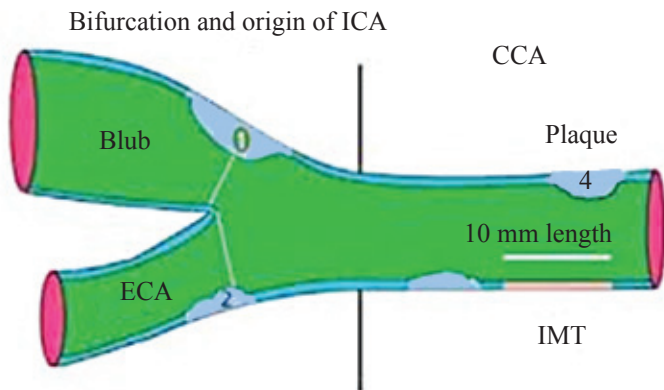
Чрез ехографско изследване в B-mode могат да бъдат установени първите структурни промени в артериалната стена. То е неинвазивно, с висока резолюция, доминиращо над останалите образни методики – МРТ и КАТ, при оценката на структурите на съдовата стена.

При изследването на каротидните артерии се спазва работният алгоритъм, установен от ревизирания през 2011 г. Mannheim Intima-Meida Thickness ant Plaque Consensus (2004-2006-2011).

При липсата на атеросклеротична плака, чрез B-mode ултрасонография се визуализират анатомичните слоеве на съдовата стена. Пространството от ръба на лумена до границата медия-адвентимия се определя като интима-медия. С напредване на възрастта се наблюдава задебеляване на това пространство и раздалечаване на отделните слоеве на съдовата стена. Най-често този процес се локализира на бифуркацията и в общата сънна артерия, където обикновено се правят измерванията за  $IMT$ .

Според Манхаймския консенсус атеросклеротичната плака представлява *фокална структура, пролабираща поне на 0,5 mm в лумена на съда* или обхващаща 50% от заобикалящото  $IMT$  пространство, или  $> 1,5 \text{ mm}$  от лумен-интима до адвентимия-медия.

Оценката на каротидната стена може да бъде осъществена на вътрешната сънна артерия, булба и на общата сънна артерия, в диаметър до 2 cm от бифуркацията.



**Фиг. 3.** Оценка на каротидната стена

За провеждането на ултрасонографско изследване на каротидни артерии и за измерване на IMT са необходими:

- Стандартна ехографска B-mode система с висока резолюция с линейен трансдюсер > 7 MHz.
- Подходяща дълбочина на фокуса (30-40 mm) и оптимална фрейм честота 25 Hz (> 15 Hz).
- 1Log gain compensation 60 db.
- Подходяща настройка на гейна, даваща симетрична яркост в близкия и далечния край и елиминираща интралуминалните артефакти.

При изследването на съдовата стена на артерия каротис се спазва следният работен алгоритъм:

- Изследването на артериалната стена се осъществява в лонгитудинален скен, като тя трябва да бъде точно перпендикулярна на ултразвуковия сноп.
- Двете стени трябва да бъдат ясно визуализирани, за да може да бъде измерен адекватно диаметърът на съда. Той следва да бъде установяван чрез автоматично изследване в диастола.

➤ Измерванията от радиочестотния сигнал трябва да бъдат еквивалентни на конвенционалния видеосигнал.

➤ Латералната позиция на трансдюсера е препоръчителна за постигане на оптимална резолюция.

➤ Използването на мултиинсонационни ъгли отнема повече време за изследването, без това да води до по-голяма точност на резултата.

➤ Образът на артерията трябва да бъде в хоризонтална позиция за ясно разграничаване на структурите на съдовата стена.

➤ Каротидната бифуркация е основен маркер за визуализиране на редица структури.

➤ Лонгитудиналният и напречният скен се препоръчват за установяване на фокална атеросклероза.

В настоящото проучване са изследвани каротидните артерии на 54 болни, изпълващи ревизираните класификационни критерии от Сидни, 2006, за антифосфолипиден синдром, 13 болни от системен лупус еритематодес и 32 здрави контроли. Здравите контроли съответстват по възраст, пол и рискови фактори на болните. За целта е използвана ехографска система eSaote MyLab60 с линеарен трансдюсер L4-13 MHz и софтуер за апаратно измерване на дебелина интима-медия (QIMT). Изследвани са каротидните артерии на предилекционно място според изискванията, установени от *Mennheim Intima-Media Thickness ant Plaque Consensus (2004-2006-2011)*. Изследването беше извършено от единствен, лицензиран изследовател.

#### ➤ *Calcium score*

Калциевият скор е валидизиран количествен метод, установяващ калциевите депозити в атеросклеротичната плака. Изследването беше проведено върху 42 пациенти с доказан антифосфолипиден синдром, изпълващи ревизираните класификационни

критерии от Сидни, 2006, за антифосфолипиден синдром и 17 здрави контроли. На всички участници беше предоставено информирано съгласие, което те доброволно и собственоръчно подписаха.

Изследването беше извършено чрез компютър-аксиална томография (КАТ) на *128-slice CT-Philips Brillians iCT* със система за намаляване на лъчевото натоварване (iDose4). Изчисляването на Са score е осъществено от единствен изследовател с призната специалност по образна диагностика.

## 5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 5.1. Клинико-имунологични корелации при болните от антифосфолипиден синдром

Една от основните задачи на настоящото изследване е да бъде проучена честотата на клиничните изяви при болните от антифосфолипиден синдром спрямо лицата със системен лупус еритематозес без наличието на антифосфолипидни антитела и здрави контроли.

Болните от АФС са разпределени в няколко групи на качествен и количествен принцип в зависимост от позитивността на антифосфолипидните антитела. Лицата са разпределени в шест субгрупи според вида на антителата и титъра им.

Като позитивни в нисък титър са определени пациентите с aPL до три пъти ( $< 3x$ ) над горната референтна стойност. Случаите, в които антителата са повече от три пъти ( $> 3x$ ) над нормата, са определени като екстремно високи.

Табл. 4. Профил на aPL

APS			
Антитела	Налични данни	Проява	Честота
aCL $< 3x$	136	46	33,8%
aCL $> 3x$	136	62	45,6%
anti-b2GPI $< 3x$	136	32	23,5%
anti-b2GPI $> 3x$	136	66	48,5%
anti-Prothrombin $< 3x$	136	9	6,6%
anti-Prothrombin $> 3x$	134	3	2,2%

От дескриптивния анализ установяваме, че в нашата група с най-голяма честота на носителството са антикардиолипиновите

антитела, при 108 (79,4%) лица. Автоантителата срещу  $\beta$ 2GPI се установяват при 98 (72%) пациенти, а най-рядко се регистрира носителството на антипротромбиновите антитела – 12 (8,8%). Както за aCL, така и за anti- $\beta$ 2GPI антителата в нашата група болни екстремно високите титри са по-характерни, като при двете групи честотата е сходна, без статистически значима разлика.

Най-рядко се регистрира overlap на три антитела.

Всички лица в нашето проучване са изследвани за 54 симптома, характерни за АФС и СЛЕ. Клиничните изяви, както и тяхната честота по групи са представени в таблица 5.

При статистическите анализи на клиничните симптоми са представени двете групи болни – от антифосфолипиден синдром и системен лупус еритематодес. Здравите контроли не са представени в изложението, тъй като при тях не се установява нито един от изследваните признаци. С точния тест на Фишър изследвахме връзката на отделните симптоми за всяка група.

От описателната статистика става ясно, че в нашето проучване значително по-чести са случаите на вторичен антифосфолипиден синдром – 113 (83,1%), спрямо първичния – 22 (16,2%). Най-често вторичният антифосфолипиден синдром се среща в контекста на системния лупус еритематодес – 66,9% (91).

Приложихме точния тест на Фишър (Fischer's exact test), за да проучим профила на антифосфолипидните антитела при първичния и вторичния антифосфолипиден синдром.

Табл. 5.

Симптом	APS			SLE			p
	Налични данни	Проява	Честота	Налични данни	Проява	Честота	
Фоточувствителност	134	99	73,90%	42	41	97,60%	< 0.001
Malar rash	134	91	67,90%	42	40	95,20%	0.001
Дискоидни лезии	134	9	6,70%	42	4	9,50%	0.546
Косопад	134	52	38,80%	42	21	50,00%	0.199
Орална афтоза	134	39	29,10%	42	17	40,50%	0.167
Артралгии	134	95	70,90%	42	41	97,60%	< 0.001
Артрит	134	36	26,90%	42	13	31,00%	0.606
Синдром на Рейно	136	65	47,80%	42	19	45,20%	0.772
Ливедо ретикуларис	136	43	31,60%	42	7	16,70%	0.060
Периунгвален васкулит	135	14	10,40%	42	4	9,50%	0.874
Гангрена по крайници	136	8	5,90%	42	1	2,40%	0.365
Гангрена по пръсти	136	10	7,40%	42	1	2,40%	0.242
Кожни улцерации	136	34	25,00%	42	6	14,30%	0.146
Субунгвални хеморагии	136	0	0,00%	42	0	0,00%	n/a
Аваскуларна некроза	136	4	2,90%	42	0	0,00%	0.574
Тромбоза	136	59	43,40%	42	1	2,40%	< 0.001
Един тромботичен инцидент	136	36	26,50%	42	1	2,40%	0.001
Два тромботични инцидента	136	6	4,40%	42	0	0,00%	0.338
Три и повече тромботични инцидента	136	15	11,00%	41	0	0,00%	0.024
ДВТ на крайници	136	35	25,70%	42	0	0,00%	< 0.001
БТЕ	136	18	13,20%	42	0	0,00%	0.013
Пулмонит	136	10	7,40%	42	4	9,50%	0.648



**Продължение на табл. 5.**

Белодробен васкулит	136	2	1,50%	42	1	2,40%	0.556
Плеврит	136	14	10,30%	42	2	4,80%	0.366
МИ	135	3	2,20%	42	0	0,00%	1.000
Ендокардит	136	2	1,50%	42	0	0,00%	1.000
Перикардит	136	16	11,80%	42	3	7,10%	0.396
Валвулопатии	136	11	8,10%	42	1	2,40%	0.197
Ритъмно-проводни нарушения на сърцето	136	4	2,90%	42	0	0,00%	0.574
Ангина пекторис	136	3	2,20%	42	0	0,00%	1.000
Мозъчен инсулт	136	16	11,80%	42	0	0,00%	0.002
Исхемичен мозъчен инсулт	136	17	12,50%	42	0	0,00%	0.016
Хеморагичен мозъчен инсулт	136	2	1,50%	42	0	0,00%	1.000
Тромбоза на интракраниални съдове	136	7	5,10%	42	0	0,00%	0.201
Цереброваскулит	136	15	11,00%	42	4	9,50%	0.782
Епилепсия	135	7	5,20%	42	1	2,40%	0.445
Множествена склероза	136	1	0,70%	42	1	2,40%	0.417
CNS – огнищни промени	136	10	7,40%	42	3	7,10%	1.000
Главоболие	136	16	11,80%	42	6	14,30%	0.664
Гломерулонефрит	136	23	16,90%	42	9	21,40%	0.505
Ренален инфаркт	136	0	0,00%	42	0	0,00%	n/a
Мезентериална тромбоза	136	0	0,00%	42	0	0,00%	n/a
Инфаркт в слезката	135	2	1,50%	42	0	0,00%	1.000
Патологична бременност	116	47	42,34%	40	2	5,00%	< 0.001

**Продължение на табл. 5.**

Мъртво раждане	116	10	9,00%	40	0	0,00%	0,065
Спонтанен аборт	116	37	33,30%	40	2	5,00%	0,001
Родоразрешение по медицински показания	116	11	9,91%	40	0	0,00%	0,067
Инфаркт в черен дроб	136	1	0,70%	42	0	0,00%	1.000
Анемия	136	53	39,00%	42	18	42,90%	0.653
Тромбоцитопения	136	23	16,90%	42	4	9,50%	0.243
Лимфопения	135	21	15,60%	42	7	16,70%	0.863
Ретинални съдове – тромбоза	136	1	0,70%	42	0	0,00%	1.000
Ретинални съдове – васкулит	136	1	0,70%	42	1	2,40%	0.417
Ретинопатия	136	4	2,90%	42	2	4,80%	0.627

Лицата, боледуващи от вторичен АФС, са разделени в три суб-групи в зависимост от придружаващата ревматична патология:

- ВАФС при СЛЕ
- ВАФС при повече от едно ревматично заболяване (overlap)
- ВАФС при други СЗСТ (васкулити, РМ/DM, PSS и др.)

В таблици 6, 7 е представен имунологичният статус на aPL по групи.

От проведеня статистически анализ може да се направи изводът, че няма изявена разлика във вида антифосфолипидни антитела при първичния и вторичния антифосфолипиден синдром. При нито един от анализите не се достига до статистически значим резултат.

**Табл. 6.** Честотно разпределение на aCL по групи

Показател		aCL		Общо n (%)	p
		≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Първичен АФС	Не	42 (91,3)	52 (83,9)	94 (87)	0,386
	Да	4 (8,7)	10 (16,1)	14 (13)	
Вторичен АФС	Не	6 (13)	9 (14,5)	15 (13,9)	1,000
	Да	40 (87)	53 (85,5)	93 (86,1)	
Вторичен АФС при СЛЕ	Не	16 (34,8)	17 (27,4)	33 (30,6)	0,527
	Да	30 (65,2)	45 (72,6)	75 (69,4)	
Вторичен АФС при overlap	Не	44 (95,7)	55 (88,7)	99 (91,7)	0,296
	Да	2 (4,3)	7 (11,3)	9 (8,3)	
Вторичен АФС при други СЗСТ	Не	38 (82,6)	59 (95,2)	97 (89,8)	0,051
	Да	8 (17,4)	3 (4,8)	11 (10,2)	

**Табл. 7.**

Показател		anti-b2GPI		Общо n (%)	p
		≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Първичен АФС	Не	28 (90,3)	52 (78,8)	80 (82,5)	0,252
	Да	3 (9,7)	14 (21,2)	17 (17,5)	
Вторичен АФС	Не	3 (9,7)	14 (21,2)	17 (17,5)	0,252
	Да	28 (90,3)	52 (78,8)	80 (82,5)	
Вторичен АФС при СЛЕ	Не	10 (32,3)	18 (27,3)	28 (28,9)	0,637
	Да	21 (67,7)	48 (72,7)	69 (71,1)	
Вторичен АФС при overlap	Не	31 (100)	58 (87,9)	89 (91,8)	0,052
	Да	0 (0)	8 (12,1)	8 (8,2)	
Вторичен АФС при други СЗСТ	Не	25 (80,6)	64 (97)	89 (91,8)	0,012*
	Да	6 (19,4)	2 (3)	8 (8,2)	

Изключение правят антителата срещу  $\beta 2\text{GPI}$  при групата други системни заболявания на съединителната тъкан, където се регистрира значимост ( $p = 0,012$ ). При анализирането на данните

заклучихме, че този резултат не може да бъде интерпретиран като значим, имайки предвид че в тази група са включени пациенти с коморбидност на рядка патология при силно ограничен брой болни. Тук са включени лица с диагностицирани различни видове васкулити, полимиозит, прогресивна системна склероза и др. Поради изразената рядкост на коморбидитета не са формирани самостоятелни групи, затова тези нозологични единици са обобщени в една група.

Корелация с антипротромбиновите антитела не е проведена, поради малкото на брой лица с позитивен резултат в нашата група.

Може да се обобщи, че по отношение на антифосфолипидните антитела първичният и вторичният АФС не показват статистически значими различия.

Двете основни форми на заболяването не могат да бъдат диференцирани на базата на профила на антителата.

Чрез параметричния тест  $\chi^2$  (Chi-square) установихме статистически значима по-висока честота за тромботичните състояния и патологичната бременност при болните с антифосфолипиден синдром спрямо контролните групи. Честотата на тромботичните инциденти за групата на АФС е 43,4% (59), а при СЛЕ – 2,4% (1). Патологичното протичане на бременността се установява при 34,6% (59) от жените с АФС, докато при болните от СЛЕ се наблюдава при 4,8% (2). Патологичната бременност и съдовата патология са разгледани подробно в глава 5.2 и 5.3.

При коефициент на достоверност  $p \leq 0,05$  се установи статистически значим резултат за ретинопатия при наличието на антитела срещу кардиолипин ( $p = 0,024$ ) и бета-2-гликопротеин I ( $p = 0,048$ ). Лицата, включени в изследването, нямат друг рисков фактор за ретинна увреда, в т.ч. глаукома и пигментна ретинопатия.

Също така установяваме значима корелация при гломерулонефрит с антипротромбиновите антитела ( $p = 0,044$ ).

Ретината е съдовата обвивка на окото, именно тя е в непосредствен контакт с антителата, циркулиращи в кръвния ток. Аналогичен е случаят на гломерулите, които могат да бъдат таргет както на различни антитела, така и на циркулиращите имунни комплекси.

Оттук може да се направи извод, че антифосфолипидните антитела освен като протромботичен компонент, могат да играят ролята на директен увреждащ кръвоносните съдове фактор.

Проведените статистически анализи недвусмислено доказват, че при лицата, при които са налице aPL, се наблюдава по-висока концентрация на васкулопатични находки, различни от тромбоза.

## **5.2. Патологично протичане на бременността**

Основна манифестация на АФС при жените е патологичното протичане на бременността.

Всички болни от АФС, включени в проучването, изпълват ревизираните критерии за антифосфолипиден синдром – Сидни (2006 г.). Всякакви други причини за гинекологична патология при жените са отхвърлени.

От сравнителната статистика между групите в нашето изследване установяваме значителната разлика при патологията на бременността между групите.

Регистрираните гинекологични усложнения в контекста на антифосфолипидния синдром са: патологично протичане на бременността (еклампися, прееклампсия, преждевременно раждане), спонтанен аборт, мъртво раждане и родоразрешение по медицински показания.

Данните за гинекологичната патология при жените в нашето проучване са регистрирани по надлежния ред с доказателствена медицинска документация.

Установяваме, че в нашата група болни от АФС 40,52% (47) от жените са имали някаква патология по време на бременността, докато при болните от СЛЕ са 5% (2). При нашата група от здравите контроли не се регистрира акушерска патология.

Спонтанните аборти са основната изява на гинекологичната патология при АФС в нашето изследване. Регистрира се при 31,9% (37) от болните с АФС и при 5% (2) от жените със СЛЕ, докато при здравите контроли няма данни за спонтанни аборти.

На табл. 8 е представена подробна характеристика на гинекологичната патология.

**Табл. 8.** Честота на обстетричната патология сред жените по групи

Симптом	APS			SLE		
	Налични данни	Проява	Честота	Налични данни	Проява	Честота
Патологична бременност	116	47	40,52%	40	2	5,00%
Мъртво раждане	116	10	8,62%	40	0	0,00%
Спонтанен аборт	116	37	31,90%	40	2	5,00%
Родоразрешение по медицински показания	116	11	9,48%	40	0	0,00%

**Табл. 9.** Честотно разпределение на aPL сред жените в групата на АФС

Антитела	Налични данни	Гинекологична патология
aCL	47	40 (85,11%)
anti-β2GPI	47	34 (72,34%)
anti-Prothrombin	47	3 (6,38%)
aCL < 3x	47	13 (27,66%)
aCL > 3x	47	27 (57,45%)
anti-β2GPI < 3x	47	12 (25,53%)
anti-β2GPI > 3x	47	22 (46,81%)
anti-Prothrombin < 3x	47	2 (4,26%)
anti-Prothrombin > 3x	47	1 (2,13%)

Сред болните с обстетрична патология най-висока е честотата на носителство на aCL антитела – 85,11% (40), по-рядко, но с висока честота, установяваме наличието на anti-β2GPI антителата – 72,34% (34), и най-рядко регистрираме anti-Prothrombin антитела – 6,38% (3). Впечатление прави значително по-високата честота на екстремно високите титри на aCL и anti-β2GPI антитела сред гинекологичната патология при АФС (табл. 9).

Чрез  $\chi^2$  изследвахме гинекологичната патология при жените между групите. Категорично се доказва асоциацията ù с анти-фосфолипидния синдром спрямо болните от СЛЕ –  $\chi^2 = 14,281$ ,  $p = < 0,001$ . Здравите контроли не са представени в таблицата, тъй като при тях не се регистрира наличието на тази патология.

**Табл. 10.** Честотно разпределение на обстетричната патология по групи

Показател		Статистика	APS	SLE	Общо	$\chi^2$	df	p
Патологична бременност	Не	N	69	38	107	17,42	1	< 0,001
		%	59,5	95,0	68,6			
	Да	N	47	2	49			
		%	40,5	5,0	31,4			
	Общо	N	116	40	156			
		%	100,0	100,0	100,0			
Мъртво раждане	Не	N	105	40	145			0,065*
		%	91,3	100,0	93,5			
	Да	N	10	0	10			
		%	8,7	0,0	6,5			
	Общо	N	115	40	155			
		%	100,0	100,0	100,0			
Спонтанен аборт	Не	N	79	38	117	11,48	1	0,001
		%	68,1	95,0	75,0			
	Да	N	37	2	39			
		%	31,9	5,0	25,0			
	Общо	N	116	40	156			
		%	100,0	100,0	100,0			
Родоразрешение по медицински показания	Не	N	105	40	145			0,067*
		%	90,5	100,0	92,9			
	Да	N	11	0	11			
		%	9,5	0,0	7,1			
	Общо	N	116	40	156			
		%	100,0	100,0	100,0			

Проучихме връзката на гинекологичната патология с антифосфолипидните антитела и серумните им нива при болните с антифосфолипиден синдром. Използвахме статистическите анализи – точен тест на Фишър и  $\chi^2$ .

Установяваме тенденция при патологичното протичане на бременността ( $p = 0,064$ ) и спонтанните аборти ( $p = 0,068$ ) с антикардиолипиновите антитела в екстремно висок титър, но до статистически значим резултат не се достигна.

Беше проучена връзката на гинекологичната патология в контекста на антифосфолипидния синдром с антителата срещу  $\beta 2GPI$

със статистическите анализи точен тест на Фишър и  $\chi^2$ . Тук не се установи значим резултат.

Приложихме мултифакторен корелационен анализ, при който проследихме комбинираното влияние на повече от едно антифосфолипидно антитяло върху патологичното протичане на бременността в контекста на антифосфолипидния синдром.

Лицата са разделени в четири групи в зависимост от вида на антителата и техните серумни нива. Групирани са aCL с anti- $\beta$ 2GPI антитела в нисък, екстремно висок титър, както и кръстосано. В анализа не присъстват антипротромбиновите антитела, тъй като не се срещат при достатъчен брой лица с obstетрична патология, за да формират статистическа значимост.

В наша група болни 55,2% (16) от жените с патологична бременност са едновременно позитивни за антителата срещу aCL и  $\beta$ 2GPI и то в екстремно високи титри. При 27,6% (8) се установява носителство на антикардиолипинови антитела във висок и анти-бета-2-гликопротеинови антитела в нисък титър. Подробна характеристика на групите е представена на таблица 11.

**Табл. 11.** Мултифакторен анализ на aPL при патологична бременност

Комбинация от антитела	Патологична бременност		Общо n (%)	p
	Не n (%)	Да n (%)		
> 3x aCL + > 3x $\beta$ 2GPI	22 (51,1)	16 (55,2)	38 (52,8)	0,029
> 3x aCL + < 3x $\beta$ 2GPI	3 (7,0)	8 (27,6)	11 (15,3)	
< 3x aCL + > 3x $\beta$ 2GPI	7 (16,3)	1 (3,4)	8 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x $\beta$ 2GPI	11 (25,6)	4 (13,8)	15 (20,8)	
<b>Общо</b>	43 (100)	29 (100)	72 (100)	

Чрез приложения мултифакторен анализ установяваме статистически значима по-висока честота на едновременното носителство на aCL и anti- $\beta$ 2GPI антитела при лицата с патологично протичане на бременността,  $p = 0,029$ . От статистическия анализ прави впечатление, че фактът с най-висока честота сред



жените с обстетрична патология в групата на антифосфолипидния синдром е едновременното носителство на антитела срещу кардиолипин и бета-2-гликопротеин 1. Също така регистрираме, че комбинацията им в екстремно високи титри е силно патогномонична за наличието на патологично протичане на бременността.

**Табл. 12.** Мултифакторен анализ на aPL при спонтанен аборт

Комбинация от антитела	Спонтанен аборт		Общо n (%)	P
	Не n (%)	Да n (%)		
> 3x aCL + > 3x b2GPI	26 (52,0)	12 (54,5)	38 (52,8)	0,034
> 3x aCL + < 3x b2GPI	5 (10,0)	6 (27,3)	11 (15,3)	
< 3x aCL + > 3x b2GPI	8 (16,0)	0 (0,0)	8 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x b2GPI	11 (22,0)	4 (18,2)	15 (20,8)	
<b>Общо</b>	50 (100)	22 (100)	72 (100)	

Сред жените, боледуващи от АФС, преживели спонтанен аборт, 54,5% (12) са едновременно положителни за aCL и anti-β2GPI антитела в екстремно висок титър. Подробна характеристика на профила на антителата и корелацията им със спонтанните аборти е представена на табл. 12.

С точния тест на Фишър изследвахме комбинираното влияние на aPL-A върху спонтанните аборти. Установихме статистически значим резултат ( $p = 0,034$ ) при групата болни, които са едновременно позитивни за aCL и anti-β2GPI антитела в екстремно висок титър. При останалите групи не се установи статистически значим резултат.

Изследвахме съвместното влияние на антифосфолипидните антитела и при другите обстетрични състояния – мърво раждане и родоразрешение по медицински показания. При тази патология статистически значима корелация не се регистрира.

### 5.2.1. Патологична бременност – обсъждане

Добре известен е фактът, че една от основните клинични характеристики на антифосфолипидния синдром е гинекологичната патология при жените.

Проучихме както честотата и вида на obstетричните прояви на АФС, така и имунологичните корелации.

От представените резултати прави впечатление, че гинекологичната патология сред жените, боледуващи от антифосфолипиден синдром, е сред най-честите изяви на заболяването. Регистрираме честота от 40,52% сред женската кохорта в нашето изследване.

Най-честата изява на obstетричната патология в нашата група болни от АФС са спонтанните аборти, 31,9% от жените са преживели поне един спонтанен аборт.

Различните типове гинекологична патология показват асоциация с антикардиолипиновите антитела в екстремно висок титър, а при спонтанните аборти регистрираме статистически силна корелация с антителата срещу  $\beta 2\text{GPI}$ . Както и при спонтанните аборти, се наблюдава по-висока честота на екстремно високите серумни нива на aPL.

Многофакторният корелационен анализ при obstетричната патология в нашето проучване показва, че едновременното наличие на две антифосфолипидни антитела в екстремно високи титри се асоциира със значително повишен риск при жените. В нашата група болни от антифосфолипиден синдром установяваме, че симултанното носителство на антитела срещу кардиолипин и бета-2-гликопротеин 1 в екстремно високи титри е високорисков за развитие на патология на бременността.

При жените с АФС в нашето проучване не откриваме достатъчно данни за лица с obstетрична патология, които да са положителни за антипротромбинови антитела, за да се формира самостоятелна група. Поради тази причина aPT-A не присъстват в статистическите анализи.

Наблюдение върху нашата група на жените с obstетрична патология в контекста на АФС показва, че имунологичният overlap се

асоциира с по-голяма честота и по-малигнено протичане на заболяването. В единия от случаите болната е с доказан антифосфолипиден синдром и е трайно позитивна на трите имунологични маркера, патогномонични за заболяването. При нея са регистрирани тринадесет спонтанни аборта от 1987 г. до 2013 г.

От резултатите в нашето изпитване установяваме категорична асоциация на гинекологичните нарушения с антифосфолипидния синдром спрямо болните от СЛЕ и здравите контроли.

Изследвахме връзката на aPL-A с патологичното протичане на бременността. В нашата група с АФС не се установи статистически значима корелация на някоя от проявите на гинекологична патология с конкретно антифосфолипидно антитяло. Също така при серумните нива на aPL-A не регистрираме статистически значим резултат.

При спонтанните аборти е налице статистическа връзка с aCL антитела. Установено е, че при наличието на тенденция за увеличаването на обема на данните обикновено се постига и статистическа значимост. Тенденцията е факт при екстремно високите титри.

Резултатите в нашето проучване доказват категорична връзка между имунологичния overlap и патологичното протичане на бременността сред жените, боледуващи от антифосфолипиден синдром. Установяваме силна статистическа връзка на спонтанните аборти при едновременното носителство на aCL-A и anti- $\beta$ 2GPI-A.

Като се има предвид случаят в нашата група болни от АФС (жената с тринадесет спонтанни аборта при носителство на три aPL-A и регистрираните резултати), можем да обобщим, че имунологичният overlap и серумните нива на антителата са силен рисков фактор за obstетрична патология. Също така високите серумни нива са допълнителен фактор за по-малигнения ход на заболяването при жените.

### 5.3. Съдова патология

Съдовата патология в контекста на антифосфолипидния синдром е изключително разнообразна. Тя се обуславя както от тромбозите, така и от директното васкулопатично действие на антифосфолипидните антитела.

Лицата, включени в настоящото проучване, са изследвани за 34 симптома, които характеризират съдовата патология при АФС.

Здравите контроли не са представени в статистическите анализи, тъй като при нито един от тях няма проява на изследваните признаци.

На табл. 13 е представена описателно статистиката на изследваните симптоми по групи.

**Табл. 13.** Честотно разпределение на съдовоасоциираната патология по групи

Симптом	APS			SLE			p
	Налични данни	Проява	Честота	Налични данни	Проява	Честота	
Синдром на Рейно	136	65	47,80%	42	19	45,20%	0.772
Ливедо ретикуларис	136	43	31,60%	42	7	16,70%	0.006
Периунгвален васкулит	135	14	10,40%	42	4	9,50%	0.874
Гангрена по крайници	136	8	5,90%	42	1	2,40%	0.365
Гангрена по пръсти	136	10	7,40%	42	1	2,40%	0.242
Кожни улцерации	136	34	25,00%	42	6	14,30%	0.146
Субунгвални хеморагии	136	0	0,00%	42	0	0,00%	n/a
Аваскуларна некроза	136	4	2,90%	42	0	0,00%	0.574
Тромбоза	136	59	43,40%	42	1	2,40%	< 0.001
ДВТ на крайници	136	35	25,70%	42	0	0,00%	< 0.001
БТЕ	136	18	13,20%	42	0	0,00%	0.013
Белодробен васкулит	136	2	1,50%	42	1	2,40%	0.556
МИ	135	3	2,20%	42	0	0,00%	1.000

**Продължение на табл. 13.**

Мозъчен инсулт	136	16	11,80%	42	0	0,00%	0.002
Исхемичен мозъчен инсулт	136	17	12,50%	42	0	0,00%	0.016
Хеморагичен мозъчен инсулт	136	2	1,50%	42	0	0,00%	1.000
Тромбоза на интракраниални съдове	136	7	5,10%	42	0	0,00%	0.201
Цереброваскулит	136	15	11,00%	42	4	9,50%	0.782
CNS – огнищни промени	136	10	7,40%	42	3	7,10%	1.000
Гломерулонефрит	136	23	16,90%	42	9	21,40%	0.505
Ренален инфаркт	136	0	0,00%	42	0	0,00%	n/a
Мезентериална тромбоза	136	0	0,00%	42	0	0,00%	n/a
Инфаркт в слезката	135	2	1,50%	42	0	0,00%	1.000
Патологична бременност	116	47	42,34%	40	2	5,00%	< 0.001
Инфаркт в черен дроб	136	1	0,70%	42	0	0,00%	1.000
Ретинални съдове – тромбоза	136	1	0,70%	42	0	0,00%	1.000
Ретинални съдове – васкулит	136	1	0,70%	42	1	2,40%	0.417
Ретинопатия	136	4	2,90%	42	2	4,80%	0.627

Съдовата патология при АФС може да се раздели на две основни групи – тромбози и директно увреждане на кръвоносните съдове от аутоантителата.

От таблица 13 прави впечатление значително по-високата честота на съдовите състояния в сравнение с болните от СЛЕ без наличието на антифосфолипидни антитела.

### 5.3.1. Тромбози

При болните от АФС поне един тромботичен инцидент се установява при 43,4% (59), докато при групата със СЛЕ се регистрират 2,4% (1). С  $\chi^2$  тест изследвахме връзката на тромбозите с антифосфолипидния синдром, като установихме силна връзка на тромботичните инциденти с АФС в сравнение със СЛЕ и здравите контроли,  $\chi^2 - 24142$ ,  $p \leq 0,001$ .

Посредством точния тест на Фишър направихме оценка на тежестта на съдовата патология между отделните групи. Установяваме статистически значим резултат както за случаите на единствен инцидент, така и при рецидивиращите. В групата на болните от антифосфолипиден синдром с един тромботичен инцидент са 26,5% (36), докато при СЛЕ случаят е един 2,4% ( $p = 0,001$ ).

От дескриптивната статистика установяваме, че в групата с АФС при 11% (15) се наблюдават повече от три тромботични инцидента към датата на прегледа. За групата на СЛЕ не се регистрират такива лица. С точния тест на Фишър изследвахме рецидивиращите тромботични състояния, като се установи статистически значима връзка с групата с антифосфолипиден синдром ( $p = 0,024$ ).

От сравнителната статистика между групите става ясно, че тромботичните инциденти показват категорична асоциация с антифосфолипидния синдром в сравнение с болните от СЛЕ и здравите контроли.

Използвахме статистическите анализи  $\chi^2$  и Fisher's exact test, за да оценим самостоятелното влияние на отделните антифосфолипидни антитела върху тромботичните инциденти. Статистически значима връзка не бе установена както при единичните, така и при рецидивиращите тромботични инциденти с някои от изследваните антифосфолипидни антитела.

Не се установи зависимост на тежестта на патологията с титъра на конкретно aPL антитяло.

Проучихме влиянието на имунологичния overlap на aPL с тежестта на клиничната изява на антифосфолипидния синдром. Приложихме мултифакторен корелационен анализ, при който беше изследвано комбинираното влияние на aCL и anti- $\beta$ 2GPI, както и титърът им на тромботични инциденти.

Установяваме, че едновременното носителство на антикардиолипиновите и анти-бета-2-гликопротеин 1 антитела в екстремно високи титри е категоричен рисков фактор за по-злокачествено протичане на заболяването. Симултанното наличие на повече от едно антитяло във високи титри се асоциира с рецидивиращи тромботични инциденти ( $p = 0,048$ ).

Една от най-честите изяви на антифосфолипидния синдром са дълбоките венозни тромбози (ДВТ).

Честотата на ДВТ сред групата болни от АФС е 25,7% (35), при болните от СЛЕ без антифосфолипидни антитела няма нито един случай. Установява се статистическа значима разлика между групите,  $\chi^2 - 13454$ ,  $p \leq 0,001$ .

Изследвахме връзката на венозните тромбози на крайници с антифосфолипидните антитела и с техния титър посредством  $\chi^2$ . Болните са разделени в две групи в зависимост от серумните нива. Лицата, положителни за антипротромбиновите антитела, не са представени в статическата обработка поради недостатъчните данни за формиране на самостоятелна група. Статистически значима корелация не се регистрира в нашето проучване. Дескриптивният анализ показва, че 25% (34) от групата с АФС с проява на ДВТ са с екстремно високи стойности на aPL.

Поради това изследвахме комбинираното влияние на повече от едно антитяло, както и на различните им титри. Тук също не се установи значим резултат. Едновременното носителство на aCL и anti- $\beta$ 2GPI антитела се установява при 9 лица с екстремно високи титри и ДВТ. Статическият анализ от точния тест на Фишър е представен на таблица 14.

Табл. 14. Честотно разпределение на aPL-A при ДВТ

Комбинация от антитела	ДВТ на крайници		Общо n (%)	p
	Не n (%)	Да n (%)		
> 3x aCL + > 3x b2GPI	29 (53,7)	9 (50,0)	38 (52,8)	0,811
> 3x aCL + < 3x b2GPI	9 (16,7)	2 (11,1)	11 (15,3)	
< 3x aCL + > 3x b2GPI	5 (9,3)	3 (16,7)	8 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x b2GPI	11 (20,4)	4 (22,2)	15 (20,8)	
Общо	54 (100)	18 (100)	72 (100)	

Връзката на антифосфолипидния синдром с дълбоките венозни тромбози в нашето проучване е категорична, което става ясно от сравнението между групите. При статистическите анализи не се доказва директна връзка с aCL и anti-β2GPI антитела. Това вероятно се дължи на рядкостта на патологията и неголемия обем данни, поради разпределяне на лицата в подгрупи. Също така е вероятно и наличието на съпътстващи, все още неустановени фактори, които да допринасят за тромбогенезата при болните от антифосфолипиден синдром.

Мозъчните инсулти са тежка, животозастрашаваща проява на АФС. В нашата група болни с АФС регистрираме 17 (12,5%) случая на исхемичен мозъчен инсулт, докато при болните от СЛЕ не се установяват такива.

С  $\chi^2$  тест установихме статистически значима, по-висока честота на исхемичната церебрална патология при АФС в сравнение с останалите групи,  $\chi^2 - 5804$ ,  $p = 0,016$ .

Проучихме връзката на мозъчните инсулти с антифосфолипидните антитела. Установихме значим резултат между исхемичния мозъчен инсулт и антикардиолипиновите антитела в екстремно висок титър –  $\chi^2 - 6099$ ,  $p = 0,014$ .

При антителата срещу бета-2-гликопротеин I в екстремно високи титри се регистрират 14 (21,2%) лица с преживян исхемичен мозъчен инцидент. При статистическия анализ не се доказва значима корелация ( $p = 0,068$ ).



Проучихме съвместното влияние на aPL антитела върху исхемичните мозъчни съдови инциденти посредством точния тест на Фишър. Комбинирани са антителата по вид и титър. Прави впечатление високата честота на едновременното носителство на aCL и anti- $\beta$ 2GPI антитела в екстремно висок титър сред лицата с преживян исхемичен мозъчен инсулт – 11 (84,6%). Установяваме статистически значима корелация при групата с комбинацията от антителата срещу кардиолипин и бета-2-гликопротеин I във висок титър и исхемичните мозъчни инциденти ( $p = 0,015$ ). При останалите комбинации не се установи значим резултат.

Изследвахме връзката на хеморагичните мозъчни инциденти с aCL и посредством точния тест на Фишър. Според нашето изследване не се установява значима връзка,  $p = 1,000$ . Случаите на хеморагичен инсулт при болните от АФС са два.

Проучихме връзката на серумните нива на антифосфолипидните антитела с хеморагичните мозъчни инциденти. В нашата група не се регистрира достоверна връзка.

Белодробните тромбемболии са честа изява на антифосфолипидния синдром. В наша група болни с АФС се установяват 18 (13,2%) случая на БТЕ. Сравнението между отделните групи категорично доказва асоциацията с АФС ( $p = 0,013$ ).

С тест  $\chi^2$  проверихме връзката на БТЕ с антифосфолипидните антитела. При антикардиолипиновите антитела в нашата група болни с антифосфолипиден синдром не установяваме статистически значима корелация ( $p = 0.358$ ). Също така според нашите данни серумните нива на aCL не оказват влияние върху наличието на белодробен тромбемболизъм.

Проучихме връзката на антителата срещу  $\beta$ 2GPI с БТЕ. От представеното от статистическия анализ с точен тест на Фишър прави впечатление, че всички лица, преживели белодробен тромботичен инцидент (15), които са позитивни за anti- $\beta$ 2GPI, са с екстремно високи титри. Също така 100% (31) от пациентите, носители на anti- $\beta$ 2GPI в ниски серумни нива, нямат регистриран БТЕ. При този анализ установяваме статистически значима връзка ( $p = 0,002$ ) между екстремно високите титри на антителата срещу бета-2-гликопротеин I и белодробните тромбемболични инциденти.

Използвахме мултифакторен анализ, за да изследваме връзката на едновременното носителство на повече от едно антифосфолипидно антитяло с БТЕ. От представените резултати в табл. 15 става ясно, че в нашето проучване 9 лица, които едновременно са носители на aCL и anti-β2GPI антитела, са преживели БТЕ. При 7 (77,8%) са налице екстремно високи серумни нива на антителата срещу кардиолипин и бета-2-гликопротеин 1 и се регистрира статистически значим резултат ( $p = 0,030$ ). Можем да заключим, че екстремно високите титри и едновременното носителство на повече от едно aPL антитяло се асоциират със значително повишен риск от белодробни тромбемболии. Резултатите от мултифакторния анализ са представени на таблица 15.

**Табл. 15.** Честотно разпределение на aPL-A при БТЕ

При комбинация от антитела	БТЕ		Общо n (%)	P
	Не n (%)	Да n (%)		
> 3x aCL + > 3x b2GPI	31 (49,2)	7 (77,8)	38 (52,8)	0,030
> 3x aCL + < 3x b2GPI	11 (17,5)	0 (0,0)	11 (15,3)	
< 3x aCL + > 3x b2GPI	6 (9,5)	2 (22,2)	8 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x b2GPI	15 (23,8)	0 (0,0)	15 (20,8)	
<b>Общо</b>	63 (100)	9 (100)	72 (100)	

Изследвахме честотното разпределение на инфаркта на миокарда сред групите в нашето проучване. Дескриптивната статистика показва, че исхемичните коронарни инциденти сред групата на болните от антифосфолипиден синдром са 3 (2,2%), сред болните от СЛЕ и здравите контроли не се регистрират такива случаи. Въпреки по-високата честота на ИМИ сред групата с АФС, не се установява статистически значима корелация посредством многостъпална логистична регресия ( $p = 1,000$ ).

Изследвахме редица други тромботични прояви на антифосфолипидния синдром: инфаркт в слезката, гангрена на пръсти, ган-

грена на крайници. В нашето проучване установяваме категорично по-висока честота на тромбозите сред лицата, боледуващи от АФС, но при изследваните изяви на заболяването не регистрираме статистически значима корелация с aPL-A.

### **5.3.2. Васкулопатии при антифосфолипиден синдром**

Известно е, че антифосфолипидните антитела освен протромботичен фактор имат и директно васкулопатично действие, атакувайки повърхностно експресирани фосфолипиди или белтъчните им кофактори. Поради тази причина изследвахме честотата на някои васкулити при отделните групи и връзката им с антифосфолипидните антитела.

Една от най-честите изяви на антифосфолипидния синдром е ливедо ретикуларис. Дескриптивната статистика доказва категорична асоциация на този симптом с антифосфолипидния синдром. В групата с АФС ливедо ретикуларис се регистрира при 31,6% (42), за болните от СЛЕ честотата е 16,7% (7), при здравите контроли няма установени случаи. Посредством точния тест на Фишър установяваме статистически значима по-висока честота на ливедо ретикуларис при антифосфолипидния синдром,  $p = 0,006$ . Проследихме връзката му с aPL-A, както и със серумните им нива посредством многостъпална логистична регресия. Установяваме силна, статистически значима корелация с aCL-A ( $p = 0,005$ , S.E. – 1,574, df – 1, Exp(B) – 79,31). Можем да обобщим, че aCL антитела увеличават риска от ливедо ретикуларис 79 пъти.

От изследваните симптоми в нашето проучване сред болните с най-висока честота е синдромът на Рейно – за групата с АФС е 47,8% (65), за СЛЕ – 45,2% (19). При здравите контроли не се регистрират случаи на синдром на Рейно. Посредством точния тест на Фишър не установихме статистически значима по-висока честота при някоя от групите ( $p = 0,772$ ).

Посредством многостъпална логистична регресия изследвахме връзката на антифосфолипидните антитела със синдрома на Рейно. В нашата група не се регистрира статистически значима корелация ( $p = 0.908$ ).

Изследвахме честотата на системните форми на васкулит в контекста на антифосфолипидния синдром и системния лупус еритематодес. Прави впечатление сходното разпределение на тази патология сред групите болни. Посредством точния тест на Фишър не установихме статистически значима асоциация на васкулитите в някоя от групите.

Резултатите от корелационния анализ на Фишър и  $\chi^2$  за васкулитите са представени в таблици 16 и 17.

Изследвахме връзката на васкулитите в контекста на АФС с антифосфолипидните антитела. В нашата група болни с антифосфолипиден синдром не се регистрира статистически значима корелация между различната локализация на васкулитите: периунгвален васкулит ( $p = 0.525$ ), кожни улцерации ( $p = 0.500$ ) и aPL-A.

**Табл. 16.** Честота на белодробен васкулит по групи

Белодробен васкулит	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	p
Не	134 (98,5)	41 (97,6)	175 (98,3)	0,556
Да	2 (1,5)	1 (2,4)	3 (1,7)	
Общо	136 (100)	42 (100)	178 (100)	

**Табл. 17.** Честота на цереброваскулит по групи

Цереброваскулит	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	$\chi^2$	df	p
Не	121 (89)	38 (90,5)	159 (89,3)	0,076	1	0,782
Да	15 (11)	4 (9,5)	19 (10,7)			
Общо	136 (100)	42 (100)	178 (100)			

## 5.4. Атеросклероза

### 5.4.1. ВМІ и липиден статус

Изследвахме честотата на атеросклерозата при болни от анти-фосфолипиден синдром, системен лупус еритематодес без aPL и здрави контроли на предилекционни места.

Атеросклерозата е най-честият патологичен процес, засягащ съдовата стена. Известно е, че редица вродени и придобити фактори влияят на този процес. Това са: липидният статус, ВМІ, артериалната хипертония, както и наличието на вредни навици.

Единственият вреден навик, допустим за нашето изпитване, е тютюнопушене до 10 цигари дневно.

Доказана е асоциацията на ВМІ и дислипидемията с атеросклерозата. Основна цел в нашето изпитване е да изследваме влиянието на антифосфолипидните антитела върху процеса на атерогенеза. За това е необходимо да изолираме влиянието на традиционните сърдечно-съдови рискови фактори, като селектираме лицата, участващи в проучването, по пол, възраст, ВМІ, липиден статус и вредни навици.

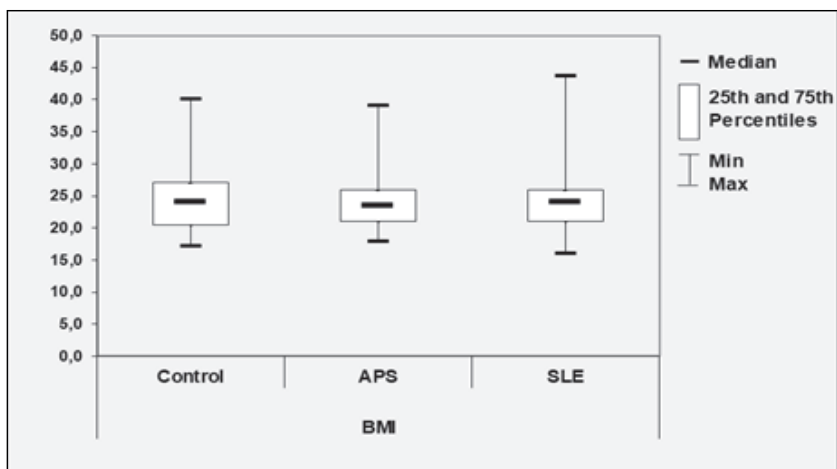
Сравнихме индекса на телесна маса между групите с теста на Kruskal-Wallis. Установихме, че няма статистически значима разлика за този показател сред изследваните лица в отделните групи.

Анализирайки средните стойности на ВМІ по групи, установяваме, че те са в референтни граници. Препоръчителните стойности за индекс на телесна маса за възрастовия диапазон на изследваните лица е между 21 и 26 kg/m<sup>2</sup>, съответно по този признак няма основание да приемем повишен сърдечно-съдов риск. Данните са представени на таблица 18.

**Табл. 18.** Описателна статистика на BMI по групи

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	$\chi^2$	p
BMI	Control	41	24,75	24,00	5,52	17,20	40,10	0,575	0,750
	APS	136	23,81	23,42	3,73	17,90	39,10		
	SLE	42	24,54	24,00	5,37	16,00	43,60		

От описателната статистиката правят впечатление близките стойности на BMI както при средните, така и при максималните и минималните стойности (фиг. 4). Медианните стойности за групата с антифосфолипидния синдром са най-ниски – 23,42 kg/m<sup>2</sup>. При лицата със СЛЕ и здравите контроли BMI е 24 kg/m<sup>2</sup>.



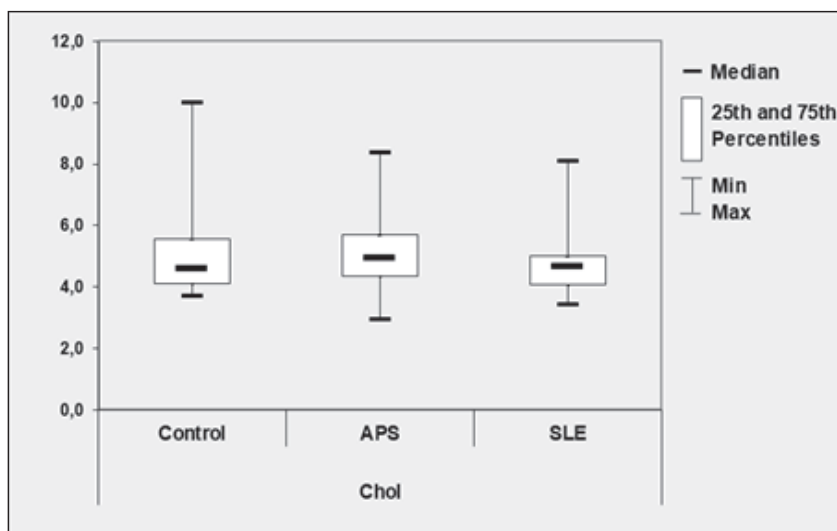
**Фиг. 4.** Обобщаващата статистика между групите за BMI

Проследихме основните компоненти на липидния профил – общ холестерол, LDL, HDL и TG с доказано влияние върху атерогенезата между групите.

Проследихме нивата на общия холестерол между групите. От описателната статистика става ясно, че флукуациите в стойно-

стите са големи, като най-чувствителна е разликата при здравите. Случаите на хиперхолестеролемия са единични. Анамнестично установихме, че се касае за особености в индивидуалния диетичен режим.

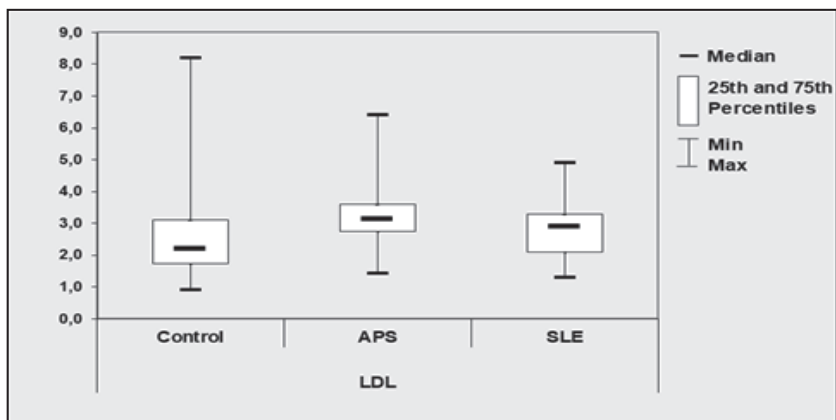
За групата с АФС общият холестерол варира между 2,29 и 8,38 mmol/L. При другите групи вариациите са много близки с тези при антифосфолипидния синдром. При здравите контроли холестеролът варира между 3,10 и 10,00 mmol/L, за групата със СЛЕ минималните стойности са 3,4 mmol/L, а максималните – 8,10 mmol/L. Проследяването на медианните стойности на общия холестерол между групите показва, че най-висок е за болните с антифосфолипиден синдром – 4,94 mmol/L. Утвърдените референтни нива за общия холестерол са Chol.  $\geq 5,5$  mmol/L. Тестът на Kruskal-Wallis показва, че при болните с АФС се установяват статистически значимо по-високи нива на общия холестерол в сравнение с другите изследвани групи ( $\chi^2 - 5,82$ ;  $p = 0,048$ ).



Фиг. 5. Обобщаваща статистика за серумните нива на общия холестерол

Сравнителният анализ за LDL холестерола показва, че при АФС се наблюдават по-високи медианни стойности (3,13 mmol/L) в сравнение с останалите групи. Посредством теста на Kruskal-Wallis установяваме статистически значим резултат при болните с антифосфолипиден синдром ( $p = 0,001$ ). При болните с АФС се наблюдават количествено по-високи стойности на LDL, но не и дислипидемия. Възприети са нива на  $LDL \geq 3,5$  mmol/L, а средните стойности за групата с АФС са 3,13 mmol/L.

С  $\chi^2$  тест изследвахме дислипидемията между групите и установихме, че няма статистическа значимост в различията между групите,  $p = 0,854$ .

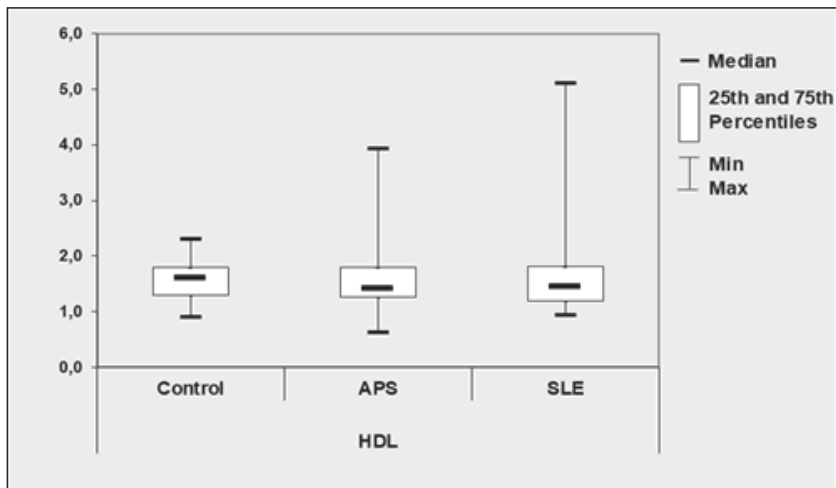


Фиг. 6. Обобщаваща статистика за серумните нива на LDL по групи

На фигура 6 са представени честотните разпределения на LDL холестерола в групата с АФС. Прави впечатление, че в мнозинството от случаите стойностите са под характеризиращите дислипидемията.

При високоплътностните липопротеини (HDL) не се установява статистически значима разлика между групите,  $\chi^2 = 0,57$ ;  $p = 0,750$ .





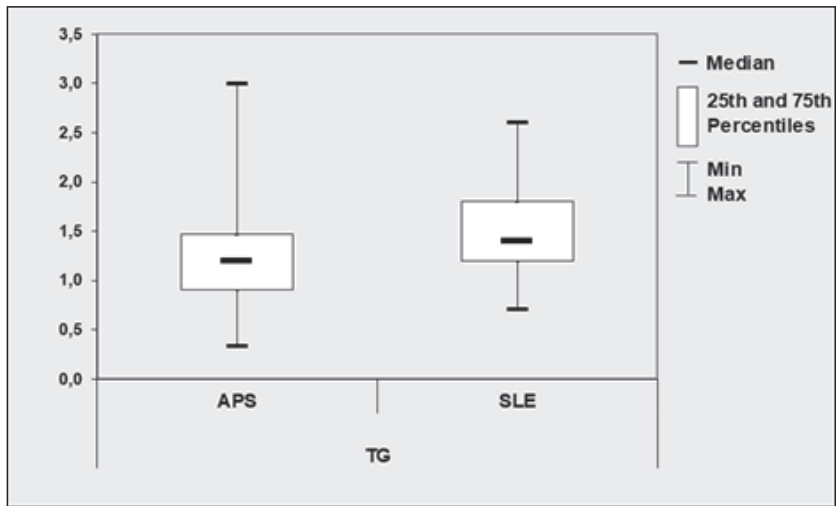
Фиг. 7. Обобщаваща статистика за серумните нива на HDL по групи

При триглицеридите (TG) установяваме статистически значимо различие между групите, като е използван тестът на Kruskal-Wallis,  $\chi^2 - 18,96$ ;  $p < 0,001$ . Подробният анализ на данните в табл. 19 показва, че в групата с АФС има най-ниска медианна стойност – 1,20 mmol/L, при болните от СЛЕ стойността е 1,40 mmol/L, а най-високи са нивата на триглицеридите при здравите контроли – 1,50 mmol/L.

Чрез статистическия анализ на Mann-Whitney сравнихме BMI и липидния профил между отделните групи за по-голяма достоверност. В този случай отделните групи са сравнени по двойки за конкретизиране на различията между тях. Тук отново се доказва, че индексът на телесна маса не се различава със статистическа значимост между нито една от групите. Аналогични са данните за нивата на HDL между отделните групи.

**Табл. 19.** Описателна статистика на ВМІ и липиден профил по групи

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	$\chi^2$	p
BMI	Control	41	24,75	5,52	24,00	17,20	40,10	0,57	0,750
	APS	136	23,81	3,73	23,42	17,90	39,10		
	SLE	42	24,54	5,37	24,00	16,00	43,60		
HDL	Control	41	1,57	0,33	1,60	0,90	2,30	1,28	0,528
	APS	136	1,53	0,46	1,42	0,62	3,92		
	SLE	42	1,65	0,72	1,45	0,94	5,10		
LDL	Control	41	2,53	1,30	2,20	0,90	8,20	25,08	< 0,001
	APS	136	3,25	0,94	3,13	1,43	6,40		
	SLE	42	2,85	0,89	2,89	1,30	4,91		
Chol.	Control	41	5,10	1,34	4,60	3,70	10,00	5,82	0,048
	APS	136	5,06	1,07	4,93	2,92	8,38		
	SLE	42	4,65	0,88	4,65	3,40	8,10		
TG	Control	41	1,63	0,70	1,50	0,70	5,00	18,96	< 0,001
	APS	136	1,26	0,47	1,20	0,33	2,99		
	SLE	42	1,50	0,42	1,40	0,70	2,60		



**Фиг. 8.** Обобщаваща статистика за TG по групи

Използвахме теста на Mann-Whitney, за да можем по-детайлно да оценим влиянието на рисковите фактори върху лицата в отделните групи. Тук става ясно, че при нивата на общия холестерол не се установява статистически значима разлика между болните с АФС и здравите контроли ( $p = 0,457$ ), такава регистрираме между групите с АФС и СЛЕ.

За LDL холестерола са на лице статистически значими различия между всички групи. От анализа на Kruskal-Wallis, представен в таблица 20 става ясно, че с най-високи медианни нива на LDL са лицата с АФС (3,13 mmol/L).

Сравнителният анализ на Mann-Whitney между групите е представен подробно в таблица 20.

Изследвахме честотното разпределение сред лицата на други два придобити рискови фактора за атерогенеза – артериална хипертония (АХ) и тютюнопушене.

С Chi-square изследвахме натрупванията по групи. Статистическият анализ показва, че няма значима разлика сред групите за артериална хипертония ( $p = 0,054$ ).

**Табл. 20.** Сравнителен анализ по двойки групи за BMI и липиден статус

Показател	Control	Control	APS
	APS	SLE	SLE
	p	p	p
<b>BMI</b>	0,516	0,902	0,596
<b>HDL</b>	0,245	0,625	0,726
<b>LDL</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,032	0,013
<b>Chol.</b>	0,457	0,240	0,017
<b>TG</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,481	0,002

Тютюнопушенето е с най-голяма честота сред здравите контроли – 48,8% (20), при болните от АФС – 29,4% (40), а сред лицата, боледуващи от СЛЕ, се установява при 14,3% (6). Посредством

статистически анализ  $\chi^2$  установяваме значимо по-висока честота на тютюнопушенето сред здравите контроли ( $p = 0,003$ ).

От сравнителната статистика на липидния профил между групите можем да заключим, че лицата с антифосфолипиден синдром са с по-високи средни нива на общия и LDL холестерола, но не и с дислипидемия. Стойностите на триглицеридите са значително по-високи при здравите контроли.

Нивата на високоплътностните липопротеини се запазват в референтни граници и не се установяват статистически значими различия между групите.

В нашето проучване болните от антифосфолипиден синдром се характеризират с по-високи нива на общия и LDL холестерола спрямо контролните групи, но нивата им не се определят като дислипидемия. Съотношението Chol.–LDL–HDL–TG не е променено, съответно няма промяна в атерогенния индекс.

Доказан проатерогенен рисков фактор като тютюнопушенето се установява в значително по-ниска честота сред болните в нашето проучване в сравнение със здравите контроли.

Делът на хипертониците е по-висок сред болните в нашето изследване, но не се установява статистически значима разлика и спрямо контролите.

Известно е неблагоприятното въздействие от дълготрайното боледуване при автоимунните инфламаторни заболявания върху атерогенезата. То се обуславя както от редица имунни и хормонални нарушения, така и от продължителната терапия с кортикостероидни и имunosупресивни лекарствени средства. Поради това разделихме болните в групите АФС и СЛЕ на две, в зависимост от продължителността на заболяването – под пет (5) и над пет (5) години, и изследвахме връзката на ВМІ и липидния статус.

На базата на проведения тест на Kruskal-Wallis можем да заключим, че по-високите стойности на ВМІ и дислипидемията не се асоциират с продължителността на заболяването.

#### 5.4.2. Ултрасонографско изследване на каротидните артерии

Оценихме ултрасонографски атеросклеротичните промени на каротидните артерии. Проучихме както ранните, така и давностните промени в съдовете.

Доказано е, че едни от най-ранните атеросклеротични промени се асоциират с нарастване на пространството интима-медия.

В нашето проучване изследвахме съотношението интима-медия на каротидни артерии, както и наличието на атеросклеротични плаки в отделните групи.

Промяната в ИМТ на каротидните артерии се асоциира с ранните етапи на атерогенеза, докато формирането на атеросклеротични плаки е по-напреднал етап на атеросклероза.

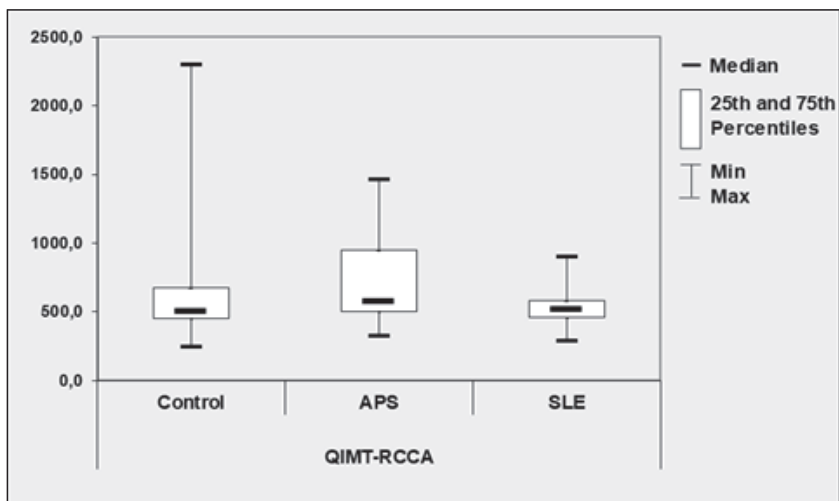
Ултрасонографското изследване на каротидните артерии е проведено съгласно международно приетите препоръки.

От описателната статистика става ясно, че с най-високи медианни стойности на интима-медия са лицата, принадлежащи към групата с антифосфолипидния синдром.

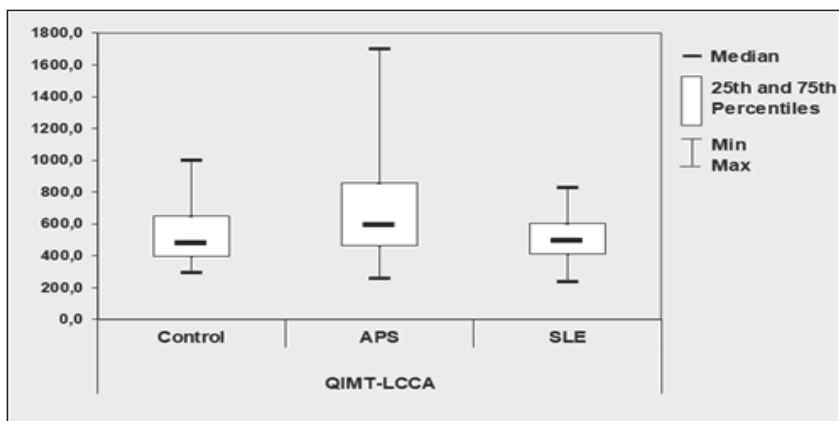
С анализа на Kruskal-Wallis установяваме статистически значима разлика за ИМТ между изследваните групи за лява ( $p = 0,005$ ) и дясна ( $p = 0,014$ ) каротидна артерия (табл. 21).

Табл. 21. Описателна статистика на QIMT по групи

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	$\chi^2$	p
QIMT-RCCA	Control	41	601,59	505,00	347,45	247,00	2300,00	8,553	0,014
	APS	57	698,56	574,00	303,96	326,00	1459,00		
	SLE	41	524,88	521,00	129,78	287,00	900,00		
QIMT-LCCA	Control	41	543,59	480,00	198,17	294,00	1000,00	10,452	0,005
	APS	57	670,23	592,00	281,18	255,00	1700,00		
	SLE	41	511,85	493,00	141,08	237,00	825,00		



Фиг. 9. Обобщаваща статистика за ИМТ на дясна каротидна артерия



Фиг. 10. Обобщаваща статистика за ИМТ на лява каротидна артерия

Изследвахме различията в дебелината на интима-медия между първичния и вторичния антифосфолипиден синдром в нашата група болни. Пациентите с вторичен антифосфолипиден синдром

са разделени на три субгрупи, в зависимост от припокриващото автоимунно ревматично заболяване.

С анализа на Mann-Whitney не установяваме статистически значими различия в стойностите на ИМТ между болните с първичен антифосфолипиден синдром и тези с вторичен.

В нашето изследване не установяваме значимо влияние на припокриващото автоимунно заболяване върху стойностите на дебелината интима-медия. В групата „вторичен АФС при overlap” лицата са представени с повече от едно припокриващо автоимунно заболяване.

От анализа на Mann-Whitney не се установяват по-високи нива на ИМТ. Въз основа на тези данни можем да заключим, че при болните от антифосфолипиден синдром наличието на две и повече припокриващи автоимунни заболявания не е причина за по-малигнено протичане на атеросклерозата в сравнение с първичния антифосфолипиден синдром.

Сравнителният анализ между групите показва, че с най-голяма честота са патологичните нива на ИМТ ( $> 900 \mu\text{m}$ ) в дясната каротидна артерия за болните от антифосфолипиден синдром 15 (26,3%). При здравите контроли се установяват 3 (7,3%), а за пациентите със СЛЕ не се регистрират такива случаи. Аналогични са данните и за лява каротидна артерия (LCCA). При АФС се регистрират – 15 (26,3%), за здравите контроли 4 (9,2%), при групата със СЛЕ няма регистрирани лица с патологични стойности за ИМТ.

Сравнихме резултатите за ИМТ между групите с теста Chi-square, като установихме статистически значима разлика между двете каротидни артерии – ИМТ-RCCA  $p \leq 0,001$ , ИМТ-LCCA  $p = 0,002$ .

Изследвахме честотното разпределение на атеросклеротичните плаки при лицата в отделните групи. В дясната каротидна артерия установяваме наличието на плаки при 18 (31,6%) болни от АФС, при здравите контроли се регистрират 3 (7,3%) случая, а при групата на СЛЕ няма регистрирани случаи.

Установяваме статистически значима корелация на каротидните плаки в дясната артерия ( $p \leq 0,001$ ). В лявата каротидна артерия също се регистрира значима корелация с групата на болните с АФС (табл. 22).

**Табл. 22.** Описателна статистика на QIMT и атеросклеротични плаки на каротидни артерии

Показател		APS n (%)	SLE n (%)	Здрави n (%)	Общо n (%)	$\chi^2$	df	p
QIMT- RCCA	$\leq 900$	42 (73,7)	41 (100)	38 (92,7)	82 (87,0)	12,74	1	< 0,001
	> 900	<b>15 (26,3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (7,3)</b>	18 (13,0)			
	Общо	57 (100)	41 (100)	41 (100)	139 (100)			
QIMT- LCCA	$\leq 900$	45 (78,9)	41 (100)	37 (90,8)	86 (87,8)	9,84	1	0,002
	> 900	<b>15 (26,3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (9,2)</b>	<b>16 (12,2)</b>			
	Общо	57 (100)	41 (100)	41 (100)	139 (100)			
Plaque R	Не	39 (68,4)	40 (100)	38 (92,7)	79 (81,4)	15,51	1	< 0,001
	Да	<b>18 (31,6)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (7,3)</b>	<b>21 (18,6)</b>			
	Общо	57 (100)	40 (100)	41 (100)	139 (100)			
Plaque L	Не	47 (82,5)	38 (95)	41 (100)	85 (87,6)	3,41	1	0,045
	Да	<b>10 (17,5)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>12 (12,4)</b>			
	Общо	57 (100)	40 (100)	41 (100)	139 (100)			

На таблица 23 е представен анализът с теста на Mann-Whitney. Отделните групи са сравнени по двойки. Категорично се доказва, че при пациентите, боледуващи от антифосфолипиден синдром, честотата на атеросклеротични промени на каротидните артерии е значително по-висока. Групата с АФС се отличава със статистическа значимост както при патологичните стойности на IMT, така



и при по-високата честота на плаките спрямо здравите контроли и болните от СЛЕ без наличието на антифосфолипидни антитела.

В нашето изследване не се установява статистически значимо различие в наднормените стойности на дебелината интима-медия и при наличието на плаки.

**Табл. 23.** Сравнителна статистика по групи на IMT и атеросклеротични плаки на каротидни артерии

Показател	Control	Control	APS
	APS	SLE	SLE
	p	p	P
<b>BMI</b>	0,516	0,902	0,596
<b>HDL</b>	0,245	0,625	0,726
<b>LDL</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,032</b>	<b>0,013</b>
<b>Chol.</b>	0,438	0,240	<b>0,017</b>
<b>QIMT-RCCA</b>	<b>0,035</b>	0,900	<b>0,005</b>
<b>QIMT-LCCA</b>	<b>0,013</b>	0,956	<b>0,003</b>
<b>Plaque R</b>	< 0,001	0,078	0,013
<b>Plaque L</b>	0,047	0,240	0,017

В нашето проучване групата с антифосфолипидния синдром се характеризира с по-висока честота както на началните, така и на давностните атеросклеротични изменения в каротидните артерии спрямо здравите контроли и болните от СЛЕ.

Проучихме влиянието на типа антифосфолипиден синдром върху атеросклеротичните плаки в каротидните артерии. Обработихме данните с точния тест на Fisher.

Установихме, че в нашата група болни от АФС между първичния и вторичния антифосфолипиден синдром не се установява статистически значима разлика за наличието на атеросклеротични плаки ( $p > 0.05$ ).

Лицата с вторичен антифосфолипиден синдром са разделени в няколко групи в зависимост от припокриващото аутоимунно забо-

ляване. Изследвахме дали заболяването, в чийто контекст се намира АФС, има влияние върху атеросклерозата. Чрез точния тест на Fisher не установяваме статистически значимо натрупване в някоя от групите.

От получените резултати можем да направим извода, че съпътстващото заболяване, в чийто контекст е АФС, не се асоциира с по-висока честота на атеросклеротичните съдови промени.

Неоспорими са данните, че групата с АФС се характеризира с по-голяма честота на патологичните ултрасонографски находки в каротидните артерии, спрямо здравите контроли и групата СЛЕ.

Представените данни показват, че традиционните, вродени и придобити сърдечно-съдови рискови фактори не показват статистически значими различия между отделните групи. Следователно по-голямата честота на атеросклеротичните изменения в каротидните артерии у лицата, боледуващи от антифосфолипиден синдром, вероятно да се дължат на антифосфолипидните антитела.

Изследвахме връзката на антифосфолипидните антитела поотделно с атеросклеротичните промени в каротидните артерии.

С точния тест на Fisher проучихме влиянието на антикардиолипиновите антитела върху съотношението интима-медия. Установяваме статистическа значимост при aCL в екстремно висок титър ( $p = 0,038$ ). Проучихме IMT при лявата и дясната каротидна артерия поотделно, като тук значим резултат не се установи. Резултатите от точния тест на Fisher са представени подробно на табл. 24.

При антителата срещу  $\beta 2GPI$  не установихме статистически значима връзка с повишените стойности на IMT в каротидните артерии в наша група с АФС. Изследвахме влиянието на ниските и на високите им титри, но не се установи значима зависимост.

**Табл. 24.** Описателна статистика на aPL-A при QIMT

QIMT	aCL		Общо	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
≤ 900	16 (84,2)	21 (75)	27 (57,5)	0,038
> 900	5 (15,8)	15 (25)	20 (42,5)	
<b>Общо</b>	21 (100)	36 (100)	47 (100)	
QIMT-RCCA	aCL		Общо	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
≤ 900	16 (84,2)	21 (75)	37 (78,7)	0,718
> 900	3 (15,8)	7 (25)	10 (21,3)	
<b>Общо</b>	19 (100)	28 (100)	47 (100)	
QIMT-LCCA	aCL		Общо	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
≤ 900	17 (89,5)	20 (71,4)	37 (78,7)	0,168
900	2 (10,5)	8 (28,6)	10 (21,3)	
<b>Общо</b>	19 (100)	28 (100)	47 (100)	

Изследвахме влиянието на aPL върху атеросклеротичните плаки в каротидните артерии. При aCL не се регистрира статистическа значимост ( $p = 0.825$ ;  $p = 0.697$ ).

С точния тест на Fisher изследвахме връзката на anti-β2GPI с каротидните атеросклеротични плаки и установихме статистически значима връзка ( $p = 0,042$ ).

Статистическите анализи категорично доказват по-високата честота на атеросклеротичните промени в каротидните артерии на болните от антифосфолипиден синдром. От получените данни можем да заключим, че антикардиолипиновите антитела се асоциират с по-ранните изменения в съдовата стена. Давностните промени се асоциират с антителата срещу бета-2-гликопротеин 1.

Използвахме точково-бисериален анализ, за да изследваме влиянието на някои от най-разпространените сърдечно-съдови рискови фактори върху дебелината на интима-медия и атеросклеротичните плаки в отделните групи. При изследваните лица в нашето

проучване не се установява връзка между традиционните проатерогенни фактори (липиден статус, ВМІ) и атеросклеротичните изменения в каротидните артерии.

Атерогенезата може да бъде разгледана като имуномедиран процес, в който участие вземат антифосфолипидните антитела.

Изследвахме влиянието на имунологичния overlap върху съотношението интима-медия. С теста на Kruskal-Wallis установяваме, че едновременното носителство на две и повече aPL се асоциира с по-високи стойности на ІМТ. Екстремно високите титри на aCL и anti- $\beta$ 2GPI са изявен проатерогенен рисков фактор, установява се статистически значима корелация с повишените стойности на дебелината на интима-медия ( $p = 0,028$ ).

Участниците в нашето изпитване бяха тествани за антитела срещу оксидираната форма на LDL холестерола. От дескриптивната статистика установяваме, с най-високи стойности на anti-oxLDL антителата е групата с АФС. Сравнителният анализ между групите установява статистически значима разлика в стойностите на антителата срещу oxLDL, между АФС и здравите контроли ( $p = 0,001$ ) и между АФС и СЛЕ ( $p = 0,006$ ). Между здравите и групата със СЛЕ не се установява статистически значима разлика ( $p = 0,450$ ).

**Табл. 25.** Сравнителна статистика между групите по двойки за anti-oxLDL Ab's

Показател	Control	Control	APS
	APS	SLE	SLE
	p	p	P
Anti-oxLDL Ab's	0,001	0,450	0,006

Проучихме влиянието на антифосфолипидните антитела върху титъра на антителата срещу oxLDL. Установихме, че едновременното носителство в екстремно високи титри на повече от едно aPL се асоциира с по-високи серумни нива на anti-oxLDL антителата.

С теста на Mann-Whitney регистрирахме статистически значима връзка между комбинацията от aCL и anti- $\beta$ 2GPI в екстремно високи титри с антителата срещу oxLDL ( $p = 0,045$ ).

Изследвахме съвкупното влияние на антифосфолипидните антитела върху давностните атеросклеротични изменения в каротидните артерии. В този анализ не е представена групата с антипротромбинови антитела поради недостатъчните данни. Лицата със симултанно наличие на anti-Prothrombin антитела и каротидни плаки не са достатъчно, за да формират самостоятелна група, която да има статистическа значимост.

С точния тест на Fisher проучихме едновременното влияние на aCL и anti- $\beta$ 2GPI Ab's и техните серумни нива върху атеросклеротичните плаки в каротидните артерии. В нашата група болни с АФС не се установява статистическа значимост.

Каротидните атеросклеротични плаки не се асоциират с по-висока честота при наличието на повече от едно aPL антитяло. Също така в нашето проучване при по-високите серумни нива на антителата не се регистрира по-голяма честота на плаките.

#### **5.4.5. Калциев скор**

Калциевият скор е валидизиран количествен метод, с помощта на който оценяваме давностните атеросклеротични промени в съдовете и клапите. Резултат, отчетен чрез калциев скор, различен от „0“, се счита за патологичен.

От дескриптивната статистика установяваме, че с най-голяма честота на положителен калциев скор се характеризира групата с АФС – 12 (31,6%), при болните от СЛЕ те са 3 (15%), при здравите контроли случаят е един (3%).

В нашето проучване групата на болните с АФС се характеризира с най-висока честота на положителен Ca score, а също така и максималните му стойности са значително по-високи в сравнение с останалите две групи. Максималните стойности на агатсоновия скор за болните от антифосфолипиден синдром е 908 NU

(Hounsfield Units), при СЛЕ е 2,1 HU, при здравите контроли – 233 HU.

Със статистическия анализ на Kruskal-Wallis проучихме връзката на калциевия скор с отделните групи. Агатсоновият скор на аортна клапа е негативен във всички изследвани лица. Регистрираме статистически значими различия между групите за калциевия скор.

**Табл. 26.** Сравнителна статистика на калциев скор между групите

Показател	Група	N	Median	SD	Min	Max	$\chi^2$	p
Са score коронарни артерии	Control	33	4,60	1,34	0	1,23	5,667	0,039
	APS	38	57,9	207,78	0	908		
	SLE	17	0,88	1,4	0	3,1		
Са score аорта	Control	33	7,1	78,45	0	233	8,553	0,014
	APS	38	21,6	149	0	648,2		
	SLE	17	0,1	0,73	0	2,1		
Са score аортна клапа	Control	33	0	0	0	0	-	-
	APS	38	0	0	0	0		
	SLE	17	0	0	0	0		

С анализа на Mann-Whitney проучихме различията в калциевия скор между групите. Установяваме статистически значими различия при калциевия скор на коронарни артерии и аорта за групата АФС спрямо болните от СЛЕ и здравите контроли. Не се регистрира значим резултат между СЛЕ и здравите контроли.

Използвахме точково-бисериален анализ, за да изследваме влиянието на традиционните рискови фактори върху калциевия скор. В нашето проучване не установяваме зависимост между индекса на телесна маса ( $p = 0,484$ ) и триглицеридите ( $p = 0,435$ ) с агатсоновия скор. Също така нископлътностните липопротеини не се асоциират с патологични стойности на калциевия скор ( $p = 0,684$ ).

В нашата група изследвани лица регистрираме статистически значима, правопрпорционална корелация на агатсоновия скор със стойностите на общия холестерол ( $p = 0,021$ ). По-високите серумни нива на общия холестерол се асоциират с по-високи стойности на калциевия скор в коронарните артерии.

Табл. 27. Сравнителна статистика между групите по двойки за калциев скор

Показател	Control	Control	APS
	APS	SLE	SLE
	p	p	p
Ca score коронарни артерии	< 0,001	1,00	0,046
Ca score аорта	0,002	0,845	0,040
Ca score аортна клапа	–	–	–

Табл. 28.

		BMI	HDL	LDL	Chol.	TG
Ca score коронарни артерии	R	0,090	0,206	0,052	0,290	-0,100
	p	0,484	0,105	0,684	0,021	0,435
	N	63	63	63	63	63
Ca score аорта	R	-0,025	0,102	0,075	0,188	0,146
	p	0,843	0,426	0,559	0,140	0,253
	N	63	63	63	63	63

Сравнителният анализ между групите категорично доказва асоциацията на АФС с по-високите стойности на калциевия скор, поради това изследвахме връзката му с антифосфолипидните антитела. Антипротромбиновите антитела не са предста-

вени поради факта, че няма достатъчно данни за формирането на самостоятелна група. Също така калциевият скор на аортна клапа не е включен в статистическата обработка, тъй като при това изследване при всички изследвани лица стойностите са равни на нула (0).

Използвахме статистическия анализ Spearman's rho, но не се установи статистически значима корелация.

Имунологичният overlap е често срещан при болните от антифосфолипиден синдром, затова проучихме съвкупното влияние на повече от едно aPL анти тяло, както и на различните титри върху калциевия скор, посредством анализа на Kruskal-Wallis.

Проучихме поотделно влиянието на различните комбинации на антифосфолипидните антитела в различен титър върху Ca score на коронарните артерии и на аортата. При нашата група болни от антифосфолипиден синдром не се установи статистически значима корелация.

Въз основа на получените данни можем да заключим, че изследваните антифосфолипидни антитела и техните серумни нива не оказват директно влияние на стойностите на агатсоновия скор на коронарни артерии и аорта.

Приложихме мултифакторен регресионен анализ, за да оценим съвкупното влияние на антифосфолипидните антитела върху калциевия скор. Разработихме няколко модела – антифосфолипидните антиела и anti-oxLDL антителата самостоятелно и комбинациите между тях. Проучихме връзката с калциевия скор на: коронарни артерии, аорта и аортна клапа.

При някои от формираните групи не можахме да получим резултат поради недостатъчния брой данни.

Установихме статистически значима корелация между антителата срещу oxLDL и калциевия скор на аорта ( $p = 0,05$ ).

При останалите резултати не се регистрира статистическа значимост.



**Табл. 29.** Мултифакторен анализ на aPL-A при Ca score

Показател	Комбинация от антитела	0 n (%)	> 0 n (%)	Общо n (%)	p
<b>Ca score коронарни артерии</b>	> 3x aCL + > 3x b2GPI	10 (62,5)	6 (54,5)	16 (59,3)	0,521
	> 3x aCL + < 3x b2GPI	3 (18,8)	1 (9,1)	4 (14,8)	
	< 3x aCL + > 3x b2GPI	1 (6,3)	0 (0)	1 (3,7)	
	< 3x aCL + < 3x b2GPI	2 (12,5)	4 (36,4)	6 (22,2)	
	Общо	16 (100)	11 (100)	27 (100)	
<b>Ca score аорта</b>	> 3x aCL + > 3x b2GPI	13 (59,1)	3 (60)	16 (59,3)	0,698
	> 3x aCL + < 3x b2GPI	4 (18,2)	0 (0)	4 (14,8)	
	< 3x aCL + > 3x b2GPI	1 (4,5)	0 (0)	1 (3,7)	
	< 3x aCL + < 3x b2GPI	4 (18,2)	2 (40)	6 (22,2)	
	Общо	22 (100)	5 (100)	27 (100)	

#### 5.4.6. Атеросклероза – обсъждане

В нашето проучване изследвахме атеросклерозата на типични, предилекционни за този процес места при пациенти, боледуващи от антифосфолипиден синдром. За сравнителна група използвахме лица с диагностициран системен лупус еритематодес, заболяване, спадащо към същата група и в чийто контекст най-често се среща АФС, но без наличието на антифосфолипидни антитела. Всяка от споменатите групи беше сравнена със здрави лица, избрани на случаен принцип от общата популация.

За да бъде акуратно нашето проучване, утвърдените сърдечно-съдови рискови фактори при изследваните лица в отделните групи са стандартизирани. От представените резултати става ясно, че възрастта, полът и индексът на телесна маса при отделните групи са без статистически различия между групите.

Ключов сърдечно-съдов рисков фактор като артериалната хипертония също не показва сигнификантни различия между групите.

При вредните навици (тютюнопушене) регистрираме статистическа значимост, но честотното разпределение е по-голямо сред здравите контроли.

Интересни данни установяваме при анализирането на липидния статус. Между отделните групи не се регистрира статистическа значимост при дислипидемиите, но намираме статистическа значимост при нивата както при общия холестерол, така и при нископлътностните липопротеини. В групата с антифосфолипиден синдром се установяват по-високи серумни нива на LDL в сравнение с останалите групи.

Добре позната е физиологичната функция на фосфолипидите и белтъчните им кофактори, които са таргет на aPL. Бета-2-гликопротеин 1 е важна транспортна молекула, която свързва в свободното кръвообращение негативно заредени частици, в това число и различни липопротеини, като LDL. В този контекст молекулата  $\beta 2\text{GPI}$  играе ролята на белтъчен кофактор на нископлътностните липопротеини и се явява ключов фактор, повлияващ серумните нива на свободния LDL, респективно и на общия холестерол. Физиологичната ѝ функция се потиска от антитела срещу нея. Именно това е вероятната причина за по-високите серумни нива на LDL при болните от антифосфолипиден синдром. За сравнение пациентите, боледуващи от системен лупус еритематодес, в нашето проучване се характеризират с по-ниска честота на дислипидемиите и по-ниски серумни нива на LDL и общия холестерол спрямо групата с АФС.

Известен факт е, че свободният LDL холестерол се подлага на оксидативен стрес в системното кръвообращение, в резултат на което възникват широка гама модифицирани форми на LDL (mLDL). С най-голямо патогномично значение за процеса на атерогенеза е оксидираната форма на LDL – oxLDL. Съответно в организма се образуват антитела срещу

този патоген, като те се намират в правопрпорционална корелация помежду си.

Именно групата на болните от антифосфолипиден синдром в нашето проучване се характеризира с най-високи серумни нива на антителата срещу oxLDL в сравнение с останалите групи. Оттук можем да заключим, че при лицата, при които са налице антифосфолипидни антитела, е най-интензивен оксидативният стрес, сравнени с болни от СЛЕ без aPL и здравите контроли, респективно са налице по-голям брой оксидативно променени патогени и по-висок риск от развитие на акселерирана атеросклероза.

Изследвахме честотата на атеросклерозата на типични предилекционни места в отделните групи. Установено е, че едно от най-ранните изменения в съдовете, вследствие на атеросклеротичния процес, е увеличаването на съотношението интима-медия. От представените резултати в тази глава от дисертационния труд е видно, че болните с антифосфолипиден синдром са с най-високи стойности на ИМТ, както и с най-висока честота на патологични стойности на ИМТ. Установихме статистически значими корелации между антифосфолипидните антитела и ИМТ, както и с каротидните атеросклеротични плаки. Това е категорично доказателство за връзката на антифосфолипидния синдром с атеросклеротичния процес.

Установено е, че ендотелните клетки експресират на повърхността си различни молекули, една от които е бета-2-гликопротеин 1. Антителата срещу него водят до увредата им и ендотелноклетъчна дисфункция. Ендотелноклетъчната дисфункция е последвана от инвазия на субендотелното пространство със силно проатерогенната частица oxLDL и задебеляване на пространството интима-медия.

Изследвахме атеросклерозата на коронарни артерии, аорта и аортна клапа посредством специфична, валидизирана методика – калциев скор. Той отразява количеството калций в атеросклеротичните плаки. Това е изследване, което регистрира давност-

ните последствия от атерогенезата. Ние установихме категорично по-висока честота на лицата с положителен калциев скор сред групата болни с антифосфолипиден синдром, сравнени с групата със СЛЕ и здравите контроли. Корелационните анализи не установиха директна зависимост с антифосфолипидните антитела.

Анализирайки получените данни, заключихме, че антифосфолипидните антитела имат пряка връзка с ранните атеросклеротични промени, доказателство за което са повишените стойности на ИМТ в каротидните артерии и асоциацията им с aPL. Вероятно те играят ролята на спусък за инициране на проинфламаторната и атеросклеротичната каскада. В следващите етапи на формиране и разрастване на атеросклеротичната плака водеща роля играят автоимунните и автоинфламаторните процеси в съдовата стена.

Антифосфолипидните антитела доказано повлияват серумните нива на свободния LDL и нарушават липидния метаболизъм посредством увреждащото действие върху транспортните им молекули.

Антифосфолипидните антитела са една от причините за ендотелноклетъчна дисфункция, която е задължителен и най-ранен компонент на атерогенезата.

Можем да заключим, че антифосфолипидните антитела са важен, независим сърдечно-съдов рисков фактор не само заради тромботичните, но и заради проатерогенните им свойства.

## 6. ИЗВОДИ

1. В проучването не се установяват различия както в имунологично, така и в клинично отношение между първичния и вторичния антифосфолипиден синдром.

2. Основна клинична изява на АФС е съдовата патология, въпреки че някои от случаите не са асоциирани с тромбози. Можем да заключим, че антифосфолипидните антитела имат директно васкулопатично действие.

3. Имунологичният overlap и екстремно високите серумни нива на aPL-A се асоциират със значително по-малигнено протичане на заболяването.

4. Антифосфолипидните антитела могат да бъдат квалифицирани като независим проатерогенен фактор, тъй като в нашето проучване регистрираме значително по-висока честота на атеросклерозата на всички изследвани предилекционни места.

5. В нашето изследване установяваме категорична връзка на aPL-A с по-високи стойности на ИМТ спрямо болните от СЛЕ и здрави контроли.

6. Антифосфолипидните антитела са самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор – имат протромботичен и проатерогенен ефект.

## 7. ПРИНОСИ

1. За първи път в българската популация изследвахме влиянието на антифосфолипидните антитела върху атерогенезата.

2. За първи път в българската популация са изследвани органните прояви на антифосфолипидния синдром при някои ревматични заболявания.

3. За първи път е оценен calcium score при болни с антифосфолипидни антитела и СЛЕ, което е от практическа полза за клиничната практика.

4. За първи път е изследвано влиянието на различните типове антифосфолипидни антитела и комбинацията от тях върху съдовата патология.

5. За първи път е изследвано влиянието на различните типове антифосфолипидни антитела и комбинацията от тях върху патологичната бременност.

## **8. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ**

1. Н. Стоилов, Р. Рашков, Р. Стоилов. Антифосфолипиден синдром – исторически данни, етиология и патогенеза. Ревматология. 2011;19(4);26-33.

2. Н. Стоилов, Я. Здравкова, Р. Рашков. Антифосфолипиден синдром – антитела и клиничко-имунологични корелации. Ревматология. 2013;21(1);20-30.

3. N. Stoilov, Vl. Boyadzhieva, R. Rashkov, S. Stefanov, B. Marinov, V. Vladimirov. Antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. Oxidation Communications, 2016; 39, 1-1;195-203; IF:0,489.

4. N. Stoilov, Vl. Boyadzhieva, R. Rashkov, S. Stefanov, B. Marinov, V. Vladimirov. Clinical and immunological correlations in patients with antiphospholipid syndrome – Oxidation Communincations. 2016; 39, 1-1; 204-213; IF:0,489.

## НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. Н. Стоилов, Вл. Бояджиева, Р. Рашков, Б. Маринов. Клинико-имунологични корелации при пациенти с антифосфолипиден синдром 10-12.04.2014 г. РИУ Правец.

2. Н. Стоилов, Вл. Бояджиева, Р. Рашков, Б. Маринов. Антифосфолипиден синдром и атеросклероза. Годишна национална конференция по ревматология. 14-17.05.2015 г., хотел „Интернационал“, Зл. пясъци.

3. N. Stoilov, Vl. Boyadzhieva, R. Rashkov, B. Marinov. Clinical and immunological correlations in patients with antiphospholipid syndrome. 11<sup>th</sup> International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, Viena 02-06.09.2015.

4. Н. Стоилов, Вл. Бояджиева, Р. Рашков. Изследване на съотношение интима-медия на артерия каротис при болни от системен лупус еритематодес и антифосфолипиден синдром. Юбилейна национална конференция по ревматология с международно участие. 12-15.05.2016. Комплекс „Сънсет“ – Поморие.