

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

Д-р Николай Руменов Стоилов

**АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ
И АТЕРОСКЛЕРОЗА**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТУРД

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.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	9
3. ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	42
4. ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	42
5. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	44
6. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	58
6.1. КЛИНИКО-ИМУНОЛОГИЧНИ КОРЕЛАЦИИ ПРИ БОЛНИТЕ ОТ АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ	58
6.2. ПАТОЛОГИЧНО ПРОТИЧАНЕ НА БРЕМЕННОСТТА	68
6.2.1. ПАТОЛОГИЧНА БРЕМЕННОСТ – ОБСЪЖДАНЕ.....	77
6.3. СЪДОВА ПАТОЛОГИЯ	79
6.3.1. ТРОМБОЗИ.....	82
6.3.2. ВАСКУЛОПАТИИ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ ...	94
6.4. АТЕРОСКЛЕРОЗА.....	97
6.4.1. ВМІ И ЛИПИДЕН СТАТУС.....	97
6.4.2. УЛТРАСОНОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ	110
6.4.3. КАЛЦИЕВ СКОР	128
6.4.4. АТЕРОСКЛЕРОЗА – ОБСЪЖДАНЕ.....	134

7. ИЗВОДИ	138
8. ПРИНОСИ	139
9. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	140
10. ПРИЛОЖЕНИЯ.....	142
БИБЛИОГРАФИЯ	166

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
β 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 γ	– interferon- γ
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 тетрагидрофолат редуктаза

oxLDL	– oxidized low-density lipoprotein
PAF-AH	– тромбоцит-активиращ фактор – ацетилхидролаза
PON	– параоксоназа
TNF	– tumor necrosis factor
TNF- α	– tumor necrosis factor- α
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 (aPL). 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 aPL 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. aPL 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 клапни 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, остео-некроза 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 автоимунитета. Редица автоимунни 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. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Антифосфолипидният синдром (АФС) е автоимунно, мултисистемно заболяване, характеризиращо се с тромбоцитопения, венозни и/или артериални тромбози, патологично протичане на бременността при жени (пreekламписия, екламписия, спонтанни аборти) и наличие на хетерогенна група антитела – антифосфолипидни антитела [85].

Описан е за първи път през 1983 г. от Hughes като триада от венозни и/или артериални тромбози, тромбоцитопения и рецидивиращи спонтанни аборти и мъртви раждания.

Според един от неговите откриватели – Graham Hughes, XX век има две нови заболявания – СПИН и антифосфолипиден синдром [87]. Историята на антифосфолипидния синдром започва през 1906 година, когато Васерман работи върху серологичните тестове за сифилис [195]. През 1941 година се установява наличието на антиген в митохондриалната мембрана, известен като кардиолипин, който е в основата на изследванията за сифилис на VDRL тест (veneral disease research laboratory) [144]. Скринингови изследвания доказват, че съществуват хора с позитивен VDRL, но без данни за сифилис. Впоследствие се установява, че голяма част от пациентите с фалшивоположителни резултати за сифилис развиват СЛЕ [81].

През 1950 г. Конлей и Хартман доказват наличието на „лупус антикоагулант феномен“, който се характеризира с пролонгирано време на коагулация, свързано най-вече с протромбиновото време, при пациенти със системен лупус еритематодес. Този дефект се изявява при наличието на антифосфолипидни антитела, наречени „лупусни антикоагуланти“ [45]. Впоследствие се появяват и първите статии за циркулиращи антикоагуланти, фалшивоположителен тест за сифилис, тромбоза на съдове и връзката им със спонтанните аборти при бременни жени [32]. През 1972 г. Фейнстайн и Рапапорт представят термина „лупусен антикоагулант“. Те го описват като инхибитор, насочен срещу фосфолипиди, участващи в коагулационната каскада, който възпрепятства преобразуването на протромбин в тромбин [61]. Десетина години по-късно, през 1983 г., е разработен нов

имунологичен метод за установяване на антикардиолипинови антитела (aCL). Този метод се оказва много по-чувствителен за наличие на aPL отколкото VDRL при пациенти с лупус и тромботични явления [80]. Тогава този комплексен клиничен синдром е наречен „антикардиолипинов синдром“. Няколко години по-късно този термин е променен на „антифосфолипиден синдром“, тъй като е установено, че се образуват антитела към други фосфолипидни структури, различни от кардиолипин [84, 85, 86]. Така окончателно тази нозологична единица придобива своята идентичност през 1987 година. Тогава се представят и термините „първичен“ и „вторичен“ антифосфолипиден синдром.

През 1992 г. Ашерсон описва при редица пациенти с доказан антифосфолипиден синдром остра полиорганна недостатъчност, развиваща се в рамките на дни и седмици. Това състояние е наречено „катастрофален антифосфолипиден синдром“ [24, 25, 26].

Антифосфолипидният синдром е автоимунно заболяване със сложна патогенеза и неясна етиология. В повечето случаи се асоциира с друго автоимунно заболяване, най-често системен лупус еритематодес. Тогава се класифицира като вторичен АФС (ВАФС) [13, 79, 103]. По-рядко фигурира като самостоятелно заболяване, първичен антифосфолипиден синдром (ПАФС). През последните години се отхвърля разделението на АФС на първичен и вторичен поради липсата на патогенетични различия между тях.

В популацията превалират пациентите с първичен АФС, които са около 0,5% [42]. При вторичния АФС най-голямо значение има групата на пациентите със системен лупус еритематодес, които за Европа са 36% [42]. Честотата на СЛЕ сред женската популация е 20 на 100 000 индивиди. От другите ревматични заболявания най-често АФС се среща при: лупус-подобен синдром (5%), синдром на Съогрен (2,2%), ревматоиден артрит (1,8%), от останалите нозологични единици – васкулити, миозити и др., засяга около 0,5%. Най-често антифосфолипидният синдром засяга млади индивиди от женски пол, в детеродна възраст, значително по-рядко деца и само около 12% лица след 50-годишна възраст. Средната възраст на

дебют на заболяването в международен мащаб е 34-годишна възраст при стандартна девиация 13. Съотношението мъже : жени при първичен АФС с 1:3,5 и 1:7 при вторичен АФС за СЛЕ-асоцииран [42].

При педиатричните случаи статистиката е по-различна. Средната възраст на изява на заболяването е 10,7 г., като варира в границите на 1 до 17,9 години. Съотношението мъжки : женски пол е 1:1.3.

При пациентите над 50-годишна възраст заболяването е по-често при мъжете, като се изявява с инсулти или коронарни сърдечни инциденти [131]. Около 1% от всички болни с АФС (първичен и вторичен) развиват катастрофален антифосфолипиден синдром (CAPS). Около 50% от случаите на CAPS завършват със смърт.

Образуването на антифосфолипидни антитела може да бъде асоциирано с други, неревматични заболявания: болест на Крон, малигнени заболявания, саркоидоза, диабет, атерома, инфекциозни заболявания – проказа, сифилис, СПИН, хепатит С, цитомегаловирус [24, 140, 165]. Също така някои медикаменти могат да индуцират aPL антитела: хидралазин, прокаинамид, фенитоин, кинин/кинидин, интерферон. При стандартизирани изследвания се установява наличие на антифосфолипидни антитела, при около 1% от младите индивиди и до 3% от възрастната популация без това да води до някаква клинична изява на АФС.

За поставянето на диагнозата антифосфолипиден синдром се използват ревизираните през 2006 г. класификационни критерии от Сидни. Те се делят на две основни групи: клинични критерии и лабораторни критерии.

1. Клинични критерии

● Съдови тромбози

– Един или повече епизода на артериална, венозна и/или малкосъдова тромбоза, в който и да е орган или някоя тъкан..

– Тромбозата трябва да бъде доказана с обективен валидизиран метод или хистологично. При хистологично доказване трябва да бъде изключена всякаква вероятност за възпалителен процес в съдовата стена.

- *Патологично протичане на бременността*

- Един или повече спонтанни аборта след 10 г.с. при морфологично здрав плод, като това трябва да бъде документирано чрез ехография или директно изследване на плода.

- Едно или повече раждания на морфологично здрав плод преди 34 г.с. поради прееклампися, документирана по приетите критерии за плацентна инсуфициенция.

- Три или повече спонтанни аборта преди 10 г.с. при изключване на всякаква майчина анатомична, хормонална и хромозомна патология.

2. Лабораторни критерии

- Лупусни антикоагуланти, установени два или повече пъти през последните 12 седмици, изследвани според гайдлайна на Международното дружество по тромбоза и хемостаза.

- Антикардиолипинови антитела IgG, IgM или и двата в средно високи и високи титри поне два пъти за последните 12 седмици, установени по ELISA.

- Anti- β -2 glycoprotein I antibody, IgG, IgM или двата изотипа, установени два или повече пъти за последните 12 седмици по ELISA в плазма.

Когато са налице повече от един клиничен или един клиничен и един лабораторен критерий, диагнозата се приема за сигурна.

Антифосфолипидният синдром може да даде изява от почти всеки орган или система. Най-характерната му проява е тромбозата на кръвоносните съдове, като се засягат както венозната система, така и артериалната [52].

Друга характерна клинична изява на АФС при жени е патологичното протичане на бременността: спонтанни аборти в късна гестационна седмица (след 10-а), еклампсия, прееклампися, HELLP синдром.

За да бъде характеризирана дадена патологична находка като резултат от АФС, то трябва да бъде отхвърлен друг възможен причинител за това. За съдовите тромбози трябва да бъде отхвърлен всякакъв друг причинител, включително и възпалителен процес на съдовата стена. При

патологично протичане на бременността трябва да се изключат генетична аномалия на плода, инфекция, гинекологичен причинител и др. Генетичните дефекти, причиняващи вродени тромбофилии, не са редки и се експресират с клинична картина, подобна на АФС.

Всяка една структура, срещу която са насочени антитела при антифосфолипидния синдром, има важна физиологична роля в биохимичните процеси на макроорганизма. Именно за това при тази група болни се наблюдава тежка, в някои случаи и животозастрашаваща клинична изява.

Антителата при АФС могат да бъдат групирани в две отделни групи – насочени срещу отделни анионни фосфолипиди (табл. 1) и/или такива срещу белтъчните им кофактори (табл. 2) [2, 147, 148, 149].

В клиничната практика най-често използваните и най-добре проучени са антителата, насочени срещу: кардиолипин (aCL), 2GPI, анексин V, протеин С и протеин S.

Табл. 1. aPL при АФС, насочени срещу отделни анионни фосфолипиди

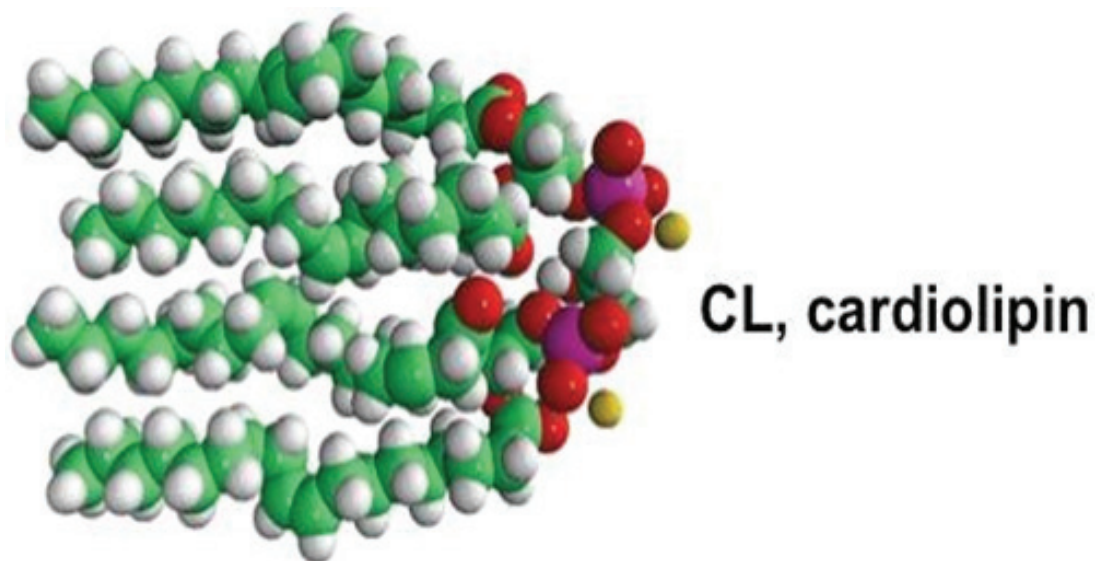
Антитела срещу фосфолипиди
Кардиолипин
Фосфатидилсерин
Фосфатна киселина
Фосфатидилинозитол
Фосфатидилхолин
Фосфатидилетаноламин

Табл. 2. Антитела срещу фосфолипид-свързващи протеини

Антитела срещу фосфолипид-свързващи протеини
<i>β2GP1</i>
<i>протеин С</i>
<i>анексин V</i>
<i>протеин S</i>
ниско и високомолекулни кининогени
фактор XII
C4b свързващ протеин
комплемент C4 и C5
хепаран сулфат
тромбин
други

Най-голямо клинично значение от антителата срещу фосфолипиди имат тези срещу кардиолипин – антикардиолипинови антитела (aCL). Те спадат към класа на имуноглобулините IgG, IgM, IgA, които имат способността да разпознават анионни фосфолипиди. При този тип антитела се забелязва силна корелация с венозни тромбози и спонтанни аборти. По-голямо клинично значение се отдава на IgG и IgM, а ролята на IgA е дискуссионна.

Кардиолипинът (CL) е изграден от две молекули фосфатидилглицерол посредством глицеролов гръбнак. Има и четири алкилни групи, които са носители на отрицателния електричен заряд. Кардиолипинът е част от нормалните плазмени липопротеини. Той играе важна роля в структурата на вътрешната митохондриална мембрана. Освен там, той може да бъде намерен и в клетъчната стена на повечето бактерии. Нарича се така поради факта, че първоначално е бил изолиран от клетки от говеждо сърце.



Фиг. 1. Структура на кардиолипин

Функциите на кардиолипина в митохондриалната мембрана са обосновани от специфичната му бициклична структура. Доказано е, че при промяна на рН и наличие на бивалентни йони, той може да променя своята пространствена структура. Така например при високо съдържание на Ca^{++} той може да премине от ламеларна в хексагонална структура. Това качество го прави важен участник в структурата на митохондриалната и клетъчната стена. CL формира канали за йонен транспорт през мембраната. При подходящи условия CL от вътрешната и външната мембрана променя своята структура, като образува калциево-йонни канали.

Посредством този механизъм кардиолипинът участва в механизма на апоптоза на клетките. В процеса важна роля играят ензимът цитохром С и Ca^{++} . Цитохром С се намира в пространството между външната и вътрешната клетъчна мембрана. Оттам през пори навлиза в цитозола, като стимулира навлизането на калциеви йони, които от своя страна стимулират допълнително синтез на цитохром С. Така, концентрацията на калциеви йони в клетката става токсична, което води до апоптоза на клетката. От своя страна цитохром С води до синтез на кардиолипин хидропероксидаза, който образува свързващи се пори между външната и вътрешната митохондриална мембрана. През тези пори ензимът навлиза в цитозола.

Кардиолипинът участва и в процеса на оксидативно фосфорилиране посредством регулацията на протонния поток.

Освен антифосфолипиден синдром други заболявания също се асоциират със засягането на кардиолипина. Тук спада синдромът на Балт, който представлява рядък генетичен дефект, водещ до смърт в ранна детска възраст. При него е налице мутация в гена, кодиращ ензима тафазин, отговарящ за синтеза на кардиолипин. Наблюдава се недостатъчно количество кардиолипин, съответно и недостиг на аденозинтрифосфат (АТФ) в миоцити, неврони и др. При тези болни се наблюдават миопатия, мускулна слабост и т.н.

Други заболявания, като болест на Паркинсон, на Алцхаймер, диабет, СПИН и др., са свързани с патологични процеси, засягащи кардиолипина.

При болестта на Паркинсон се смята, че оксидативният стрес и липидната пероксидация са съпътстващи фактори, водещи до митохондриална увреда на неврона. Това води до отпадане на неврони в субстанция негра. Този механизъм играе роля и в ранните етапи на развитие на болестта на Алцхаймер.

При пациенти с антифосфолипиден синдром се установява по-честа коморбидност със заболявания на нервната тъкан: мигрена, множествена склероза и др.

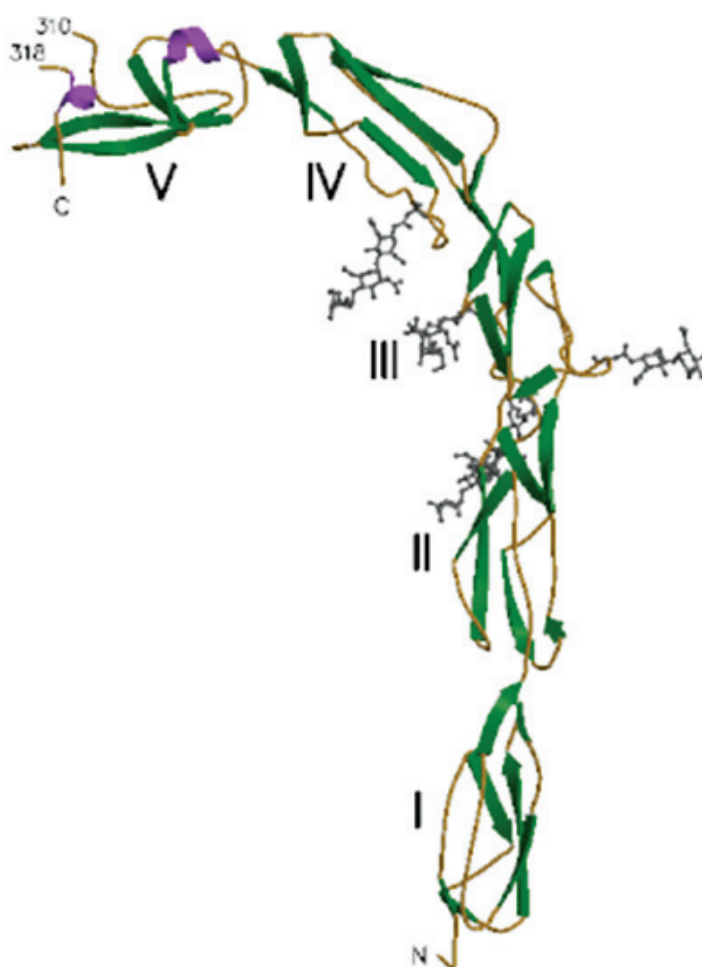
От другата група антитела срещу фосфолипид-свързващите протеини най-много изследвания са проведени върху: β 2GPI, протромин, протеин С, протеин S, анексин V. Антителата срещу останалите структури не са добре проучени и не се прилагат в ежедневната клинична практика.

Бета-2-гликопротеин 1 представлява плазмен кофактор, който играе роля на естествен антикоагулант. Антителата срещу β 2GPI са много по-специфични отколкото aCL и имат по-висока прогностична стойност за развитието на тромбози [4].

β 2GPI е плазмен протеин с молекулна маса \sim 50 kDa, намиращ се в концентрация около 200 μ g/ml, като приблизително 40% от него е свързан с различни липопротеини [151, 175]. Нивата му са независими от пол и възраст [31]. β 2GPI е високогликолизиран едноверижен полипептид, изграден

от 326 аминокиселини с висока концентрация на пролинови и цистеинови остатъци [31]. β 2GPI е съставен от 5 домейна, всеки от които от по 60 аминокиселини, класифицирани като Short Consensus Repeat или Complement Control Protein [121]. Петият домейн има модифицирана структура с двадесет допълнителни аминокиселини (изграден от 82 а.к.), две допълнителни молекули цистеин и дълъг С край на опашката. Така петият домейн се явява носител на положителен електричен заряд. Така се оформя свързващата част на β 2GPI за негативно заредени фосфолипиди, каквито са фосфатидилсерин, кардиолипин и др. [98, 112]. Бета-2-гликопротеин 1 има способността да свързва и други отрицателно заредени макромолекули, освен фосфолипидните. Такива са хепарин, тромбоцити и дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) от различен произход, най-често бактериален [113, 114].

Структурата му наподобява тази на протеините, участващи в системата на комплемента [76, 146].



Фиг. 2. Структура на β 2 glycoprotein I

Бета-2-гликопротеин 1 има редица физиологични функции. Той се проявява като транспортна молекула на различни плазмени молекули, някои от които аполипопротеини. Установено е, че $\beta 2\text{GPI}$ проявява афинитет към LDL и HDL, като се свързва с тях и ги транспортира до черния дроб. По този начин повлиява нивата на свободния холестерол.

$\beta 2\text{GPI}$ участва в процеса на апоптоза, като свързва анионни структури от фрагментираната клетка, най-често фосфолипидни частици от клетъчната стена, като кардиолипин. Така той играе ролята на белтъчен кофактор на кардиолипина.

При *in vitro* проучвания е доказано, че $\beta 2\text{GPI}$ взема участие в процеса на коагулация. Той блокира формирането на тромбин на две нива, контактната активация и тромбиназната активност [138, 171]. Също така инхибира аденозиндифосфат-зависимата тромбоцитна агрегация и инхибира активацията на фактор XII и фактор V по няколко различни механизма [126, 135, 138, 167, 172]. Някои от известните физиологични функции на $\beta 2\text{GPI}$ са представени в табл. 3.

Намалените плазмени нива на $\beta 2\text{GPI}$ се свързват с абнормно формиране на тромбин и повишен риск от тромбози. При някои индивиди се наблюдава вродено състояние на ниски стойности на плазмените нива на $\beta 2\text{GPI}$. Това състояние се проучва като рисков фактор за развитието на вродени тромбофилии.

Тромбозите при пациенти с aPL могат да се дължат на инхибиране на физиологичните процеси, в които участва бета-2-гликопротеин 1, от антителата, насочени срещу него [68].

Някои автори отдават случаите на дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) и катастрофален антифосфолипиден синдром на акумулирането на големи количества $\beta 2\text{GPI}$ в различни видове комплекси, в това число и имунни. Това води до ексцесивно намаляване на плазмените нива на бета-2-гликопротеин 1 и блокиране на изпълняваните от него процеси, в това число и на физиологичната му функция на естествен антикоагулант.

Табл. 3. Физиологични функции на β 2GPI

Някои от физиологичните функции на β 2GPI установени при in Vitro проучване	
Автор (референция)	Функция на β 2 glycoprotein I
Schousboe	Инхибиране на контактната активация на intrinsic механизма на коагулация
Nimpf et al.	Инхибиране на активността на тромбоцитната тромбиназна
Nimpf et al.	Инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация
Henry et al.	Инхибиране на активацията на фактор XII, посредством каолин или елагова киселина
Schousboe	Инхибиране на фактор XIIIa-медираната активация на прекаликреин
Shi et al.	Инхибиране на синтеза на фактор Ха
Schousboe and Rasmussen	Инхибиране на автоактивацията на фактор XII в плазмата
Mori et al.	Инхибирането на фактор Va-зависим протромбиназен комплекс и потенциране на образуване на тромбин в присъствието на активирания протеин С
McNally et al.	Инхибиране на активацията на фактор XII от VLDL

Проучване на Matsuda et al. при пациенти с ДИК синдром показва значително намаление на плазмените нива на β 2GPI [121].

Друго проучване сравнява пациенти с доказан SLE без наличието на aPL и такива с високи титри на антифосфолипидни антитела. При първата група, съпоставена със здрави контроли, не се установява разлика в нивата на β 2GPI. Втората група се сравнява със здрави контроли и пациенти със SLE без aPL, като се установява значително намаление на нивата на β 2GPI [126]. Този факт се асоциира с акумулирането му в комплекси с други плазмени структури, като липопротеини и имунни комплекси.

Въпреки многото научни разработки в тази насока през последните години, β 2GPI остава недобре проучена молекула. Освен споменатите функции, ролята му в организма остава ненапълно изяснена [54].

Протеин С и протеин S също са естествени инхибитори на коагулацията. Вроденият им дефицит е свързан с повишен риск от венозни тромбози. Веднъж активиран, протеин С инактивира протеин S, фактор Va и фактор VIII a.

В патогенетично отношение за тромбообразуването при АФС основна роля играят aPL [38]. Инфекциозната етиология на АФС не се ограничава само с „отключващия ефект” на инфекциозния процес. Установено е, че антителата срещу главния прицелен антиген на aPL – β 2GPI, реагират кръстосано с епитопи, експресирани от инфекциозните агенти, в резултат на молекулярна мимикрия между екзогенни молекули и β 2GPI. Дали индивидът ще развие АФС, или не, зависи основно от генетичната му predisпозиция, която може да благоприятства или не продукцията на кръстосанореагиращи антитела. Ако персистиращото позитивиране на aPL е необходимо, но недостатъчно условие за клиничната изява на синдрома, остава открит въпросът съществува ли генетичен фон, който да обясни защо носителите на aPL или развиват тромбози, или остават безсимптомни.

Антифосфолипидният синдром е мултифакторно, комплексно заболяване, което вероятно има и своя генетичен бекграунд. В подкрепа на това идват и няколко проучвания при първичен и вторичен АФС. Те доказват асоциираността му с HLA системата. Така например се установява асоциацията на първичния АФС с DR53, DR4, DQ7 и DR5. При вторичен АФС при СЛЕ се намира значителна честота на DR7 [41, 75, 163]. Предполага се, че два хаплотипа са отговорни за продукцията на анти- β 2GPI – това са HLA DQB1*0604/5/6/7/9-DQA1*0102-DRB1*1302 и DQB1*0303-DQA1*0201-DRB1*0701 [23, 39]. Също така се предполага асоциираността на образуването на лупусни антикоагуланти с HLA [22]. В подкрепа на генетичната теория за развитие на антифосфолипиден синдром е и фактът, че се наблюдава фамилна predisпозиция. Няколко проучвания показват значително по-често образуване на aCL при първа линия роднини на болни с АФС [48, 65, 74, 116, 118, 124, 132, 197]. Goel в своите проучвания доказва, че това заболяване според законите на Мендел се унаследява по автозомно-доминантен тип [73].

Като рискови фактори за развитието на АФС се приемат генетичните мутации, водещи до развитие на вродена тромбофилия. Към тях се отнасят фактор V на Лайден, който е най-честата тромбофилия, протромбин, 4G/5G и дефектът в метилен тетраhydrofolat редуктаза (MTHFR) [19, 143, 166]. MTHFR отговаря за реметилацията на хомоцистеин в метионин. Това от своя страна води повишаване на количествата на хомоцистеин. Това заболяване е свързано с тромботични изяви, дефекти в невралната тръба, колоректален рак, остра левкемия и др. [33, 34, 100, 160, 198].

Основната манифестация на антифосфолипидния синдром е тромбозата. Широко възприета е хипотезата за двете събития (two hit) за образуването на тромбоза. При първото събитие се образуват антифосфолипидните антитела, които държат организма в тромбогенна готовност и в очакване на второто събитие (фиг. 3) [168].

Такова може да бъде някакъв възпалителен процес и/или инфекция. Това е една от възможните хипотези за катастрофален антифосфолипиден синдром.



Фиг. 3. Хипотеза за двете събития

Както става ясно от фиг. 3, при „първото събитие“ е нарушена физиологичната роля на естествените антикоагуланти, фибринолизата, тромбоцитите, ендотелните клетки и моноцитите. При всички тези процеси организмът се намира в тромбозна готовност и при настъпване на „второто събитие“ се осъществява тромбозата.

Нарушенията в антикоагулантната система при АФС се обуславят от aPL, насочени срещу активирания протеин С, антитромбин III и анексин V.

Антикоагулантната функция на активирания протеин С се осъществява посредством свързването му и инактивирането на прокоагулантите – фактор Va и фактор VIIIa. Някои от антителата при АФС реагират директно с активирания протеин С. Други са насочени срещу протромбин, който взаимодейства с активирания протеин С. По този начин се инхибират антикоагулантните му функции [70].

Малък процент от aCL показват кръстосана реактивност с глюкозаминогликани, като хепарин и хепаран сулфат. По този начин се инхибира хепарин-зависимата активация на антитромбин III. Този механизъм се установява в до 80% от aCL позитивните пациенти [44].

Анексин А5 е катионен протеин със силно изразен афинитет към анионни фосфолипиди, формиращ протективен антикоагулантен щит. Формирането на комплекс между $\beta 2\text{GPI}$ и anti- $\beta 2\text{GPI}$ води до нарушаване на физиологичната му функция. Намаляването на анексин А5 в плацентарните вили при пациенти с АФС се свързва със спонтанни аборти при бременни жени [36, 152].

При пациентите с АФС се установяват нарушения в процеса на фибринолиза от ендотелните клетки. Антифосфолипидни антитела от клас IgG възпрепятстват разтварянето на фибрина от плазмина [70, Kolev et al., 2002]. Титрите на антителата, насочени срещу тъканния плазминоген-активатор (тПА), корелират с плазмените нива на тПА [70]. Някои моноклонални антитела при АФС реагират с тПА и инхибират действието му [114]. Също така при пациенти с АФС се наблюдават антитела срещу анексин А2 рецептора. Те оказват влияние върху плазмина, като повлияват

взаимодействието между тПА, плазминоген и рецептора за анексин А2 в ендотелните клетки [70]. Всички тези механизми оказват влияние върху фибринолизата при пациенти с АФС.

Антифосфолипидните антитела могат да окажат въздействие директно върху клетките, участващи в процеса на кръвосъсирване. Това са: ендотелни клетки, тромбоцити и моноцити.

При пациенти с АФС се установяват aPL антитела, насочени срещу бета-2-гликопротеин 1, експресиран върху клетъчната им мембрана или срещу други ендотелноклетъчни мембранни протеини [129, 161]. Това от своя страна води до директна увреда на ендотелните клетки и стимулиране на тяхната апоптоза. Антифосфолипидните антитела могат да бъдат отговорни за възпаление на ендотела. То се характеризира с експресия на адхезионни молекули, синтез на проинфламаторни цитокини и хемокини [77, 129]. Участието на ендотела в процеса на тромбогенезата се осъществява чрез: 1) експресия на тъканния фактор, 2) индукция на ендотелноклетъчната дисфункция, 3) смущаване на антикоагулантните механизми като редукция на секрецията на простациклин, протеин C/S активация, антитела срещу анексин А5 [129].

Тези механизми водят до директна или индиректна увреда на ендотелните клетки и могат да бъдат причина за възпаление на ендотелното пространство. Така, антифосфолипидните антитела могат да бъдат представени като директен причинител на ендотелноклетъчна дисфункция. Това от своя страна води до редица патологични процеси освен инхибирането на антикоагулантните им функции. Известен е фактът, че процесът на атеросклероза е свързан с ендотелноклетъчна дисфункция. Тя може да бъде приета като най-ранния и задължителен компонент в процеса на атеросклероза.

Тромбоцитите и взаимодействието им с антифосфолипидните антитела имат важна роля в патогенезата на АФС. Освен при контактната фаза на коагулацията, ролята на $\beta 2$ GPI като естествен антикоагулант се доказва и при контакта му с тромбоцитите. Той се свързва за отрицателно заредените фосфолипиди на тромбоцитната мембрана и инхибира протромби-

новата активност на активираните тромбоцити чрез потискане както на аденилатциклазната им активност, така и на АДФ индуцираната им агрегация (Kato et al., 1991). Най-нови изследвания [187] разкриват, че свързването на $\beta 2$ GPI за тромбоцитната повърхност е калций-зависим процес, който повлиява гликопротеините GP IIb/GPIIIa и по този начин регулира зависимата от тях тромбоцитна функция.

Моноцитите също вземат участие в процеса на тромбогенеза при антифосфолипидния синдром. Антифосфолипидните антитела индуцират моноцитната агрегация посредством NF- κ B транслокация и p38MAPK активация [191]. Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) може да стимулира експресията на тъканен растежен фактор в моноцитите посредством тирозин киназния рецептор Flt-1. Нови проучвания показват, че при пациенти с АФС се наблюдава повишена експресия на VEGF и Flt-1 в моноцитите [47].

Основните клинични изяви при антифосфолипидния синдром са съдовите тромбози, венозни и/или артериални, и патологичната бременност [159, 200]. Различните видове антитела показват различна корелация с клиничната изява, като няма еднопосочни данни в тази насока [97].

Артериалните тромбози възникват значително по-рядко от венозните при пациенти с АФС [42, 90, 192], като в повечето случаи се характеризират с мозъчен инсулт или инфаркт на миокарда [98, 99]. Около 30-40% от пациентите с aPL имат проява на съдова тромбоза, 30% от тях са на артериален съд [63, 112]. Най-често засегнато е мозъчното кръвообращение [71], като повече от половината от случаите се дължат на мозъчен инсулт и транзиторна исхемична атака, 23% са свързани с коронарна оклузия [27]. Проучванията показват силна корелация между високите титри на aCL, IgG и IgM както с венозни, така и с артериални тромбози [Hess et al., Nencini et al., 5, 21].

Антителата срещу $\beta 2$ GPI и протромбин показват силна асоциация с артериалните тромбози, като превалява мозъчносъдовата патология пред сърдечно-съдовата [69]. Антителата срещу протеин S се свързват с веноз-

ни тромбози, но не и артериални. aCL, LAC се асоциират както с венозни и артериални тромбози, така и с тромбоцитопения и спонтанни аборти.

LAC се приема като най-силният предиктивен фактор за съдови тромбози [30].

Наличието на антифосфолипидни антитела не означава непременно развитието на дадена клинична картина. Проучване показва, че между 1-5% от здрави, млади индивиди са позитивни за aCL и LAC, без това да води до някаква клинична изява [Juby and Davis, 1998, 150, 167]. Други автори посочват, че около 3% от бременните жени са положителни за aCL и LAC. Някои от тях развиват симптоматика на еклампсия или прееклампсия, без това да доведе до загубата на плода [46].

В голямата си част случаите на АФС са в контекста на системен лупус еритематодес [49]. Двадесетгодишно проследяване показва, че 30-70% от пациентите със SLE развиват АФС [16, 112]. При пациентите със СЛЕ най-често се наблюдават aCL (12-44%), LAC (15-34%), β 2GPI (10-19%) [Wong et al., 1991, Merkel et al., 1996, 17, 42, 112, 150].

Основна проява на АФС са спонтанните аборти и патологичното протичане на бременността [29]. Спонтанните аборти са при около 1% от популацията, желаещи да имат деца. От тях около 15% се дължат на антифосфолипиден синдром. (Класическата изява на спонтанен аборт при АФС е след 10 гестационна седмица. Спонтанните аборти могат да бъдат различни по своята генеза.)

Първоначално е лансирана тезата за интраплацентарна тромбоза с последващ контакт между кръвта на майката и плода като патогенетичен механизъм за фетална смърт и усложнения на бременността. Изследвания на хистологичен материал от плацента и абортивен материал при жени с АФС показват наличието не само на съдова тромбоза в плацентарен съд, но и данни за хронично и остро възпаление. Това доказва, че в патогенезата на фертилните смущения при пациенти с АФС взема участие повече от един механизъм [55].

Тромботичните изяви в плацентата са доказан патогенетичен механизъм за фетална смърт при пациенти с високи титри на антифосфолипид-

ни антитела. Плацентарните тромбози и инфаркти са характерни както за първия, така и за третия триместър от бремеността [55]. Проучвания *in vitro* доказват способността на aPL да индуцират прокоагулантен фенотип в плацентарните съдове [55] и да нарушат антикоагулантната активност на трофобласта [55, 152].

Данните от хистопатологичния анализ на абортивен материал при пациенти с доказан АФС не доказват наличието на тромботично събитие в плацентните съдове при преобладаващата част от случаите [55]. Феталната смърт, дължаща се на тромбоза в плацентен съд, показва силна корелация със спонтанните аборти в ранна гестационна възраст [158].

Тези изследвания доказват, че тромбозата на плацентни съдове не е достатъчна да обясни патологичната бременност при пациенти с АФС. Други патогенетични механизми вземат участие в този процес. Приема се схващането, че антифосфолипидните антитела атакуват директно структури на плацентата, като това довежда до увреждането им.

In vitro проучвания доказват, че антифосфолипидните антитела, в частност anti- β 2GPI, директно реагират с трофобласта, като по този начин нарушават неговата диференциация (матурация). Антителата могат да индуцират: 1) директна клетъчна увреда, 2) апоптоза, 3) инхибиране на пролиферацията и формирането на синцитиума, 4) намаляване на продукцията на hCG, 5) нарушения в инвазивността, 6) експресия на интегрини и кадхерини [55].

Антифосфолипидните антитела, особено anti- β 2GPI, атакуват трофобластни клетки, на чиито мембрани се експресират молекули β 2GPI или свързани с фосфатидилсерин по клетъчната повърхност [55].

Антифосфолипидните антитела могат да доведат до нарушаване на диференциацията на ендометриума. В комбинация с намалената експресия на комплемент-регулаторни молекули (DAF/CD55) предизвикват неспособност за имплантация на оплодената яйцеклетка. Като доказателство е фактът, че такива комплемент-регулаторни молекули се намират в ендометриума при биопсия [Francis et al., 2006]. Този ме-

ханизъм може да е причина за комплемент-медирана неспособност за забременяване.

Антифосфолипидните антитела, в частност anti- β 2GPI (поликлонални и моноклонални), могат да предизвикат имуномедирано възпаление в децидуата, реагирайки със стромалните клетки. Стимулира се повишената експресия на проинфламаторни молекули като ICAM-1, TNF- α и др. Експресията на β 2GPI върху клетъчната мембрана на децидуалните клетки служи като антиген за поликлонални anti- β 2GPI, IgG фракция [Borghini et al., 2007].

Тромбозата, като основна клинична изява на АФС, не пропуска и съдовете на плацентата при бременни жени [15]. Този патогенетичен механизъм е доказан като причина за фетална смърт. Проучвания през последните години доказват, че преобладаващата част от случаите на спонтанен аборт при пациенти с АФС не се дължи на плацентносъдова тромбоза.

Антифосфолипидните антитела директно увреждат трофобластите, стромалните децидуални клетки, ендометриалните клетки и др. Освен това предизвикват остро и хронично възпаление посредством ексцесивния синтез на проинфламаторни молекули и активиране на системата на комплемента (ICAM-1, TNF- α и др.), фиг. 4.

При бременни жени освен спонтанни аборти и потискане на вътреутеринното развитие на плода като изява на заболяването могат да бъдат диагностицирани еклампсии и прееклампсии [97, 128, 188]. Установено е, че случаите на еклампсия и прееклампсия са значително по-чести при жени, страдащи от антифосфолипиден синдром. Развитието на HELLP (хемолиза, повишени чернодробни ензими, ниски тромбоцити) се среща сравнително често при пациенти с АФС. Плацентната инсуфициенция може да доведе до нарушение в развитието на плода. Доказано е, че пациентки, позитивни на aPL, без поставена диагноза АФС, раждат по-малки деца в сравнение с aPL негативните [96].

Клиничната картина при АФС може да бъде много разнообразна, но не всички прояви се срещат с еднаква честота.



Фиг. 4. Патогенеза на плацентната увреда при АФС

Една от най-често засегнатите системи и с най-тежка изява е централната нервна система. Спектърът на изява е много разнообразен – от мигрена до внезапна смърт при исхемични прояви. Те могат да бъдат във връзка с тромбоза на церебрален кръвоносен съд. Мозъчната исхемия, свързана с aPL, е най-честата артериална тромботична изява [42]. Разликата от обикновения инсулт е във възрастта на индивида, която е няколко десетилетия по-рано от типичното за популацията. Инсултът при пациенти с АФС категорично се свързва с присъствието на aPL.

Освен тромботичните изяви в ЦНС, при АФС са характерни и уврежданията на нервната тъкан, за които са отговорни антикардиолипидните антитела [157]. Кардиолипинът е дифосфатидилглицерол, който взема участие в процеса на апоптоза на клетките и в процесите на фосфорилиране. Предполага се, че именно оксидативният стрес играе

важна роля при увредата на невроните. Според някои автори в процеса на стареене намалява количеството на кардиолипина в нервните клетки, което води до тяхната увреда. Вероятно този механизъм е отговорен за намаляването на невроните при хората с напредване на възрастта [130].

Една от теориите за развитие на болестта на Паркинсон е свързана с оксидативния стрес и отпадането на неврони в субстанция негра. Според някои автори този патогенетичен механизъм има участие и при развитието на болест на Алцхаймер и множествена склероза.

Когнитивните нарушения при АФС не са рядкост, като те варират от леки до тежка васкуларна деменция [3]. Пациентите с леки нарушения често страдат от трудности при концентрацията и по-често забравяне. Друга проява са психиатричните заболявания, които е възможно да бъдат отключени – поведенчески нарушения, психози и др. Пораженията на нервната система се установяват и при пациенти с вторичен АФС при СЛЕ. Те могат да се проявят както при исхемични прояви, така и при директна увреда на нервната тъкан. Според някои автори мозъчните поражения при пациентите със субклиничен СЛЕ са разположени по-дълбоко и по-периферно в бялото мозъчно вещество (56.25%) и наподобяват пораженията, съобщавани при първичен антифосфолипиден синдром [6, 7, 8, 11, 12, 164].

Мигрената е доста често срещано състояние при пациенти с АФС. Нови проучвания показват, че aPL доста често персистират при пациенти с главоболие [42, 177].

При пациентите с АФС и епилепсия има много по-голям риск от развитие на фокални исхемични прояви, amaurosi fugax и клапна патология.

По-редки прояви от страна на ЦНС при АФС са: хореа, трансверзална миелопатия, синдром на Guillain–Barre, загуба на слуха и др.

От страна на сърдечно-съдовата система проявите са много разнообразни: клапна патология, нарушения в коронарните артерии, дълбока венозна тромбоза, феномен на Рейно, ливедо ритикуларис [144, 163]. Клапни лезии се установяват с повишена честота при пациенти с aPL. Според различни проучвания те варират между 35% и 75% от болните с

АФС. Повечето от случаите са асимптомни. Клапните вегетации и стеснението на клапния отвор също не са рядкост. По честота на засягане на първо място е митрална клапа, следвана от аортна и трикуспидална. Механизмът на увреждане на клапите не ясен, но имуноглобулини, в това число и аСL, и фракции на комплемента са с доказана роля при валвулопатиите. Инфекциозният ендокардит е нетипичен за АФС. Състояние, определено като псевдоендокардит, е описано при пациенти с първичен АФС и СЛЕ-асоцииран. Той се характеризира с температура, сърдечен шум, клапни вегетации, сплинтър хеморагии, високи титри на aPL и отрицателни хемокултури.

Патология от страна на коронарните артерии е установена при пациенти с АФС, както и асоциация на aPL с инфаркт на миокарда. Има данни за изолирани случаи на нестабилна стенокардия.

Нетипични изява за АФС са интракардиални тромби, сърдечна дисфункция и синдром Х.

От страна на белите дробове се наблюдават много и различни манифестации. Най-честите са белодробен тромбемболизъм и белодробен инфаркт. Обикновено те са първата изява на антифосфолипидния синдром. Рецидивирацията белодробен тромбемболизъм може да доведе до развитие на пулмонална хипертония. Тя се развива при около 3% от пациентите с АФС.

Друга, рядка, но с много висока смъртност (над 50%) проява на АФС от страна на белите дробове е респираторен дистрес синдром при възрастни. Обикновено той е изява на катастрофалния антифосфолипиден синдром.

Отделителната система също може да бъде засегната под формата на тромбоза на реналната вена, микроангиопатия, АФС нефрит [20, 179]. Бъбрекът е орган, който много често се пораждава при пациенти със системен лупус еритематодес и АФС. Генезисът на увредата на най-малките съдове е различен при първичен и вторичен антифосфолипиден синдром. При първичния антифосфолипиден синдром увредата се дължи на микроангиопатия вследствие на микротромби, докато при СЛЕ най-чест е имуно-

медиираният гломерулонефрит. При вторичен АФС в контекста на СЛЕ може да се наблюдава комбинация между двата патогенетични механизма. Диференцирането на двата вида микроангиопатии е чрез бъбречна биопсия.

Други, характерни увреди на бъбрека при АФС са бъбречните инфаркти. Те могат да се дължат на оклузия или стеноза. Доказани са много по-чести оклузия и стеноза на артерия реналис при пациенти с АФС и артериална хипертония.

Ангажирането на кожата обикновено е под формата на ливедо ретикуларис и кожни улцерации [162].

Ливедо ретикуларис при АФС е идентично с това при СЛЕ с разликата, че може да бъде с неправилни разклонения и начупена структура [180].

Също така се наблюдава гангрена на пръсти, пурпура, палмо-плантарен еритем, анетодерма и др.

Проявите от страна на гастроинтестиналния тракт при АФС са сравнително редки, главно в контекста на катастрофалния антифосфолипиден синдром. Такива са интестиналната исхемия и перфорация вследствие на тромбоза. При много от пациентите се изразява с класическа картина на мезентериална тромбоза, много силна болка в епигастриума след обилно нахранване.

Честа проява при АФС са хематологичните отклонения. При около 25% от пациентите с АФС се установява тромбоцитопения, която не е тежка. Броят им варира от $50-100 \times 10^9$, като хеморагията не е често срещана. Galli открива наличието на антитела срещу тромбоцитните мембранни гликопротеини IIb/IIIa и Ib/IX при около 40% от aPL позитивните пациенти. Той установява и корелация между пациентите с антитромбоцитни гликопротеинни антитела и пациентите с тромбоцитопения [68]. Това е сигурно доказателство за патогенетичния механизъм на тромбоцитопенията при АФС. Може да се наблюдава съчетание между тромбоцитопения и хемолитична анемия, това състояние се нарича синдром на Еванс.

Изявите от страна на опорно-двигателния апарат при АФС не са чести, наблюдавани са асептична некроза на феморалната глава, на навикую-

ларната кост и др. [178]. Тези манифестации нерядко са вследствие на увреда на съдовете, „хранещи“ костта.

Може би най-честата изява и първопричина за поставяне на диагнозата антифосфолипиден синдром е неспособността за забременяване или усложнение на бременността, в това число и спонтанни аборти [185].

Честотата на отделните изяви на АФС варират, като най-чести, срещащи се при повече от 20% от пациентите, са: венозна тромбоза, тромбоцитопения, спонтанен аборт, мозъчносъдови инциденти, мигрена и ливедо ретикуларис [29]. По-малко чести са тези, които се срещат при 10-20% от болните с АФС: сърдечни клапни увреди, еклампсия/пreeклампсия, преждевременно раждане, хемолитична анемия и заболявания на коронарните артерии. Като необичайни се класифицират наблюдаваните при по-малко от 10% от пациентите с АФС: епилепсия, васкуларна деменция, хореа, тромбоза на ретиналната артерия и/или вена, amaurosis fugax (преходна загуба на зрението на едното око), 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 (табл. 4).

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 [127].

В процеса на атерогенезата участват както вродени, така и придобити фактори – тютюнопушене, хиперхолестеролемия, захарен диабет и др. [67, 120].

Съвременни изследвания доказват, че към патогенезата на атеросклеротичния процес имат отношение възпалителният компонент на имунния отговор, както и елементи на автоимунитета (автоантитела, автоантигени и автореактивни лимфоцити) [78]. Редица автоимунни ревматични болести, включително РА, СЛЕ и АФС се характеризират с акселерирана атеросклероза и следователно с повишен риск от кардиоваскуларни заболявания и смъртност [155].

Табл. 4. Клинични прояви на АФС

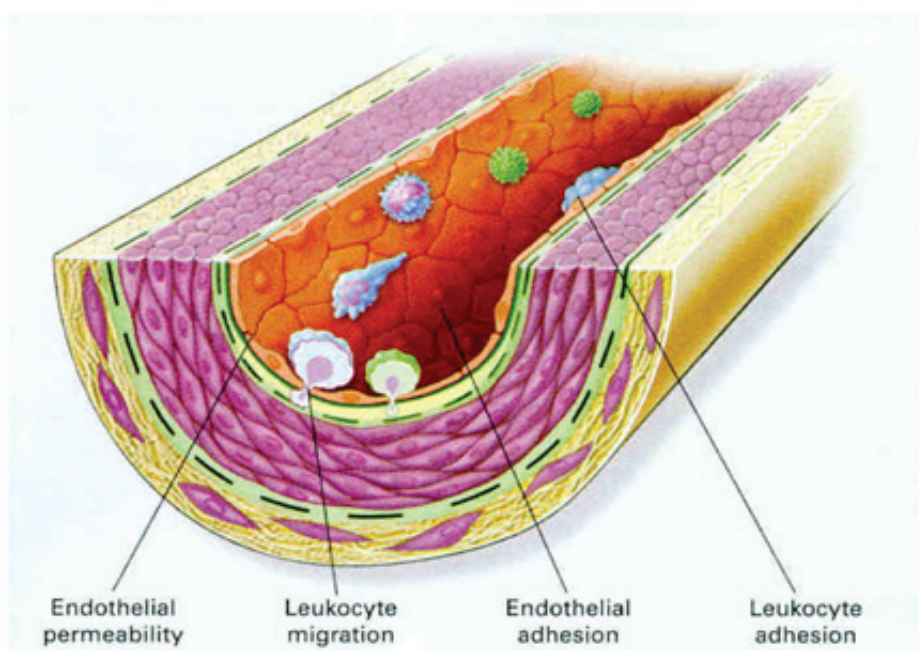
Чести (> 20%)	По-малко чести (10-20%)	Необичайни (< 10%)	Редки (< 1%)
Венозен тромбемболизъм	Сърдечно-клапни заболявания	Епилепсия	Адренална хеморагия
Тромбоцитопения	Прееклампсия или еклампсия	Съдова деменция	Трансверзелен миелит
Спонтанни аборти	Преждевременно раждане	Хорея	Budd-Chiari синдром
Мозъчен инсулт или транзиторни исхемични атаки	Хемолитична анемия	Тромбоза на ретинални съдове (артерия или вена)	
Мигрена	Коронарна болест	Amaurosis fugax	
Ливедо ретикуларис		Пулмонална хипертония	
		Улцерации по долни крайници	
		Дигитална гангрена	
		Остеонекроза	
		АФС нефропатия	
		Мезентериална исхемия	

Атеросклерозата е мултифокално, бавнопрогресиращо, имуномедиано възпалително заболяване, ангажиращо артериалната стена [156]. То се характеризира с натрупване на липидни частици в съдовата стена, водещо до задебеляване на интимата, в резултат на което намалява еластичността на съдовата стена, настъпва оклузия на лумена на кръвоносния съд и редуция на кръвотока [60]. Скорошни проучвания доказват, че процесът на атеросклероза започва в ранна детска възраст, но дава клинична изява десетилетия по-късно.

Рискът от ранното развитие на атеросклероза при пациенти с аутоимунни заболявания се обуславя от традиционни рискови фактори, хронично генерализирано възпаление, таргет-специфични аутоимунни процеси. Тези процеси се допълват от хроничната употреба на лекарства, като КС, които влошават ВМІ, водят до хипергликемия и хиперлипидемия.

Приема се, че хуморални и клетъчни имунни механизми участват в началото и/или развитието на атероматозни лезии [89].

Като имуномедиран процес, в патогенезата на атеросклерозата са включени макрофаги, които се трансформират в пенести клетки, Т-клетки, аутоантитела, аутоантигени, които обичайно са компоненти на съдовата стена, холестеролови частици и проинфламаторни цитокини, секретирани от клетките, намиращи се в атеросклеротичните плаки – IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, TNF, INF- γ и тромбоцитния растежен фактор.



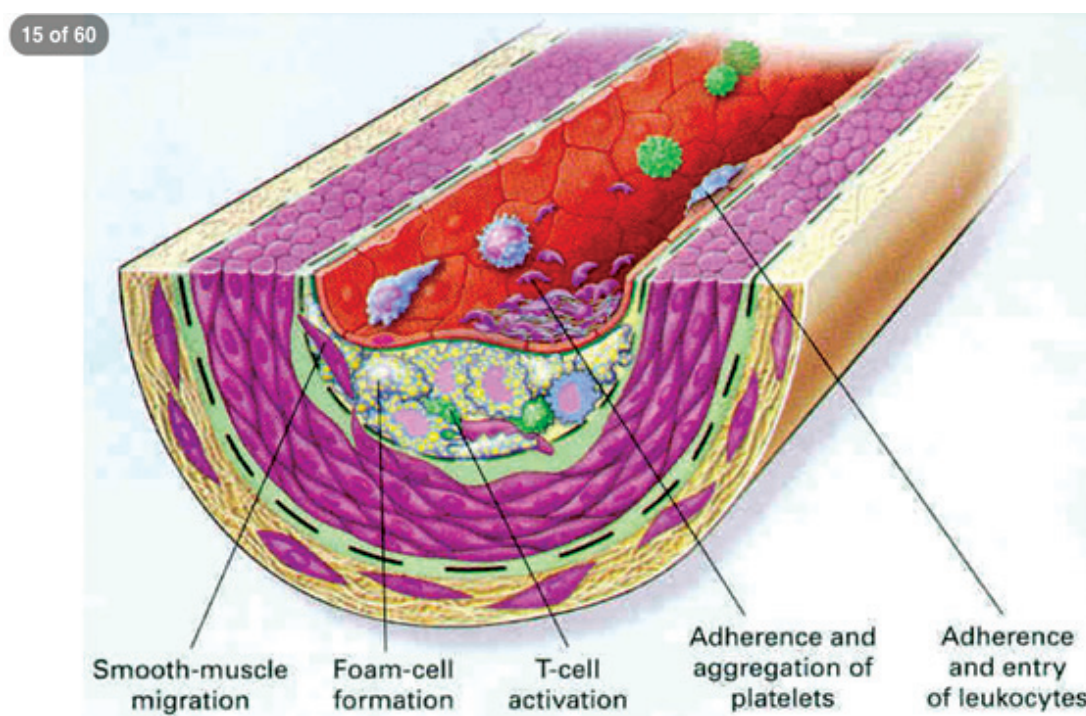
Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. The earliest changes that precede the formation of lesions of atherosclerosis take place in the endothelium.

From: Ross, N Eng J Med 1999,340(2) 115-26

Фиг. 5. Ендотелна дисфункция при атеросклероза

В ранния стадий на атеросклерозата настъпва оксидиране на LDL холестерола, в резултат на което възникват ендотелноклетъчна дисфункция и експресия на съдовоклетъчни адхезионни молекули и хемокини (фиг. 5) [50, 196].

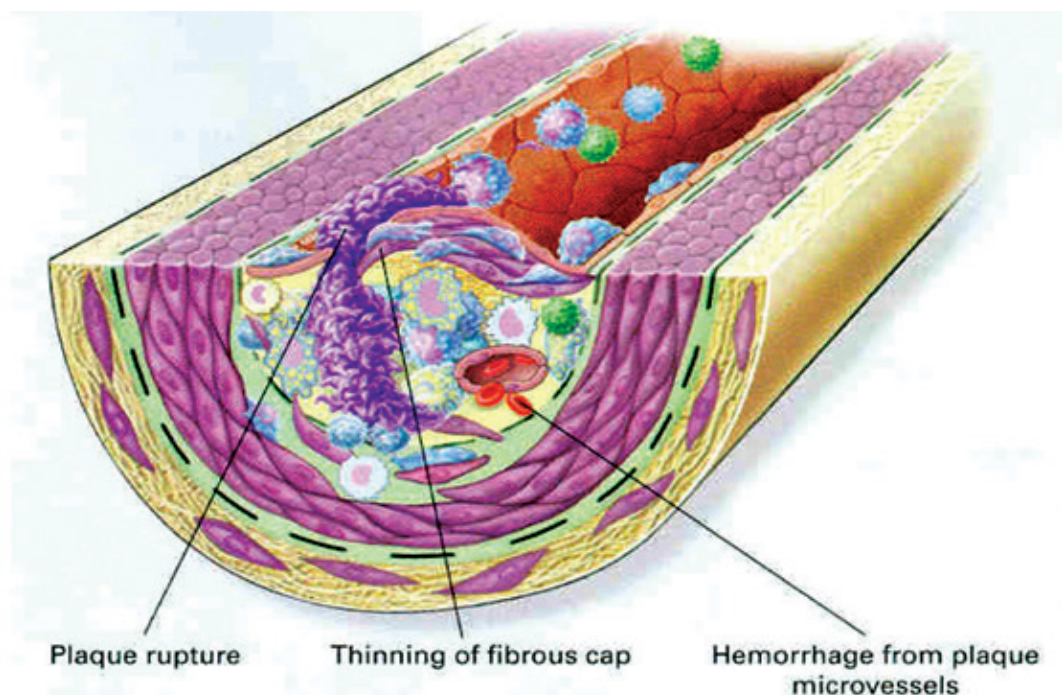
Активирането на адхезионните молекули води до струпване на мононуклеарни левкоцити (моноцити), които се диференцират в макрофаги и взаимодействайки с повърхностни рецептори, постъпват чрез ендоцитоза в съдовата стена. Тези макрофаги поглъщат оксидирания LDL холестерол и се превръщат в пенести клетки, продуциращи растежни фактори и цитокини. Те стимулират пролиферация на съдовата гладка мускулатура и формирането на плаки (фиг. 6) [40]. В субендотелното пространство се струпват и Т-клетки, предимно тип 1 Т-хелперни клетки (Th1). Там те отделят цитокини, които отключват системен възпалителен отговор [78, 101]. В екстрацелуларното пространство на интимата липопротеините често са свързани с протеогликановите молекули.



Fatty-Streak Formation in Atherosclerosis. Fatty streaks initially consist of lipid-laden monocytes and macrophages (foam cells) together with T lymphocytes. Later they are joined by various numbers of smooth-muscle cells.

Фиг. 6. Формиране на плака

Ролята на клетъчния имунитет е установена в изследвания върху експериментални животински модели на болестта. Резултатите сочат участие на автореактивни Т-клетки в атерогенезата. На базата на такива изследвания е доказано, че атеросклерозата е Th1-медиран процес.

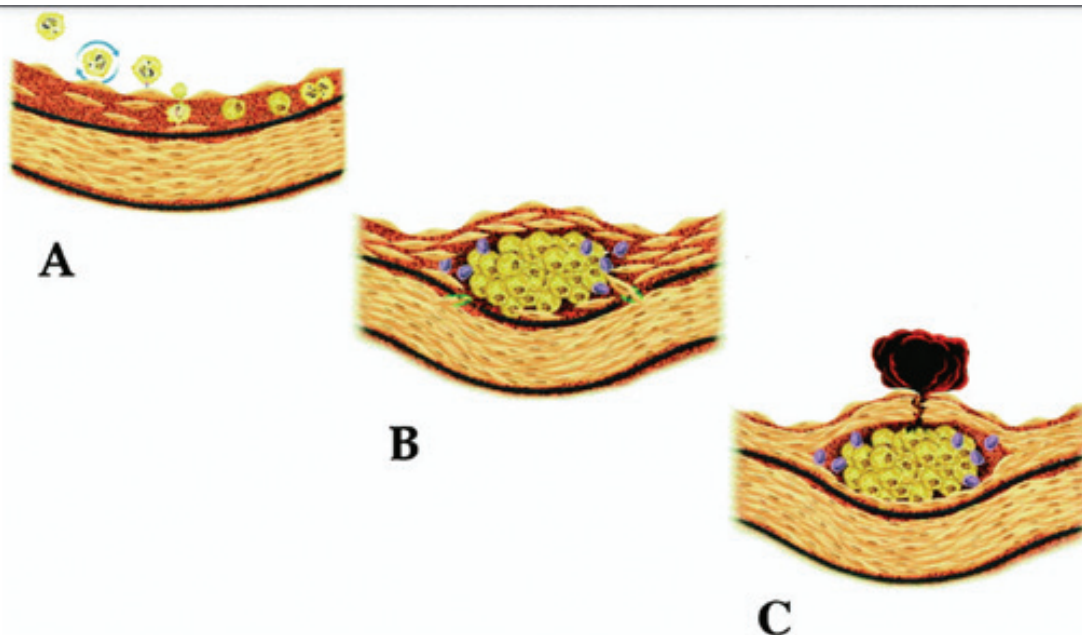


Unstable Fibrous Plaques in Atherosclerosis. Rupture of the fibrous cap or ulceration of the fibrous plaque can rapidly lead to thrombosis and usually occurs at sites of thinning of the fibrous cap that covers the advanced lesion.

Фиг. 7. Нестабилна атеросклеротична плака

Участието на възпалителния процес се установява във всички етапи на образуването на атеросклеротичната плака (фиг. 8).

Доказано е, че хиперлипидемията, в частност повишените нива на нископлътностните липопротеини (LDL), е основен рисков фактор за развитието на атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания [199]. Половината от случаите на инфаркт на миокарда са при индивиди без данни за повишени стойности на LDL.



Participation of inflammation in all stages of atherosclerosis. A, Leukocyte recruitmer to the nascent atherosclerotic lesion. B, T lymphocytes join macrophages in the intim during lesion evolution. C, Ultimately, inflammatory mediators can inhibit collagen synthesis and evoke the expression of collagenases by foam cells within the intimal lesion.

From: Libby: Circulation, Volume 105(9).March 5, 2002.1135-1143

Фиг. 8. Участие на възпалителния процес в образуването на атеросклеротична плака

Това налага търсенето и разработването на нови биомаркери, даващи достоверна информация за предразположението към развитието на атеросклероза и тромбози [66, 88, 181].

Такива могат да бъдат:

- oxLDL
- β 2GPI
- anti-oxLDL
- anti- β 2GPI
- Complex – oxLDL/ β 2GPI и свързаните с него антитела
- HDL
- аполипопротеини.

Два основни процеса обуславят развитието на атеросклеротичната плака – ендотелноклетъчната дисфункция и инфилтрацията на субендотелното пространство и задебеляването на интима-медия (IMT – intima-media thickness).

Доказано е, че при пациенти с АФС и СЛЕ се наблюдава ранно развитие на феморални и каротидни плаки, IMT, както и намаляване на лумена на съда [108]. развитието им не е свързано с класическите кардиоваскуларни рискови фактори – хиперлипидемия, диабет, тютюнопушене, затлъстяване и хипертония. Не се установяват различия в плаките при първичен и вторичен антифосфолипиден синдром.

Един от основните фактори за развитието на атеросклерозата е наличието на ендотелноклетъчна дисфункция [72]. Един от основните методи за установяване на ендотелна дисфункция е поток-медираната дилатация (FMD – flow mediated dilatation). Този показател е силно намален при пациенти с АФС, като FMD показва силна корелация с aCL.

Съвременни изследвания потвърждават асоциацията между aPL и атеросклерозата чрез откриването на $\beta 2$ GPI в проби от човешки атеросклеротични плаки, получени чрез каротидна ендартеректомия. В субендотелните участъци и в слоя интима-медия в граничните зони на човешки атеросклеротични плаки е установено изобилие от $\beta 2$ GPI, който се локализира в съседство с CD4+T клетките. Това подкрепя предположението, че $\beta 2$ GPI служи като мишена за автоимунна реакция, която подпомага прогресията на лезиите. При изследване на хистологичен материал от ендартеректомия се установява и наличието на HSP, oxLDL в атеросклеротичната плака. Антифосфолипидните антитела показват кръстосана реактивност с anti-oxLDL, anti-HDL, anti-apolipoproteins [142]. Присъствието на тези антигени в атеросклеротичната лезия води до имунен отговор и стимулирането на инфламаторна каскада, което обуславя прогресията на атеросклеротичната плака [89].

В процеса на атерогенеза $\beta 2$ GPI играе физиологична роля в почистването на клетъчните фрагменти при процеса на апоптоза, като същевременно участва в процеса на инхибиране на коагулацията като естествен

антикоагулант. По този начин $\beta 2\text{GPI}$ има антиатерогенен ефект, свързвайки се и транспортирайки LDL до черния дроб [37].

Основната физиологична роля на LDL е участие в изграждането на клетъчната мембрана, синтез на хормони и др. Той е първичен плазмен липиден преносител с една молекула аполипопротеин (apo) B-100. LDL постъпва в организма по два начина – чрез синтез в черния дроб и чрез прием с храната. Окислението на LDL се осъществява в кръвообращението и интимата от свободните радикали H_2O_2 . По своята същност LDL е непатогенна, неатерогенна частица, но оксидирана му форма има силна проатерогенна функция [141]. Оксидирането на LDL води до появата на широка гама от оксидативно модифицирани липиди и протеини, които са високоимуногенни и предизвикват силен автоимунен отговор [91]. Антителата срещу HDL, $\beta 2\text{GPI}$, aCL намаляват активността на ензима, предотвратяващ оксидирането на LDL.

От основно клинично значение за атерогенезата са модифицираните форми на LDL (mLDL), в частност oxLDL [186]. Последният е високоатерогенна частица, доминираща над останалите липопротеини, подпомагаща поемането на холестерол от пенестите кретки. Литературните данни през последните години показват, че са установени високи титри на mLDL в атеросклеротични плаки при хора с автоимунни заболявания [105, 176, 194]. Циркулиращите антитела срещу mLDL при човека са главно IgG изотип от проинфламаторен субклас 1 и 3, докато антителата от изотип IgM спадат към групата на „естествените антитела“ (natural antibodies), които имат протективна функция [170]. $\beta 2\text{GPI}$ разпознава oxLDL, като формира комплекс – $\beta 2\text{GPI}/\text{oxLDL}$. Антителата, насочени срещу комплекса водят до Fc-медирано поемане на LDL от макрофагите [82, 92]. $\beta 2\text{GPI}$ инхибира поемането на oxLDL от макрофагите, като по този начин играе ролята на антиатерогенен белтък, който се инхибира от anti- $\beta 2\text{GPI}$ [19, 122, 123].

Към комплекса oxLDL/ $\beta 2\text{GPI}$ може да се присъедини CRP, което да доведе до формирането на комплекс – oxLDL/ $\beta 2\text{GPI}/\text{CRP}$ [123]. Антителата срещу този комплекс (oxLDL/ $\beta 2\text{GPI}/\text{CRP}$) водят до Fc γ -медираното му поглъщане от макрофагите. Литературните данни показват, че при па-

циентите с автоимунни заболявания (СЛЕ, АФС, РА, захарен диабет) и акселерирана атеросклероза се установят oxLDL/ β 2GPI/CRP комплекси, които се формират в атеросклеротичната плака, откъдето се освобождават и навлизат в кръвообращението и участват в процеса на атеротромбоза [43, 106, 107, 169].

През последните години няколко проучвания установяват сигнификатно по-ниски нива на HDL при пациентите със СЛЕ и АФС [Hochberg, 1991, 53, 83]. HDL осъществява своята антиатерогенна функция, като предотвратява акумулацията на холестерол в артериалната стена, свързвайки се с него и транспортирайки го до черния дроб. High-density lipoproteins (HDL) е частица, изградена от: външен амфипатичен слой, съдържащ свободен холестерол, фосфолипиди, аполипопротеини и хидрофобно ядро от триглицериди и холестерол естер. HDL има антиинфламаторна функция – инхибира продукцията на моноцит хемоатрактант протеин-1 (MCP-1), ограничава експресията на цитокини, като TNF- α , IL-1. Повишената концентрация и/или функция на HDL има силно изразен вазопротективен ефект.

Основната функция на HDL е преносът на ензими: параоксоназа (PON), тромбоцит-активиращ фактор-ацетилхидролаза (PAF-AH), лектин-холестерол ацилтрансфераза (LCAT), холестерилестер трансферазен протеин (CEPT). Параоксоназата (PON) е ензим с антиоксидантна активност, който циркулира в плазмата, свързана с HDL [58, 117]. Неговата функция е да предотвратява окисляването на липопротеините с ниска плътност (LDL) и да редуцира активността на oxLDL, като по този начин има антиоксидантен и кардиопротективен ефект срещу атеросклерозата [93].

Атеросклерозата може да бъде разгледана като автоинфламаторно заболяване. В последните години се получиха неоспорими данни, че в атерогенезата участват имуномедиирани процеси, водещи до ендотелна дисфункция и инвазия на субендотелното пространство с имунокомпетентни клетки, поддържащи възпалението [156].

Автоимунните ревматични заболявания доказано се характеризират с акселерирано развитие на атеросклероза и повишена честота на СС инциденти.

АФС е мултисистемно автоимунно заболяване с неясна етиология и неприявдим изход. В патогенезата на заболяването важна роля играят антифосфолипидните антитела. Те имат директно влияние върху процеса на коагулация. Косвено повлияват различни процеси, като този на атерогенеза, чрез увреждането на ендотелноклетъчната дисфункция. Механизмите на действие на антифосфолипидните антитела и патогенезата на АФС не са добре изяснени, което налага проучванията в тази насока да продължават.

3. 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.

4. 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.

5. 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 5 е представена възрастово-половата характеристика на изследваните индивиди, разпределени по групи.

Табл. 5. 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: пола 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 ≥ 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

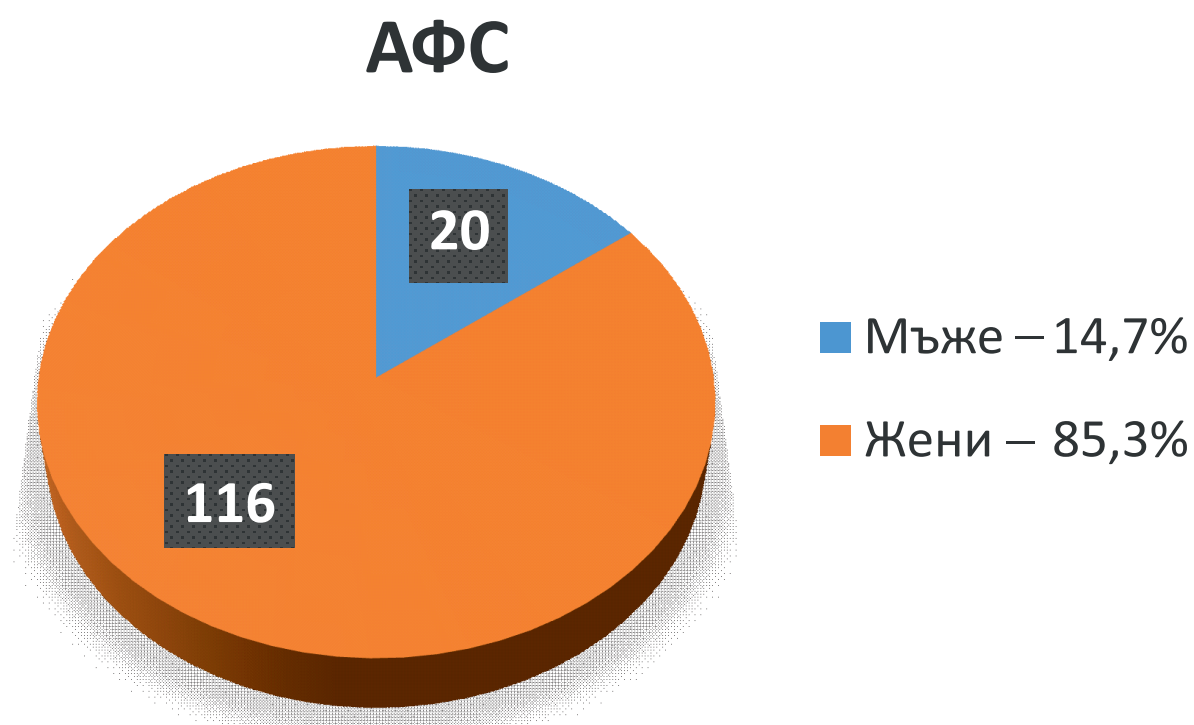
- Болни с анамнеза за малигнено заболяване.
- Болни с остра и хронично изострена органна недостатъчност.
- Болни с малигнена, неконтролирана артериална хипертония и артериално налягане над 140/90 mm Hg в момента на изследването.
- Болни с диабет.
- Болни с доказана остра или хронична вирусна инфекция: 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.

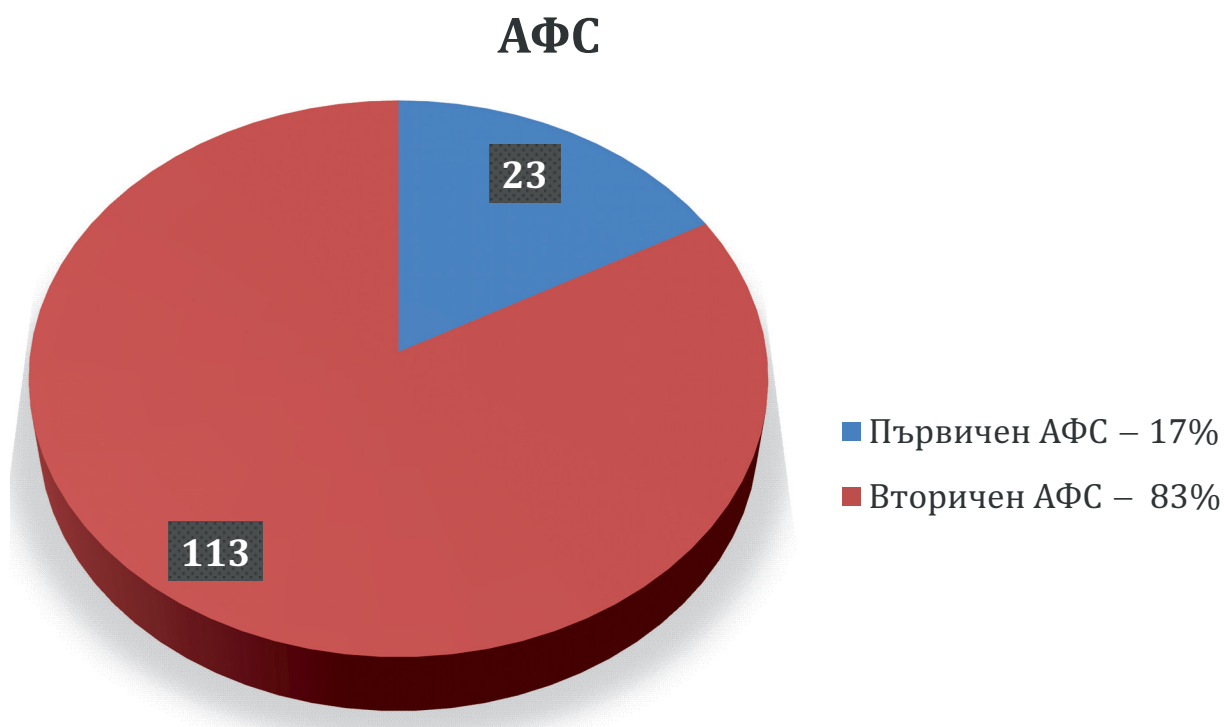
Болните, включени в изследването, са подбрани на случаен принцип от Клиниката по ревматология към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” за периода април 2011 г. – април 2017 г.

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

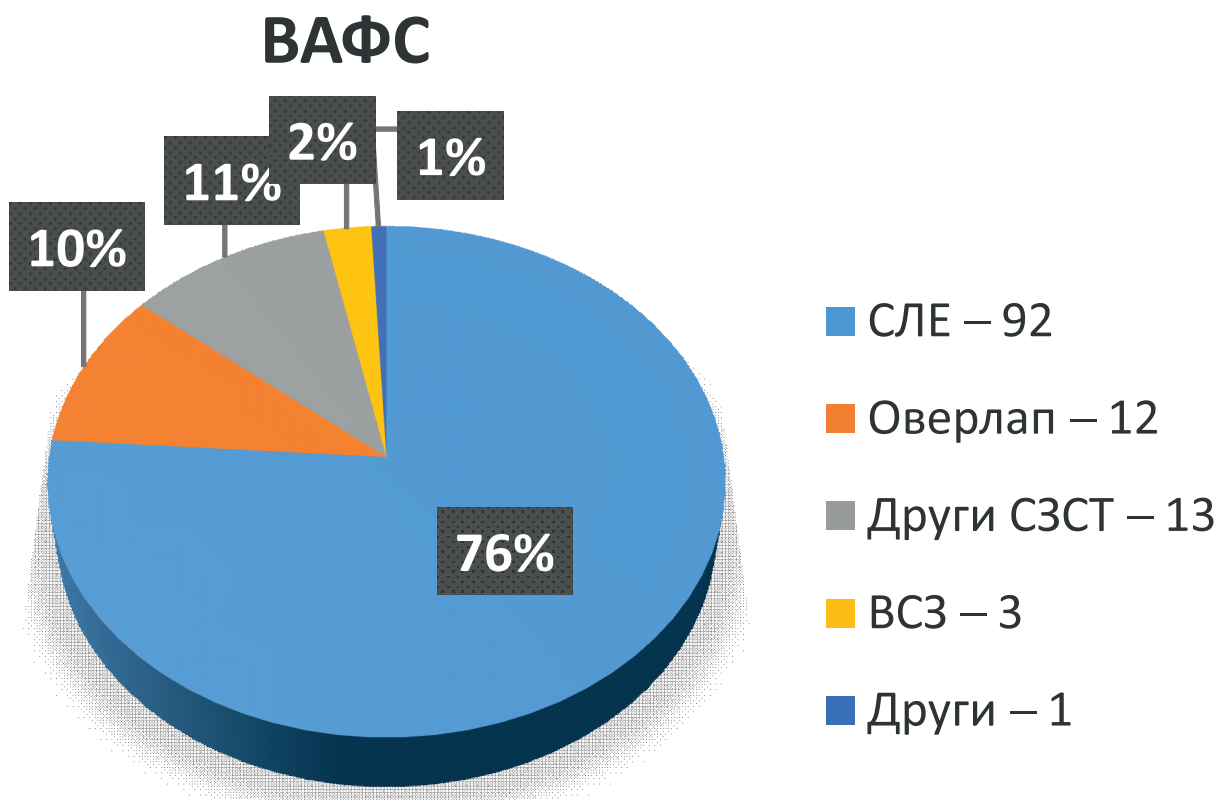
Изследвани са 136 лица, изпълващи класификационните критерии за антифосфолипиден синдром от Сидни, 2006 г. От тях 20 (14,7%) са мъже и 116 (85,3%) – жени. От тях 23-ма (17%) боледуват от първичен антифосфолипиден синдром, при 113 (83%) души АФС е в контекста на съпътстващо автоимунно ревматично заболяване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



Фиг. 9. Полова принадлежност на болните от АФС



Фиг. 10. Честотно разпределение на ПАФС и ВАФС



Фиг. 11. Разпределение на ВАФС по нозологични единици

Средната възраст на поставяне на диагнозата за болните от анти-фосфолипеден 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.

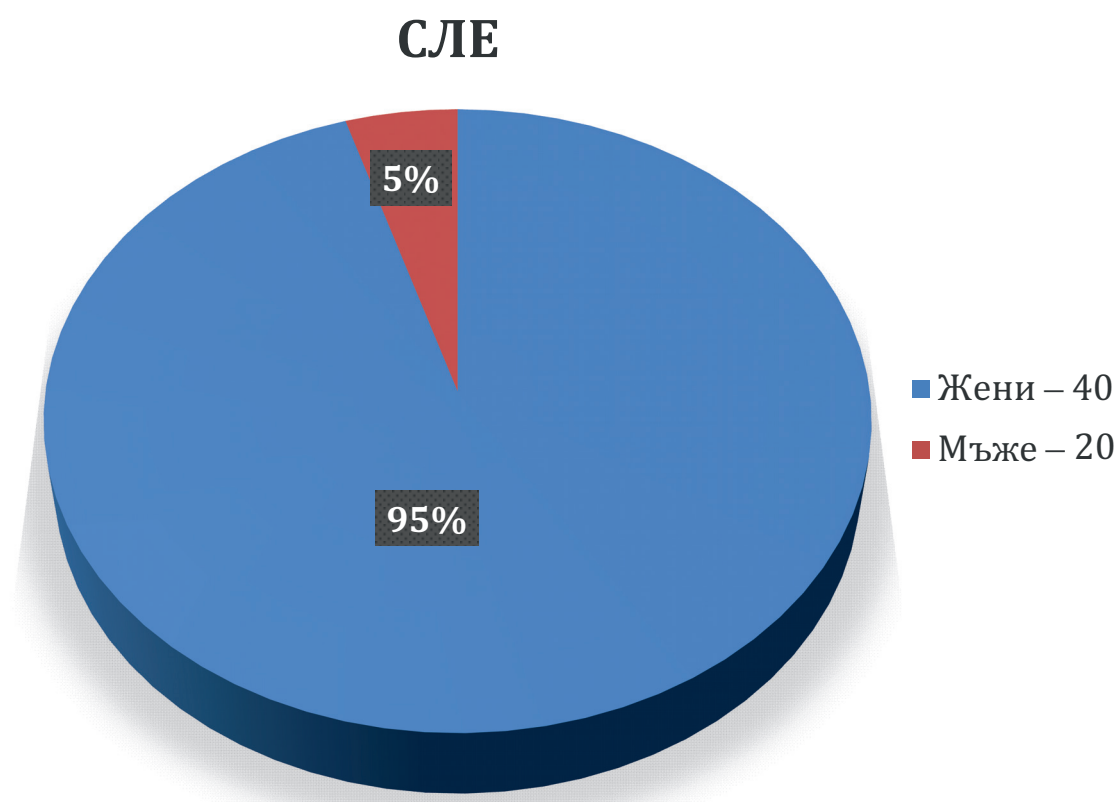
Табл. 6. Възрастова характеристика при дебют и диагноза на болните от АФС

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

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.).

Табл. 7. 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



Фиг. 12. Полова характеристика на болните от СЛЕ

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

– средна аритметична, медиана – мерки за оценка на централната тенденция;

– стандартно отклонение – мярка за оценка на разсейването;

– честотни таблици – *абсолютни честоти* – броят на единиците в отделно взета група, *относителни честоти* – броят на единиците в отделно взета група, отнесен към общия брой единици в съвкупността;

– графично представяне на резултатите – *стълбовидни и бокс-плот диаграми* – за представяне на обобщаващите статистически характеристики, *секторни диаграми* – представяне на относителни честоти.

2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) или тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk test) – за сравнение на формата на честотните разпределения на количествените променливи с формата на нормалното разпределение.

3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – за изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории. Тестът се основава на кръстосана таблица (таблица на спрегнатост).

4. Параметричен t-тест (Independent Samples t-test) при сравняване на две независими групи – използва се, когато разпределението на изследваната количествена променлива е нормално в двете групи.

5. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test) при сравняване на повече от две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

6. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

7. Бисериален корелационен коефициент (Biserial correlation coefficient) – при изследване на корелационна връзка между две променливи, когато едната променлива е дихотомна, а другата променлива е количествена с нормално разпределение.

8. Корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – при изследване на корелационната зависимост между две рангови променливи или когато разпределението не е нормално.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

Стандартни лабораторни изследвания

- ПКК
- Биохимия
- Липиден панел
- Чернодробни проби

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 УМ-БАЛ “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 или положителен резултат за лупусен антикоагулант (LAC).

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 Барбуй изследват пациенти, позитивни за лупусни антикоагуланти, и установяват, че IgG антителата възпрепятстват активирането на протромбина, както и превръщането на фактор X и VII в Xa и VIIa. Те правят извода, 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 [35].

Клинични методи

Инструментални изследвания

Процесът на атеросклероза е валидизиран чрез:

- Intima-media thickness – ултрасонографско изследване на aa. carotes
- 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 изявява 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 надежден 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 В-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 [83, 108, 110, 115, 118, 189].

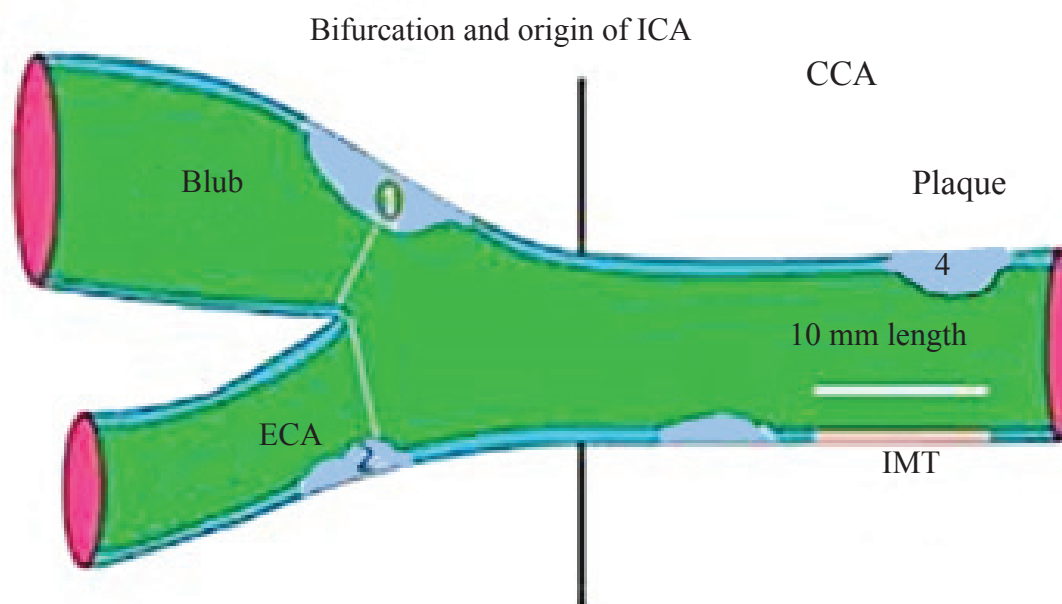
При изследването на каротидните артерии се спазва работният алгоритъм, установен от ревизирания през 2011 г. Mannheim Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011) [184].

При липсата на атеросклеротична плака, чрез В-mode ултрасонография се визуализират анатомичните слоеве на съдовата стена. Пространството от ръба на лумена до границата медия-адвентиция 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 [59, 193, 201].

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 адвентиция-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. 13. 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 [14, 15].

➤ 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 [16].

➤ 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)* [184]. 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 пре-

доставено 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 Ca score е осъществено от единствен изследовател с призната специалност по образна диагностика.

6. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

6.1. 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 еритематодес 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. 8. 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 β 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- β 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 9.

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.

Честотното разпределение на симптомите по групи, както и корелационният анализ са представени в таблица 9.

Табл. 9.

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

Продължение на табл. 9

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
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

Продължение на табл. 9

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
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

Недвусмислено беше потвърдена връзката на съдовата патология с aPL. Проблемът е разгледан подробно в глава 6.3.

От проведения 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. 10. Описателна статистика на ПАФС

Група	Първичен АФС	N	%
APS	Не	114	83,8
	Да	22	16,2
	Общо	136	100,0

Табл. 11. Описателна статистика на ВАФС

Група	Вторичен АФС	N	%
APS	Не	23	16,9
	Да	113	83,1
	Общо	136	100,0

Табл. 12. Описателна статистика на ВАФС при СЛЕ

Група	Вторичен АФС при СЛЕ	N	%
APS	Не	45	33,1
	Да	91	66,9
	Общо	136	100,0

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.

Лицата, боледуващи от вторичен АФС, са разделени в три субгрупи 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 13, 14 е представен имунологичният статус на aPL по групи.

Табл. 13. Честотно разпределение на aCL-A по видовете АФС

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. 14. Честотно разпределение на anti- β 2GPI-A по видовете АФС

Показател		anti- β 2GPI		Общо n (%)	p
		$\leq 3x$ 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)	

От проведеня статистически анализ можем да заключим, 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.

Изключение правят антителата срещу β 2GPI при групата други системни заболявания на съединителната тъкан, където се регистрира значимост ($p = 0,012$). При анализирането на данните заключихме, 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 фор-

мирани 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 χ^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).

Честотните разпределения по групи са представени в таблици 15 и 16.

Патологичната бременност и съдовата патология са разгледани подробно в глава 6.2 и 6.3.

Табл. 15. Честотно разпределение на тромбозите по групи

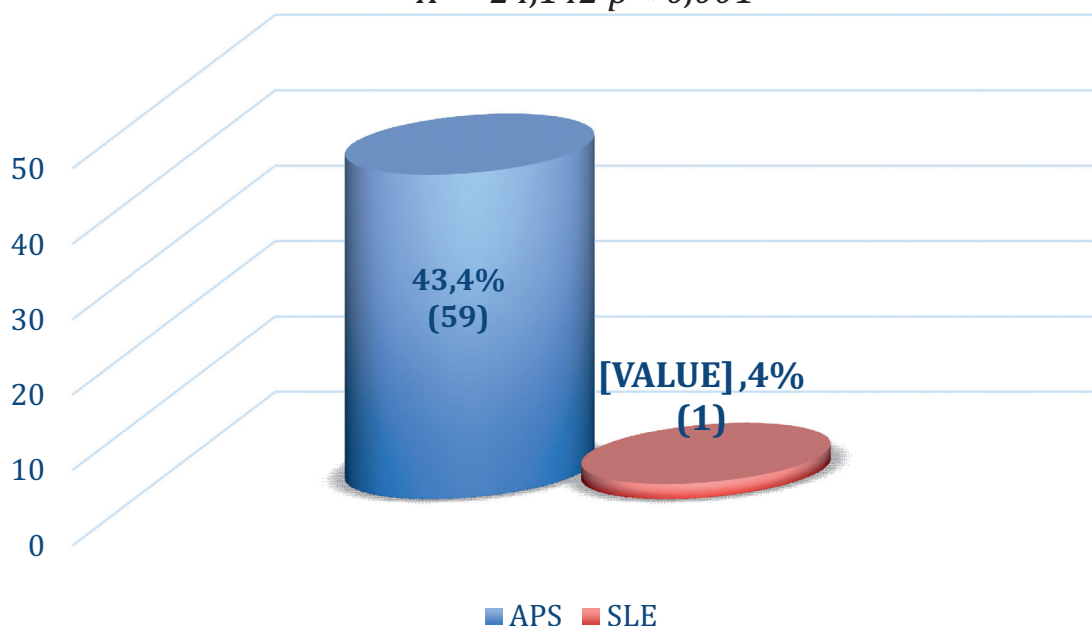
Тромбоза	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	77 (56,6)	41 (97,6)	118 (66,3)	24,142	1	< 0,001
Да	59 (43,4)	1 (2,4)	60 (33,7)			
Общо	136 (100)	42 (100)	178 (100)			

Табл. 16. Честотно разпределение на патологичната бременност по групи

Патологична бременност	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	89 (65,4)	40 (95,2)	129 (72,5)	14,281	1	< 0,001
Да	47 (34,6)	2 (4,8)	49 (27,5)			
Общо	136 (100)	42 (100)	178 (100)			

Тромботични инциденти

$$\chi^2 = 24,142 \quad p < 0,001$$



Фиг. 14. Честотно разпределение на тромбозите по групи

При проведеня корелационен анализ беше използван методът на многостъпална логистична регресия, който е най-подходящ при качествени променливи.

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 1 ($p = 0,048$) (табл. 17).

Лицата, включени в изследването, нямат друг рисков фактор за рети-
нална увреда, в това число глаукома и пигментна ретинопатия.

Табл. 17. Корелационен анализ на aPL-A с ретинопатия

Признак	Антитела	p
ретинопатия	aCL	p = 0,024
	anti-b2GPI	p = 0,048

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

Табл. 18. Корелационен анализ на aPL-A с гломерулонефрит

Признак	Антитела	p
Гломерулонефрит	aCL < 3x	0,812
	aCL > 3x	0,501
	anti-b2GPI < 3x	0,119
	anti-b2GPI > 3x	0,82
	anti-Prothrombin < 3x	0,044
	anti-Prothrombin > 3x	0,642

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 дирек-
тен 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.

6.2. Патологично протичане на бременността

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

Бременността е рисков период както за плода, така и за родилката. Около една трета от бременностите в световен мащаб завършват със спонтанен аборт, преждевременно или мъртво раждане.

Всички болни от АФС, включени в проучването, изпълват реви-зираните критерии за антифосфолипиден синдром от Сидни, 2006 г. Всякакви други причини за гинекологична патология при жените са отхвърлени.

От сравнителната статистика между групите в нашето изследване ус-тановяваме значителната разлика при патологията на бременността меж-ду групите.

Регистрираните гинекологични усложнения в контекста на анти-фосфолипидния синдром са патологично протичане на бременността (еклампсия, прееклампсия, преждевременно раждане), спонтанен аборт, мъртво раждане и родоразрешение по медицински показания.

Данните за гинекологичната патология при жените в нашето проучва-не са регистрирани както към момента на прегледа, така и ретроспективно по надлежния ред, с доказателствена медицинска документация.

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

Спонтанните аборти са основната изява на гинекологичната патоло-гия в нашето изследване. Регистрират се при 31,9% (37) от АФС и при 5% (2) от СЛЕ, докато при здравите контроли няма данни за спонтанни аборти.

На табл. 19 е представена подробна характеристика на гинекологич-ната патология.

Табл. 19. 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. 20. Описателна статистика 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 антитела – 72,34% (34), и най-рядко регистрираме anti-Prothrombin антитела 6,38% (3). Впечат-

ление прави значително по-високата честота на екстремно високите титри на aCL и anti-β2GPI антитела сред гинекологичната патология при АФС (табл. 20).

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

Табл. 21. Честотно разпределение на патологична бременност по групи

Патологична бременност	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	P
Не	89 (59,4)	40 (95,0)	129 (72,5)	14,281	1	< 0,001
Да	47 (40,5)	2 (5,0)	49 (27,5)			
Общо	116 (100)	42 (100)	178 (100)			

Табл. 22. Честотно разпределение на мъртвите раждания по групи

Мъртво раждане	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	125 (92,6)	42 (100)	167 (94,4)	3,297	1	0,069
Да	10 (8,62)	0 (0)	10 (5,6)			
Общо	116 (100)	42 (100)	177 (100)			

Табл. 23. Честотно разпределение на спонтанните аборти по групи

Спонтанен аборт	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	99 (72,8)	40 (95,2)	139 (78,1)	10,448	1	< 0,001
Да	37 (31,9)	2 (5,0)	39 (21,9)			
Общо	116 (100)	42 (100)	178 (100)			

Табл. 24. Честотно разпределение на родоразрешенията по медицински показания, по групи

Родоразрешение по медицински показания	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	125 (91,9)	42 (100)	167 (93,8)	5,621	1	0,049
Да	11 (9,48)	0 (0)	11 (9,48)			
Общо	116 (100)	42 (100)	178 (100)			

Табл. 25. Описателна статистика на обстетричната патология по групи

Показател		Статистика	APS	SLE	Общо	χ^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 χ^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. Подробна характеристика е представена на таблици 26, 27.

Статистическата тенденция се наблюдава в случаите на натрупване на определен показател в контекста на дадена променлива, но не се достига до значим резултат. Това явление е характерно за рядка патология и недостатъчен брой данни. При увеличаване на обема на данните обикновено резултатите достигат статистическа сигнификантност.

Беше проучена връзката на обстетричната патология в контекста на антифосфолипидния синдром с антителата срещу $\beta 2GPI$, с корелационните анализи точен тест на Фишър и χ^2 . Тук не се установи статистически значима корелация. Подробна характеристика на проведените анализи е представена в таблици 28 и 29.

Табл. 26. Честотно разпределение на aCL с патологична бременност

Патологична бременност	aCL		Общо n (%)	χ^2	df	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	33 (71,7)	35 (56,5)	68 (63)	2,647	1	0,064
Да	13 (28,3)	27 (43,5)	40 (37)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

Табл. 27. Честотно разпределение на anti-β2GPI с патологична бременност

Патологична бременност	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	19 (61,3)	44 (66,7)	63 (64,9)	0,605
Да	12 (38,7)	22 (33,3)	34 (35,1)	
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)	

Табл. 28. Честотно разпределение на aCL при мъртвите раждания

Мъртво раждане	aCL		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	43 (93,5)	55 (90,2)	98 (91,6)	0,729
Да	3 (6,5)	6 (9,8)	9 (8,4)	
Общо	46 (100)	61 (100)	107 (100)	

Табл. 29. Честотно разпределение на anti-β2GPI при мъртвите раждания

Мъртво раждане	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	28 (90,3)	59 (90,8)	87 (90,6)	1,000
Да	3 (9,7)	6 (9,2)	9 (9,4)	
Общо	31 (100)	65 (100)	96 (100)	

Табл. 30. Честотно разпределение на aCL при спонтанните аборти

Спонтанен аборт	aCL		Общо n (%)	χ ²	df	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)				
Не	36 (78,3)	41 (66,1)	77 (71,3)	1,899	1	0,068
Да	10 (21,7)	21 (33,9)	31 (28,7)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

Табл. 31. Честотно разпределение на anti-β2GPI при спонтанните аборти

Спонтанен аборт	anti-b2GPI		Общо n (%)	χ ²	df	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)				
Не	21 (67,7)	51 (77,3)	72 (74,2)	1,002	1	0,317
Да	10 (32,3)	15 (22,7)	25 (25,8)			
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)			

Табл. 32. Честотно разпределение на aCL

Родоразрешение по медицински показания	aCL		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	43 (93,5)	55 (88,7)	98 (90,7)	0,512
Да	3 (6,5)	7 (11,3)	10 (9,3)	
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)	

Табл. 33. Честотно разпределение на anti-β2GPI

Родоразрешение по медицински показания	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	29 (93,5)	58 (87,9)	87 (89,7)	0,494
Да	2 (6,5)	8 (12,1)	10 (10,3)	
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)	

Антифосфолипидният синдром е заболяване със сложна автоимунна генеза и изобилие от автоантитела, които се намират в непрекъснато взаимодействие помежду си.

Поради това в нашето прочване изследвахме връзката на имунологичния overlap на антифосфолипидните антитела с гинекологичната патология при жените, боледуващи от антифосфолипиден синдром.

Приложихме мултифакторен корелационен анализ, при който проследяваме 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- β 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 obstetric патология, за да формират статистически достоверна група.

В нашето проучване 55,2% (16) от жените с патологична бременност са едновременно позитивни за антителата срещу aCL и β 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 34.

Табл. 34. Мултифакторен анализ на aPL при патологичната бременност

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

Чрез приложения мултифакторен анализ установяваме статистически значимо по-висока честота на едновременното носителство на

aCL и anti-β2GPI антитела при жените с патологично протичане на бременността, $p = 0,029$. От статистическия анализ прави впечатление, че с най-висока честота сред жените с obstetricna патология в групата с антифосфолипиден синдром се установява 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. 35. Мултифакторен анализ на aPL при спонтанните аборти

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)	
Общо	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. 35.

С точния тест на Фишър изследвахме комбинираното влияние на aPL-A върху спонтанните аборти. Установихме статистически значимо, по-високо честотно разпределение ($p = 0,034$) сред групата болни от АФС, които са едновременно позитивни за aCL и anti-β2GPI антитела, в екстремно висок титър.

При останалите групи не се установи статистически значим резултат.

Изследвахме съвкупното влияние на антифосфолипидните антитела и при другите видове obstetricни състояния – мърво раждане и родо-разрешение по медицински показания. При тях статически значима корелация не се регистрира.

Резултатът от статистическия анализ е представен на таблица 36.

Табл. 36. Мултифакторен анализ за мъртво раждане

Комбинация от антитела	Мъртво раждане		Общо n (%)	p
	Не n (%)	Да n (%)		
> 3x aCL + > 3x b2GPI	34 (53,1)	4 (50,0)	38 (52,8)	0,837
> 3x aCL + < 3x b2GPI	9 (14,1)	2 (25,0)	11 (15,3)	
< 3x aCL + > 3x b2GPI	7 (10,9)	1 (12,5)	8 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x b2GPI	14 (21,9)	1 (12,5)	15 (20,8)	
Общо	64 (100)	8 (100)	72 (100)	

6.2.1. 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 obstetricните прояви на АФС, така и имунологичните корелации.

От представените резултати прави впечатление, че гинекологичната патология сред жените, боледувачи 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 антителата 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 анти-тела. 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, боледувачи от антифосфолипиден синдром. Установяваме силна статистическа връзка на спонтанните аборти при едновременното носителство на aCL-A и anti- β 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.

6.3. 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. 37 е представена описателната статистика на изследваните симптоми по групи.

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

От таблица 37, където са представени честотните разпределения на симптомите, прави впечатление значително по-високата честота на съдовите състояния в сравнение с болните от СЛЕ без наличието на антифосфолипидни антитела.

Табл. 37. Описателна статистика на съдово-асоциираната 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

Продължение на табл. 37

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
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

6.3.1. Тромбози

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

Табл. 38. Корелационен анализ на тромбозите по групи

Тромбоза	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	77 (56,6)	41 (97,6)	118 (66,3)	24,142	1	< 0,001
Да	59 (43,4)	1 (2,4)	60 (33,7)			
Общо	136 (100)	42 (100)	178 (100)			

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 такива. В групата на болните от антифосфолипиден синдром с един тромботичен инцидент са 26,5% (36), докато при СЛЕ случаят е един – 2,4% ($p = 0,001$). На таблица 39 е представено подробно описание на сравнителната статистика между групите.

Табл. 39. Честотно разпределение на случаите с един тромботичен инцидент по групи

Един тромботичен инцидент	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	100 (73,5)	41 (97,6)	141 (79,2)	11,31	1	0,001
Да	36 (26,5)	1 (2,4)	37 (20,8)			
Общо	136 (100)	42 (100)	178 (100)			

От дескриптивната статистика установяваме, че при болните от 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 на антифосфолипидния синдром ($p = 0,024$).

Табл. 40. Честотно разпределение на рецидивиращите тромбози по групи

Три и повече тромботични инцидента	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	p
Не	121 (89)	41 (100)	162 (91,5)	0,024
Да	15 (11)	0 (0)	15 (8,5)	
Общо	136 (100)	41 (100)	177 (100)	

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.

Проследихме и анализирахме вида на съдовата патология, както и асоциацията ѝ с антифосфолипидните антитела. Подробна характеристика е представена на таблици 41, 42, 43, 44.

Табл. 41. Честотно разпределение на aCL при един тромботичен инцидент

Един тромботичен инцидент	aCL		Общо n (%)	χ^2	df	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	35 (76,1)	46 (74,2)	81 (75)	0,050	1	0,822
Да	11 (23,9)	16 (25,8)	27 (25)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

Табл. 42. Честотно разпределение на aCL с рецидивиращи тромботични инциденти

Три и повече тромботични инцидента	aCL		Общо n (%)	χ^2	df	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	40 (87)	56 (90,3)	96 (88,9)	0,303	1	0,582
Да	6 (13)	6 (9,7)	12 (11,1)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

Табл. 43. Честотно разпределение на anti- $\beta 2$ GPI с един тромботичен инцидент

Тромбоза	anti-b2GPI		Общо n (%)	χ^2	df	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	20 (64,5)	32 (48,5)	52 (53,6)	2,180	1	0,140
Да	11 (35,5)	34 (51,5)	45 (46,4)			
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)			

Табл. 44. Честотно разпределение на anti- $\beta 2$ GPI с рецидивиращи тромботични инциденти

Три и повече тромботични инцидента	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)		
Не	29 (93,5)	56 (84,8)	85 (87,6)	0,327
Да	2 (6,5)	10 (15,2)	12 (12,4)	
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)	

Използвахме статистическите анализи χ^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 никое от изследваните антифосфолипидни антитела.

Не се установи зависимост на тежестта на патологията с титъра на конкретно aPL антитяло. Резултатите са представени подробно на таблици 41, 42, 43, 44.

Проучихме влиянието на имунологичния овърлап на aPL с тежестта на клиничната изява на антифосфолипидния синдром. Приложихме мултифакторен анализ, при който беше изследвано комбинораното влияние на aCL и anti- β 2GPI, както и титъра им върху тромботичните инциденти.

Табл. 45. Мултифакторен анализ при рецидивиращите тромбози

Комбинация от антитела	Три и повече тромботични инцидента		Общо n (%)	p
	Не n (%)	Да n (%)		
> 3x aCL + > 3x b2GPI	30 (50,8)	8 (70,7)	38 (52,8)	0,048
> 3x aCL + < 3x b2GPI	11 (17,5)	0 (0,0)	11 (15,3)	
< 3x aCL + > 3x b2GPI	7 (11,1)	1 (11,1)	8 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x b2GPI	13 (20,6)	2 (22,2)	15 (20,8)	
Общо	63 (100)	9 (100)	72 (100)	

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).

Табл. 46. Честотно разпределение на ДВТ по групи

ДВТ на крайници	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	101 (74,3)	42 (100)	143 (80,3)	13,454	1	< 0,001
Да	35 (25,7)	0 (0)	35 (19,7)			
Общо	136 (100)	42 (100)	178 (100)			

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, $\chi^2 - 13454$, $p \leq 0,001$.

Табл. 47. Честотно разпределение на aCL антитела при ДВТ

ДВТ на крайници	aCL		Общо n (%)	χ^2	df	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	35 (76,1)	45 (72,6)	80 (74,1)	0,169	1	0,681
Да	11 (23,9)	17 (27,4)	28 (25,9)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

Табл. 48. Честотно разпределение на anti- β 2GPI при ДВТ

ДВТ на крайници	anti-b2GPI		Общо n (%)	χ^2	df	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	23 (74,2)	49 (74,2)	72 (74,2)	0,0001	1	0,996
Да	8 (25,8)	17 (25,8)	25 (25,8)			
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)			

Изследвахме връзката на венозните тромбози на крайници с антифосфолипидните антитела и с техния титър посредством χ^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- β 2GPI антитела се установява при 9 лица с екстремно високи титри и ДВТ. Статистическият анализ от точния тест на Фишър е представен на таблица 49.

Табл. 49. Мултифакторен анализ за 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- β 2GPI 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 от АФС регистрираме 17 (12,5%) случая на исхемичен мозъчен инсулт, докато при болните от СЛЕ не се установяват такива.

С Chi-square установихме статистически значима по-висока честота на исхемичната церебрална патология за АФС в сравнение с останалите групи, $\chi^2 - 5,804$, $p = 0,016$.

Табл. 50. Честотно разпределение на исхемичните мозъчни инсулти по групи

Исхемичен мозъчен инсулт	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	119 (87,5)	42 (100)	161 (90,4)	5,804	1	0,016
Да	17 (12,5)	0 (0)	17 (9,6)			
Общо	136 (100)	42 (100)	178 (100)			

Проучихме връзката на мозъчните инсулти с антифосфолипидните антитела. Установихме значима корелация между исхемичния мозъчен инсулт и антикардиолипиновите антитела в екстремно висок титър – $\chi^2 - 6,099$, $p = 0,014$. Резултатите са представени на таблица 51.

Табл. 51. Честотно разпределение на aCL антитела при исхемичните мозъчни инсулти

Исхемичен мозъчен инсулт	aCL		Общо n (%)	χ^2	df	P
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	44 (95,7)	49 (79)	93 (86,1)	6,099	1	0,014
Да	2 (4,3)	13 (21)	15 (13,9)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

Табл. 52. Честотно разпределение на anti- β 2GPI антитела при исхемичните мозъчни инсулти

Исхемичен мозъчен инсулт	anti-b2GPI		Общо n (%)	χ^2	df	P
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	29 (93,5)	52 (78,8)	81 (83,5)	3,336	1	0,068
Да	2 (6,5)	14 (21,2)	16 (16,5)			
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)			

При антителата срещу бета-2-гликопротеин 1 в екстремно високи титри се регистрират 14 (21,2%) лица с преживян исхемичен мозъчен инцидент. Въпреки че статистическият анализ не доказва значима връзка ($p = 0,068$), е налице статистическа тенденция.

Проучихме съвместното влияние на aPL антитела върху исхемичните мозъчни съдови инциденти посредством точния тест на Фишър (табл. 53). Комбинирани са антителата по вид и титър. Прави впечатление високата честота на ендовременното носителство на aCL и anti- β 2GPI антитела в екстремно висок титър сред лицата с преживян исхемичен мозъчен инсулт – 11 (84,6%). Установяваме статистически значима по-висока честота при групата с комбинацията от антителата срещу кардиолипин и бета-2-гликопротеин 1 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 (табл. 54).

Табл. 53. Съвместното влияние на aPL антитела върху исхемичните мозъчни съдови инциденти

Комбинация от антитела	Исхемичен мозъчен инсулт		Общо n (%)	P
	Не n (%)	Да n (%)		
> 3x aCL + > 3x b2GPI	27 (45,8)	11 (84,6)	38 (52,8)	0,015
> 3x aCL + < 3x b2GPI	11 (18,6)	0 (0,0)	11 (15,3)	
< 3x aCL + > 3x b2GPI	8 (13,6)	0 (0,0)	8 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x b2GPI	13 (22,0)	2 (15,4)	15 (20,8)	
Общо	59 (100)	13 (100)	72 (100)	

Табл. 54. Честотно разпределение на aCL при хеморагични мозъчни инциденти

Хеморагичен мозъчен инсулт	aCL		Общо n (%)	P
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	45 (97,8)	61 (98,4)	106 (98,1)	1,000
Да	1 (2,2)	1 (1,6)	2 (1,9)	
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)	

Изследвахме връзката на хеморагичните церебрални инциденти с антифосфолипидните антитела. В нашето проучване не се установи статистически значима корелация между исхемичните инциденти и конкретно aPL-A. Проучихме връзката на серумни нива на антифосфолипидните антитела с хеморагичните мозъчни инциденти. В нашата група не се регистрира достоверна връзка.

Табл. 55. Честотно разпределение на anti-β2GPI при хеморагични мозъчни инсулти

Хеморагичен мозъчен инсулт	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	30 (96,8)	65 (98,5)	95 (97,9)	0,539
Да	1 (3,2)	1 (1,5)	2 (2,1)	
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)	

Белодробните тромбемболии са честа изява на антифосфолипидния синдром. В нашата 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 χ^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.

Табл. 56. Честотно разпределение на aCL при БТЕ

БТЕ	aCL		Общо n (%)	χ^2	df	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)				
Не	42 (91,3)	53 (85,5)	95 (88)	0,845	1	0,358
Да	4 (8,7)	9 (14,5)	13 (12)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

Проучихме връзката на антителата срещу β2GPI с БТЕ. От представените на табл. 57 данни чрез статистическия анализ точен тест на Фишър прави впечатление, че всички лица, преживели белодробен тромботичен

инцидент (15), които са позитивни за anti-β2GPI, са с екстремно високи титри. Също така 100% (31) от пациентите, носители на anti-β2GPI в ниски серумни нива, нямат регистриран БТЕ. При този анализ установяваме статистически значима връзка ($p = 0,002$) между екстремно високите титри на антитела срещу бета-2-гликопротеин 1 и белодробните тромбемболични инциденти.

Табл. 57. Честотно разпределение на anti-β2GPI при БТЕ

БТЕ	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	31 (100)	51 (77,3)	82 (84,5)	0,002
Да	0 (0)	15 (22,7)	15 (15,5)	
Общо	31 (100)	66 (100)	97 (100)	

Използвахме мултифакторен анализ, за да изследваме връзката на едновременното носителство на повече от едно антифосфолипидно антитяло с БТЕ. От представените резултати в табл. 58 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 58.

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 ($p = 1,000$).

Табл. 58. Мултифакторен анализ между aPL и 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)	
Общо	63 (100)	9 (100)	72 (100)	

Табл. 59. Честотно разпределение на инфаркт на миокарда по групи

Инфаркт на миокарда	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	p
Не	132 (97,8)	42 (100)	174 (98,3)	1,000
Да	3 (2,2)	0 (0)	3 (1,7)	
Общо	135 (100)	42 (100)	177 (100)	

Изследвахме редица други тромботични прояви на антифосфолипидния синдром. В нашето проучване установяваме категорично по-висока честота на тромбозите сред лицата, боледуващи от АФС, но при изследваните изяви на заболяването не регистрираме статистически значими различия спрямо болните от СЛЕ и здравите контроли.

Табл. 60. Честотно разпределение на инфаркт в слезката по групи

Инфаркт в слезката	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	p
Не	133 (98,5)	42 (100)	175 (98,9)	1,000
Да	2 (1,5)	0 (0)	2 (1,1)	
Общо	135 (100)	42 (100)	177 (100)	

Табл. 61. Честотно разпределение на aCL при гангрена на пръсти

Гангрена по пръсти	aCL		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	41 (89,1)	60 (96,8)	101 (93,5)	0,133
Да	5 (10,9)	2 (3,2)	7 (6,5)	
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)	

Табл. 62. Честотно разпределение на aCL с гангрена на крайници

Гангрена по крайници	aCL		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	42 (91,3)	60 (96,8)	102 (94,4)	0,398
Да	4 (8,7)	2 (3,2)	6 (5,6)	
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)	

6.3.2. 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, считана като резултат от действието на антителата върху съдовете, 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 с анализа Chi-square. В нашето изследване не се регистрира статистически значима корелация. Резултатите от корелационния анализ на антикардиолипиновите антитела са представени на таблица 63.

Табл. 63. Честотно разпределение на aCL-A при ливедо ретикуларис

Ливедо ретикуларис	aCL		Общо n (%)	χ^2	df	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	30 (65,2)	45 (72,6)	75 (69,4)	0,675	1	0,411
Да	16 (34,8)	17 (27,4)	33 (30,6)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

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 Chi-square изследвахме връзката на антифосфолипидните антитела със синдрома на Рейно. В нашата група болни от СЛЕ не се регистрира статистически значима корелация. Резултатите от статистическия анализ на aCL антитела са представени на табл. 64.

Табл. 64. Честотно разпределение на aCL-A със синдром на Рейно

Синдром на Рейно	aCL		Общо n (%)	χ^2	Df	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)				
Не	25 (54,3)	33 (53,2)	58 (53,7)	0,013	1	0,908
Да	21 (45,7)	29 (46,8)	50 (46,3)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

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 χ^2 за васкулитите са представени в таблици 65 и 66.

Табл. 65. 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. 66. Честота на цереброваскулит по групи

Цереброваскулит	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^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)			

Изследвахме връзката на васкулитите в контекста на АФС с антифосфолипидните антитела. В нашата група болни от антифосфолипиден синдром не се регистрира статистически значима връзка между различната локализация на васкулитите и aPL-A.

Табл. 67. Честотно разпределение на aCL-A с периунгвален васкулит

Периунгвален васкулит	aCL		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
Не	40 (87)	56 (91,8)	96 (89,7)	0,525
Да	6 (13)	5 (8,2)	11 (10,3)	
Общо	46 (100)	61 (100)	107 (100)	

Табл. 68. Честотно разпределение на aCL-A с кожни улцерации

Кожни улцерации	aCL		Общо n (%)	χ^2	df	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)				
Не	33 (71,7)	48 (77,4)	81 (75)	0,454	1	0,500
Да	13 (28,3)	14 (22,6)	27 (25)			
Общо	46 (100)	62 (100)	108 (100)			

6.4. Атеросклероза

6.4.1. ВМІ и липиден статус

Изследвахме честотата на атеросклерозата при болни от антифосфолипиден 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.

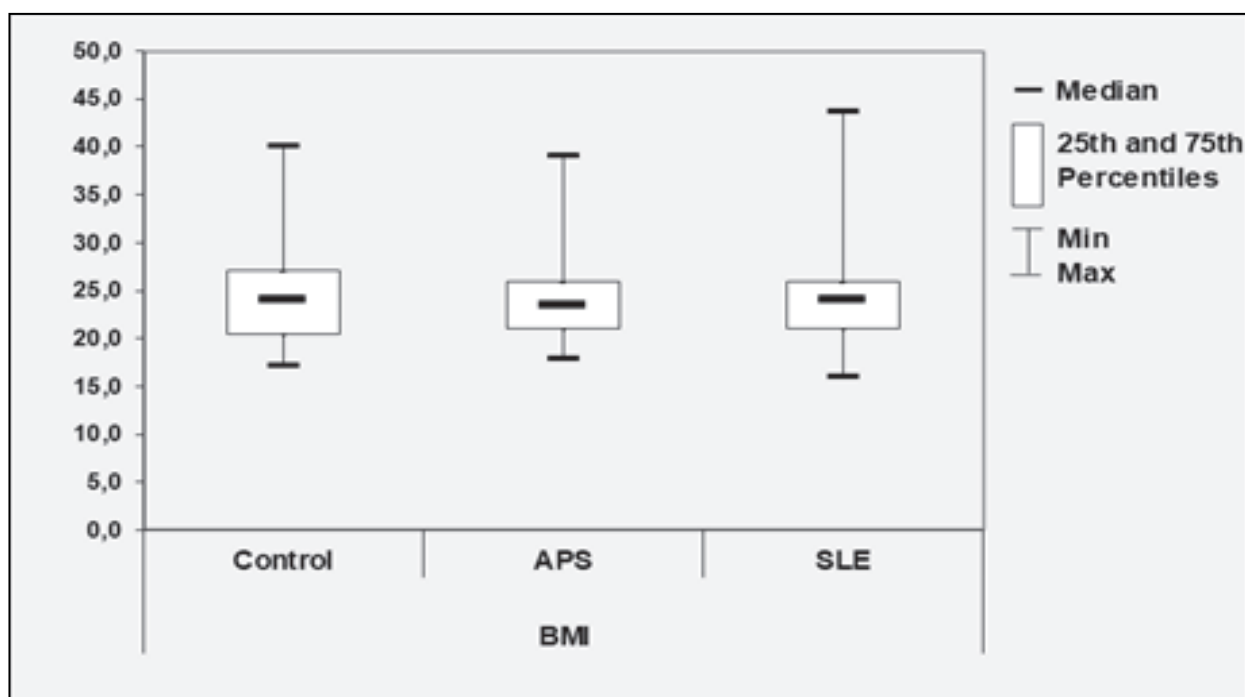
Сравнихме индекса на телесна маса между групите с теста на Kruskal-Wallis. Установихме, че няма статистически значима разлика за този показател сред изследваните лица в отделните групи.

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/m², съответно по този признак няма основание да приемем повишен сърдечно-съдов риск. Данните са представени на таблица 69.

От описателната статистиката правят впечатление близките стойности на ВМІ както при средните, така и при максималните и минималните стойности (фиг. 15). Медианните стойности за групата с антифосфолипидния синдром са най-ниски – 23,42 kg/m². При лицата със СЛЕ и здравите контроли ВМІ е 24 kg/m².

Табл. 69. Описателна статистика на ВМІ по групи

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	χ^2	p
ВМІ	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		



Фиг. 15. Обобщаваща статистика между групите за BMI

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

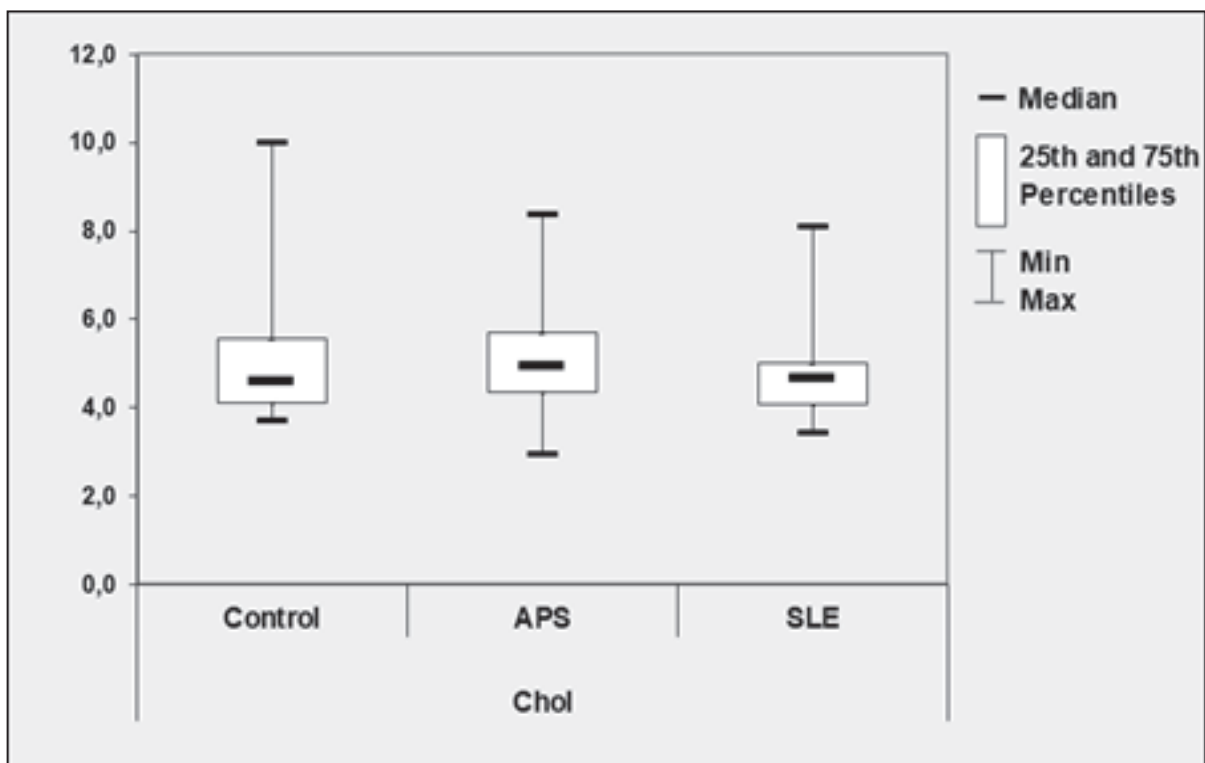
Проследихме нивата на общия холестерол между групите. От описателната статистика става ясно, че флукуациите в стойностите са големи, като най-чувствителна е разликата при здравите.

Случаите на хиперхолестеролемия са единични, анамнестично установихме, че се касае за особености в индивидуалния диетичния режим.

За групата на 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 на СЛЕ минималните стойности са 3,4 mmol/L, а максималните 8,10 mmol/L.



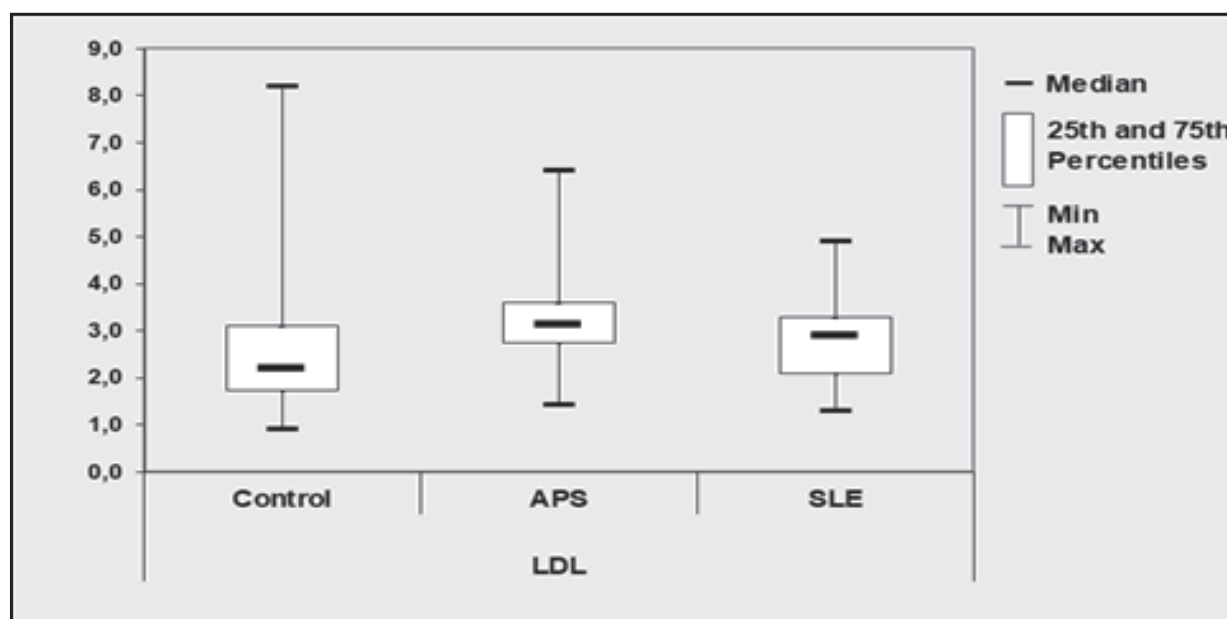
Фиг. 16. Честотно разпределение на серумните нива на общия холестерол сред здравите контроли



Фиг. 17. Обобщаваща статистика за серумните нива на общия холестерол

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 ($\chi^2 - 5,82$; $p = 0,048$), но не се асоциират с дислипидемия.

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 за правопрпорционална корелация с антифосфолипидния синдром ($p = 0,001$). При болните от АФС се наблюдават количествено по-високи стойности на LDL, но не и дислипидемия. Възприетите са нива на LDL $\geq 3,5$ mmol/L, средните стойности за групата на АФС са 3,13 mmol/L.



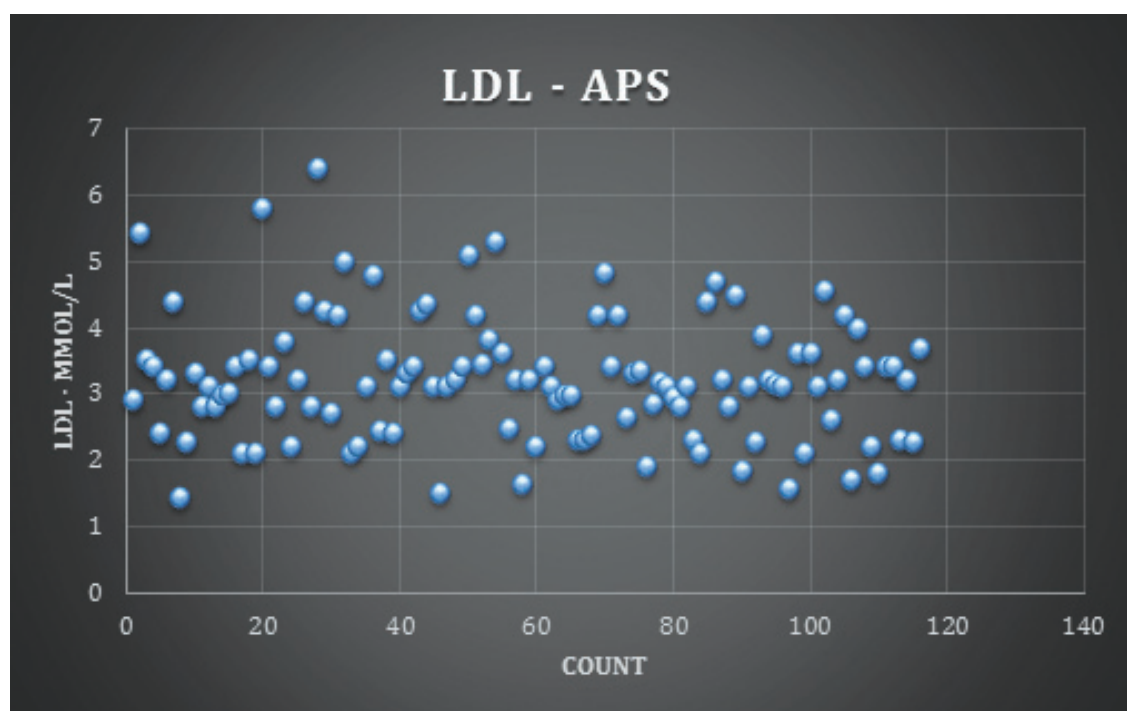
Фиг. 18. Обобщаваща статистика за серумните нива на LDL по групи

С Chi-square изследвахме дислипидемията между групите и установихме, че няма статистическа значимост в различията между групите, $p = 0,854$ (табл. 70).

Табл. 70. Корелационен анализ на дислипидемия по групи

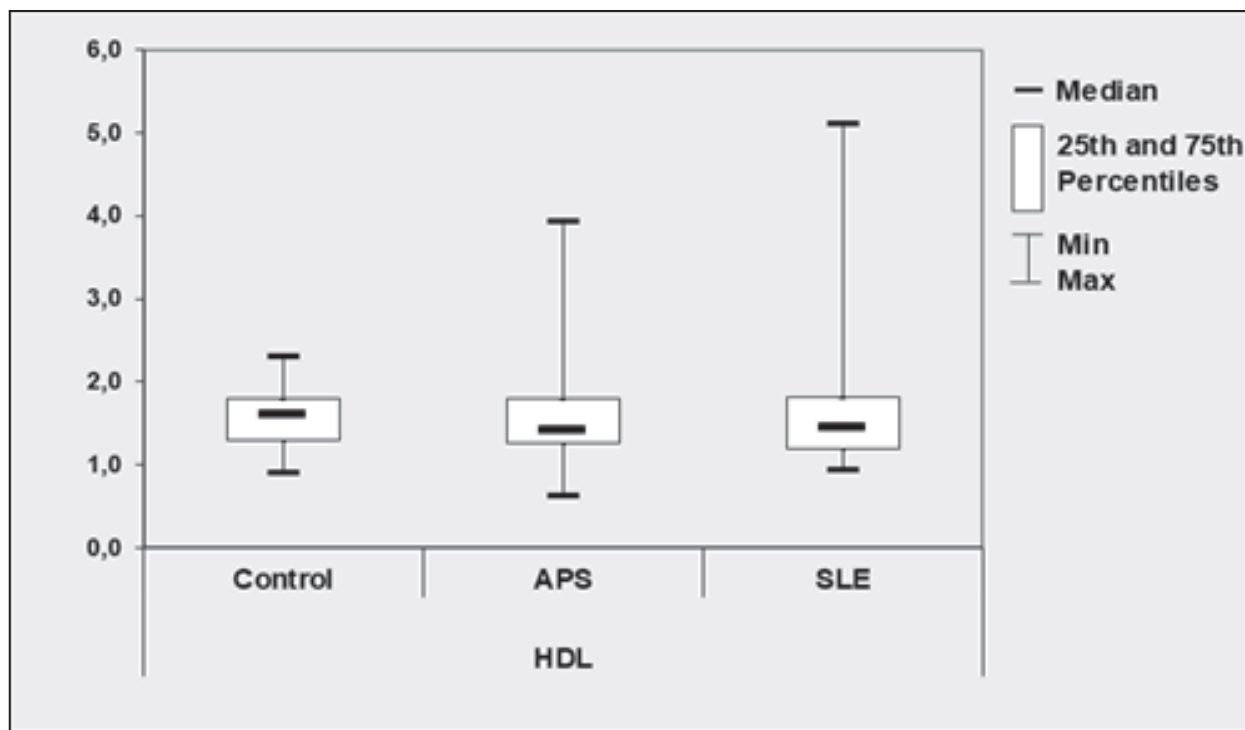
Дислипидемия	Control n (%)	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
Не	36 (87,8)	107 (78,0)	33 (78,6)	176 (73,1)	5,83	2	0,854
Да	5 (12,2)	29 (22,0)	9 (21,4)	43 (26,9)			
Общо	41 (100)	136 (100)	42 (100)	219 (100)			

На фигура 19 са представени честотните разпределения на LDL холестерола в групата с АФС. Прави впечатление, че в мнозинството от случаите стойностите са под характеризиращите дислипидемията.



Фиг. 19. Честотно разпределение на серумните нива на LDL при APS

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



Фиг. 20. Обобщаваща статистика за серумните нива на HDL по групи

Табл. 71. Корелационна статистика на BMI и липиден профил по групи

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	χ^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		

Продължение на табл. 71

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		

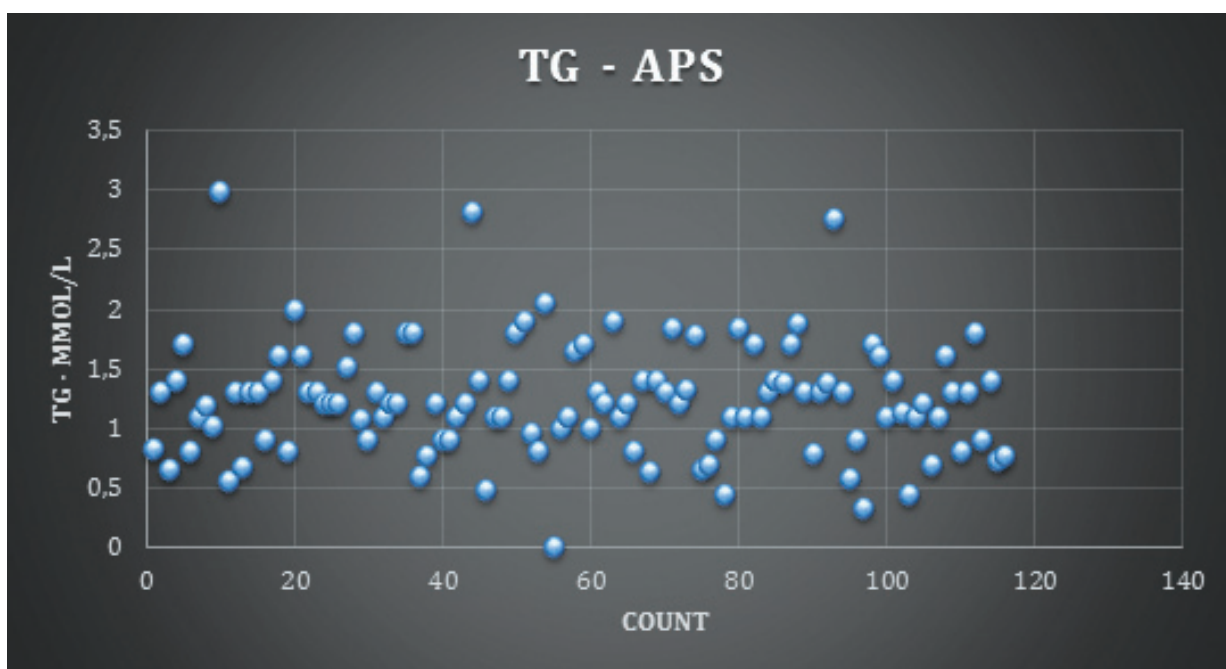
При триглицеридите (TG) установяваме статистически значимо различие между групите, като е използван тестът на Kruskal-Wallis, $\chi^2 - 18,96$; $p < 0,001$. Подробният анализ на данните в табл. 71 показва, че в групата с АФС има най-ниска медианна стойност – 1,20 mmol/L, при болните от СЛЕ стойността е 1,40 mmol/L, а най-високи са нивата на триглицеридите при здравите контроли – 1,50 mmol/L.

В тази група се наблюдава и най-голямата разлика в минималните и максималните серумни нива триглицеридите. Случаите на наднормени стойности на TG се наблюдават при млади лица, без анамнеза за фамилна обремененост. Вероятно се касае за грешка в диетичния режим.

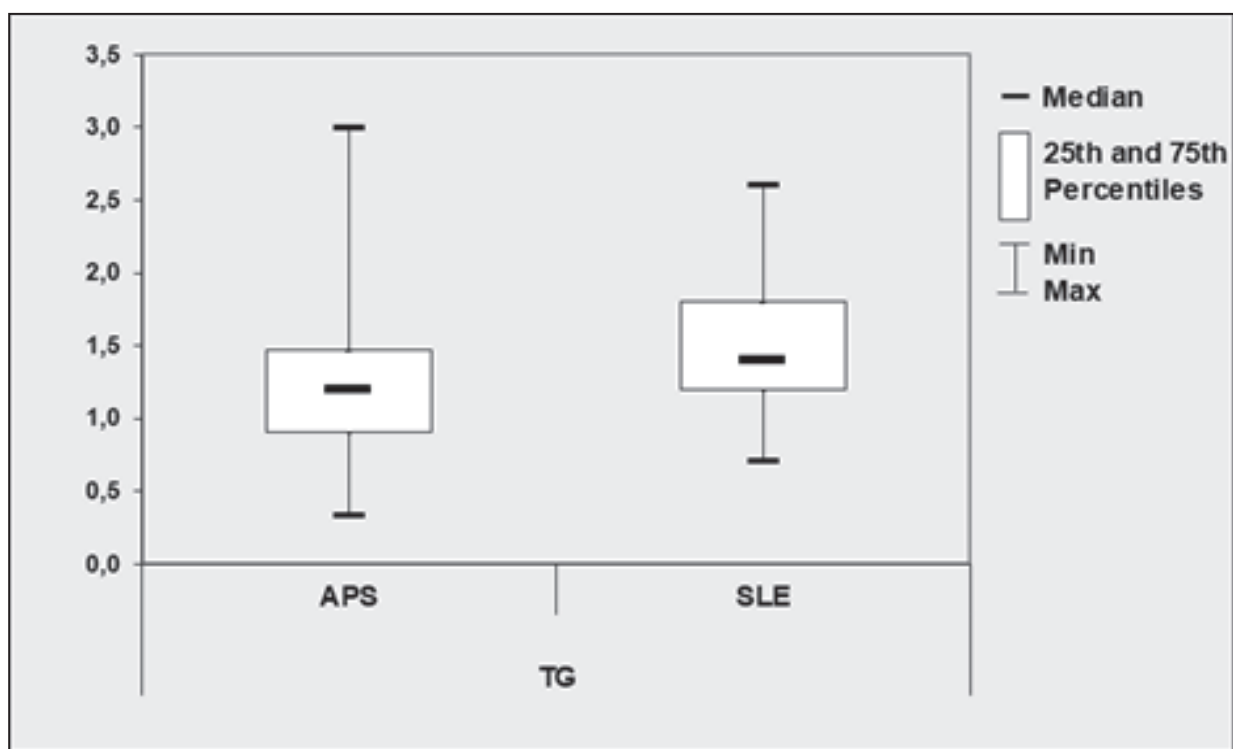
Чрез статистическия анализ на Mann-Whitney сравнихме BMI и липидния профил между отделните групи за по-голяма достоверност. В този случай отделните групи са сравнени по двойки за конкретизиране на различията между тях. Тук отново се доказва, че индексът на телесна маса не се различава със статистическа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



Фиг. 21. Честотно разпределение на серумните нива на триглицеридите при здравите контроли



Фиг. 22. Честотно разпределение на серумните нива на триглицеридите при АФС



Фиг. 23. 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 АФС и здравите контроли ($p = 0,457$), такава регистрираме между АФС и СЛЕ.

За LDL холестерола са налице статистически значими различия между всички групи. От анализа на Kruskal-Wallis, представен в таблица 72, 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 72.

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

Табл. 72. Сравнителен анализ по двойки групи за BMI и липиден статус

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

С Chi-square изследвахме натрупванията по групи. Статистическият анализ показва, че няма значима разлика сред групите за артериална хипертония ($p = 0,054$), табл. 73.

Табл. 73. Корелационен анализ за артериална хипертония

АХ	Control n (%)	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	P
Не	35 (85,4)	92 (67,6)	33 (78,6)	160 (73,1)	5,83	2	0,054
Да	6 (14,6)	44 (32,4)	9 (21,4)	59 (26,9)			
Общо	41 (100)	136 (100)	42 (100)	219 (100)			

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 статистическия анализ χ^2 установяваме значима корелация на тютюнопушенето със здравите контроли ($p = 0,003$).

Табл. 74. Корелационен анализ за артериална хипертония

Тютюнопушене	Control n (%)	APS n (%)	SLE n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	P
Не	21 (51,2)	96 (70,6)	36 (85,7)	153 (69,9)	11,82	2	0,003
Да	20 (48,8)	40 (29,4)	6 (14,3)	66 (30,1)			
Общо	41 (100)	136 (100)	42 (100)	219 (100)			

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.

Табл. 75. Корелационен анализ на BMI и липиден статус с продължителността на заболяването за групата на АФС

APS								
Показател	Давност	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
BMI	≤ 5 г.	81	23,70	24,00	3,28	19,00	37,20	0,687
	> 5 г.	55	23,96	23,28	4,33	17,90	39,10	
HDL	≤ 5 г.	81	1,54	1,42	0,48	0,62	3,92	0,804
	> 5 г.	55	1,52	1,42	0,44	0,90	3,69	
LDL	≤ 5 г.	81	3,22	3,10	0,93	1,43	5,80	0,651
	> 5 г.	55	3,30	3,20	0,96	1,50	6,40	
Chol.	≤ 5 г.	81	5,04	4,90	1,05	2,92	8,38	0,844
	> 5 г.	55	5,08	5,00	1,11	3,10	7,70	
TG	≤ 5 г.	81	1,26	1,20	0,43	0,44	2,82	0,891
	> 5 г.	55	1,27	1,20	0,53	0,33	2,99	

Табл. 76. Корелационен анализ на BMI и липиден статус с продължителността на заболяването за групата на СЛЕ

SLE								
Показател	Давност	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
BMI	≤ 5 г.	26	24,90	23,50	5,86	19,00	43,60	0,582
	> 5 г.	16	23,95	24,00	4,59	16,00	35,40	
HDL	≤ 5 г.	26	1,67	1,70	0,79	0,94	5,10	0,829
	> 5 г.	16	1,62	1,35	0,62	1,09	3,20	
LDL	≤ 5 г.	26	2,72	2,64	0,85	1,30	4,50	0,222
	> 5 г.	16	3,07	3,10	0,95	1,50	4,91	
Chol.	≤ 5 г.	26	4,50	4,50	0,76	3,40	6,40	0,167
	> 5 г.	16	4,89	4,80	1,03	3,50	8,10	
TG	≤ 5 г.	26	1,50	1,51	0,45	0,70	2,60	0,995
	> 5 г.	16	1,50	1,30	0,38	0,90	2,10	

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. Подробни данни от статистическия анализ са представени на таблици 75 и 76.

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

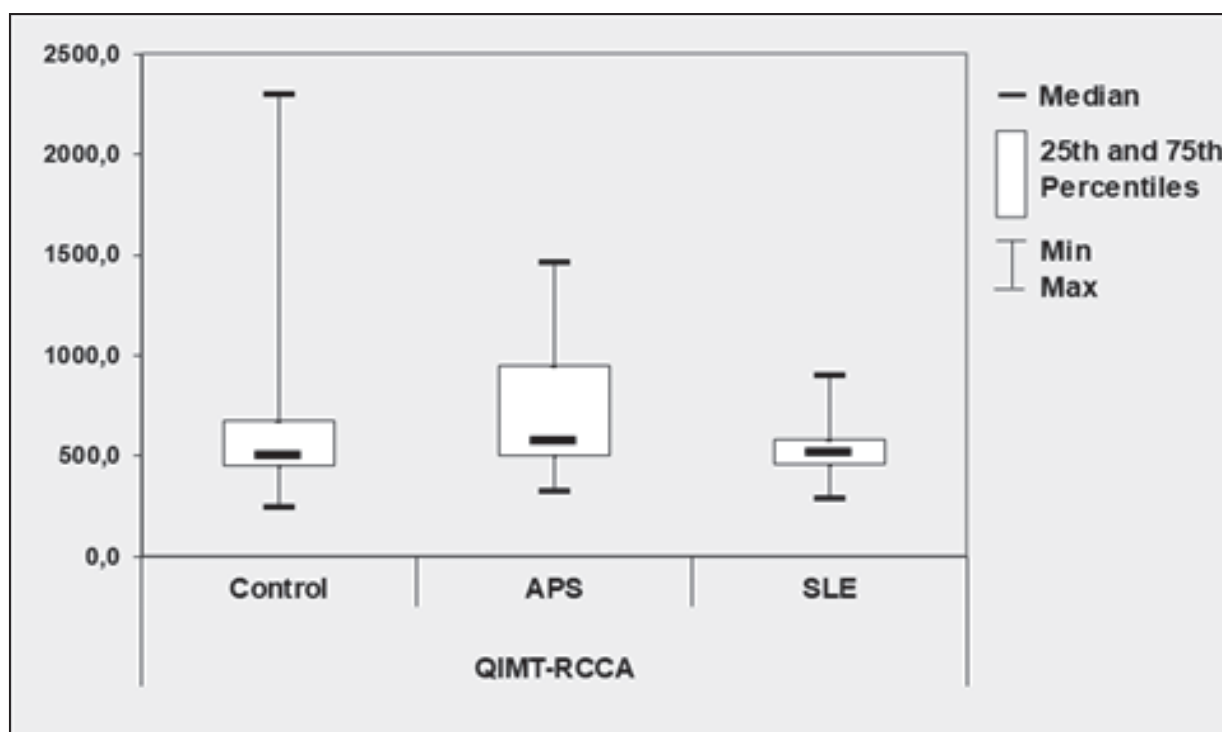
Ултрасонографското изследване на каротидните артерии е проведено съгласно международно приетите препоръки.

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

С анализа на Kruskal-Wallis установяваме статистически значима разлика за ІМТ между изследваните групи за лява ($p = 0,005$) и дясна ($p = 0,014$) каротидна артерия (табл. 77).

Табл. 77. Корелационен анализ за ИМТ на каротидни артерии

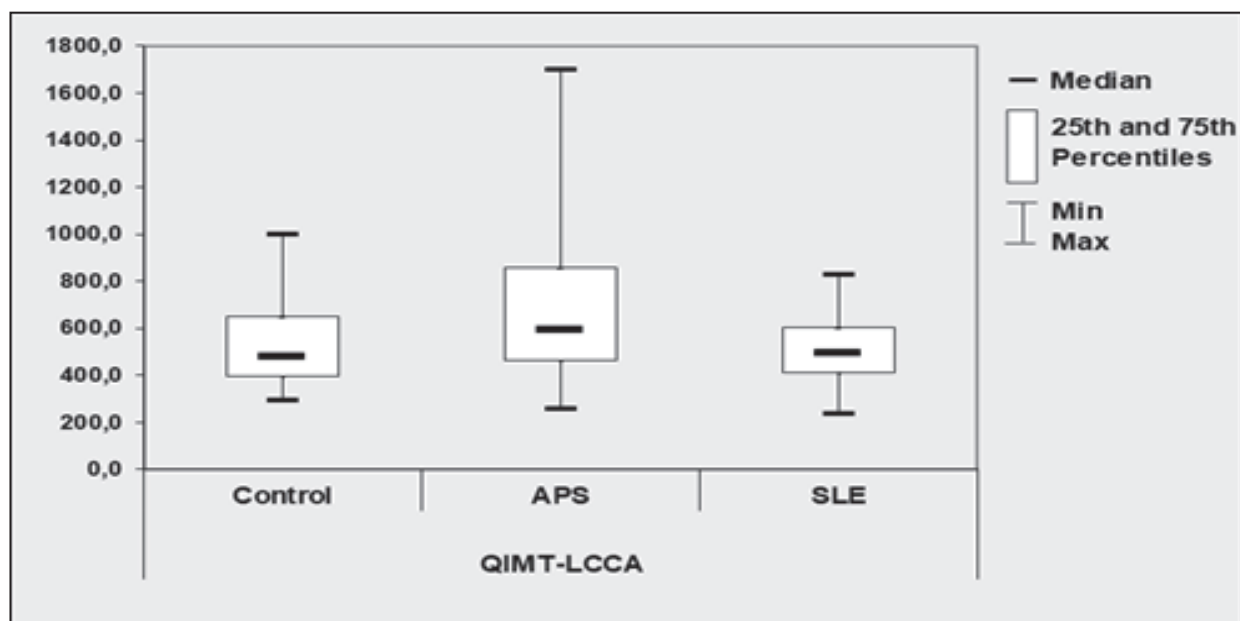
Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	χ^2	p
QIMT-RCCA	Control	41	601,59	505,00	347,45	247,00	2300,00	8,553	0,014
	APS	57	698,56	574,00	303,96	326,00	1459,00		
	SLE	41	524,88	521,00	129,78	287,00	900,00		
QIMT-LCCA	Control	41	543,59	480,00	198,17	294,00	1000,00	10,452	0,005
	APS	57	670,23	592,00	281,18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



Фиг. 24. Обобщаваща статистика за ИМТ на дясна каротидна артерия

Изследвахме различията в интима-медиа тикнес между първичния и вторичния антифосфолипиден синдром в нашата група болни. Па-

циентите с вторичен антифосфолипиден синдром са разделени на три субгрупи, в зависимост от припокриващото аутоимунно ревматично заболяване.



Фиг. 25. Обобщаваща статистика за IMT 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 аутоимунно ревматично заболяване.

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

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

От анализа на Mann-Whitney не се установяват по-високи нива на IMT. 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.

Табл. 78. Корелационен анализ на ИМТ при АФС по групи

Показател	Първичен АФС	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
QIMT-RCCA	Не	50	686,64	573,00	294,84	326,00	1400,00	0,293
	Да	7	783,71	635,00	377,78	371,00	1459,00	
QIMT-LCCA	Не	50	659,54	582,00	276,74	255,00	1700,00	0,642
	Да	7	746,57	661,00	323,63	482,00	1433,00	
Показател	Вторичен АФС	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
QIMT-RCCA	Не	8	813,63	792,50	359,84	371,00	1459,00	0,104
	Да	49	679,78	572,00	293,83	326,00	1400,00	
QIMT-LCCA	Не	8	721,25	626,50	308,07	482,00	1433,00	0,526
	Да	49	661,90	584,00	279,10	255,00	1700,00	
Показател	Вторичен АФС при СЛЕ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p

QIMT-RCCA	Не	13	716,92	635,00	313,93	371,00	1459,00	0,681
	Да	44	693,14	573,00	304,45	326,00	1400,00	
QIMT-LCCA	Не	13	717,85	636,00	276,91	428,00	1433,00	0,572
	Да	44	656,16	578,00	284,04	255,00	1700,00	
Показател	Вторичен АФС при overlap	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
QIMT-RCCA	Не	52	694,00	573,00	299,32	326,00	1459,00	n/a
	Да	5	746,00	657,00	384,86	435,00	1400,00	
QIMT-LCCA	Не	52	681,19	595,00	290,40	255,00	1700,00	n/a
	Да	5	556,20	539,00	117,56	428,00	720,00	
Показател	Вторичен АФС при други СЗСТ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
QIMT-RCCA	Не	53	701,06	574,00	308,99	326,00	1459,00	n/a
	Да	4	665,50	597,00	261,17	445,00	1023,00	
QIMT-LCCA	Не	53	663,17	584,00	284,38	255,00	1700,00	n/a
	Да	4	763,75	700,50	247,99	544,00	1110,00	

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, $p = 0,002$.

Със същия статистически анализ изследвахме честотното разпределение на атеросклеротичните плаки при лицата в отделните групи. В дясната каротидна артерия установяваме плаки при 18 (31,6%) от болните с АФС, при здравите контроли се регистрират 3 (7,3%) случая, а при групата със СЛЕ няма регистрирани случаи.

Установяваме статистически значима корелация на каротидните плаки в дясната артерия ($p \leq 0,001$). В лявата каротидна артерия също се ре-

гистрира значима корелация с групата на болните от АФС. Подробна статистика от Chi-square е представена на табл. 79.

Табл. 79. Корелационен анализ на ИМТ и плаки в каротидни артерии по групи

Показател		APS n (%)	SLE n (%)	Здрави n (%)	Общо n (%)	χ^2	df	p
QIMT- RCCA	≤ 900	42 (73,7)	41 (100)	38 (92,7)	82 (87,0)	12,74	1	< 0,001
	> 900	15 (26,3)	0 (0)	3 (7,3)	18 (13,0)			
	Общо	57 (100)	41 (100)	41 (100)	139 (100)			
QIMT- LCCA	≤ 900	45 (78,9)	41 (100)	37 (90,8)	86 (87,8)	9,84	1	0,002
	> 900	15 (26,3)	0 (0)	4 (9,2)	16 (12,2)			
	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	18 (31,6)	0 (0)	3 (7,3)	21 (18,6)			
	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	10 (17,5)	2 (5)	0 (0)	12 (12,4)			
	Общо	57 (100)	40 (100)	41 (100)	139 (100)			

На таблица 80 е представен анализът на Mann-Whitney. Отделните групи са сравнени по двойки. Категорично се доказва, че пациентите, боледуващи от антифосфолипиден синдром, се асоциират със значително по-висока честота на атеросклеротични промени на каротидните артерии. Групата на АФС се отличава със статистическа значимост както при патологични стойности на ИМТ, така и при по-висока честота на плаките спрямо здравите контроли и болните от СЛЕ без наличието на антофисфолипидни антитела.

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

Табл. 80. Сравнителна статистика по групи на ИМТ и атеросклеротични плаки на каротидни артерии

Показател	Control	Control	APS
	APS	SLE	SLE
	P	P	P
BMI	0,516	0,902	0,596
HDL	0,245	0,625	0,726
LDL	< 0,001	0,032	0,013
Chol.	0,438	0,240	0,017
QIMT-RCCA	0,035	0,900	0,005
QIMT-LCCA	0,013	0,956	0,003
Plaque R	< 0,001	0,078	0,013
Plaque L	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 на антифосфолипидния 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 (табл. 81).

Табл. 81. Корелационен анализ за атеросклеротични плаки на каротидни артерии при АФС

Plaque R	Първичен АФС		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	33 (66)	6 (85,7)	39 (68,4)	0,413
Да	17 (34)	1 (14,3)	18 (31,6)	
Plaque R	Вторичен АФС		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	6 (75)	33 (67,3)	39 (68,4)	1,000
Да	2 (25)	16 (32,7)	18 (31,6)	
Plaque R	Вторичен АФС при СЛЕ		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	9 (69,2)	30 (68,2)	39 (68,4)	1,000
Да	4 (30,8)	14 (31,8)	18 (31,6)	
Plaque R	Вторичен АФС при overlap		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	37 (71,2)	2 (40)	39 (68,4)	0,312
Да	15 (28,8)	3 (60)	18 (31,6)	
Plaque R	Вторичен АФС при други СЗСТ		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	37 (69,8)	2 (50)	39 (68,4)	0,584

Да	16 (30,2)	2 (50)	18 (31,6)	
Plaque L	Първичен АФС		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	40 (80)	7 (100)	47 (82,5)	0,333
Да	10 (20)	0 (0)	10 (17,5)	
Plaque L	Вторичен АФС		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	8 (100)	39 (79,6)	47 (82,5)	0,327
Да	0 (0)	10 (20,4)	10 (17,5)	
Plaque L	Вторичен АФС при СЛЕ		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	13 (100)	34 (77,3)	47 (82,5)	0,096
Да	0 (0)	10 (22,7)	10 (17,5)	
Plaque L	Вторичен АФС при overlap		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	43 (82,7)	4 (80)	47 (82,5)	1,000
Да	9 (17,3)	1 (20)	10 (17,5)	
Plaque L	Вторичен АФС при други СЗСТ		Общо	p
	Не n (%)	Да n (%)	n (%)	
Не	43 (81,1)	4 (100)	47 (82,5)	1,000
Да	10 (18,9)	0 (0)	10 (17,5)	

Лицата с вторичен антифосфолипиден синдром са разделени в няколко групи в зависимост от припокриващото аутоимунно заболяване. Изследвахме дали заболяването, в чийто контекст се намира АФС, има влияние върху атеросклерозата. В нашето проучване (чрез точния тест на Fisher) не установяваме статически значимо натрупване в някоя от групите.

От проведените статистически анализи между групите можем да обобщим, че наличието на атеросклеротични плаки в каротидните артерии при болните от антифосфолипиден синдром не е обусловено от наличието на друго съпътстващо аутоимунно ревматично заболяване. Същия извод правим и за патологичните стойности на ИМТ.

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 доказват, 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 при лицата, боледуващи от антифосфолипиден синдром, вероятно се дължи на антифосфолипидните антитела.

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

С точния тест на Фишър проучихме влиянието на антикардиолипидните антитела върху съотношението интима-медиа. Установяваме статистическа значимост при аСЛ в екстремно висок титър ($p = 0,038$). Проучихме ИМТ при лявата и дясната каротидна артерия поотделно, като тук значим резултат не се установи. Резултатите от точния тест на Фишър са представени подробно на табл. 82.

Табл. 82.

QIMT	aCL		Общо	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)		
≤ 900	16 (84,2)	21 (75)	27 (57,5)	0,038
> 900	5 (15,8)	15 (25)	20 (42,5)	
Общо	21 (100)	36 (100)	47 (100)	
QIMT-RCCA	aCL		Общо	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)		
≤ 900	16 (84,2)	21 (75)	37 (78,7)	0,718
> 900	3 (15,8)	7 (25)	10 (21,3)	
Общо	19 (100)	28 (100)	47 (100)	
QIMT-LCCA	aCL		Общо	p
	$\leq 3x$ 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)	
Общо	19 (100)	28 (100)	47 (100)	

При антителата срещу $\beta 2GPI$ не установихме статистически значима връзка с повишените стойности на IMT в каротидните артерии в нашата група с АФС. Изследвахме влиянието на ниските и на високите им титри, но не се установи значима зависимост. Резултатите са представени на табл. 83.

Табл. 83. Влияние на anti-β2GPI върху IMT

QIMT-RCCA	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
≤ 900	9 (64,3)	22 (73,3)	31 (70,5)	0,724
> 900	5 (35,7)	8 (26,7)	13 (29,5)	
Общо	14 (100)	30 (100)	44 (100)	
QIMT-LCCA	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)		
≤ 900	9 (64,3)	24 (80)	33 (75)	0,287
> 900	5 (35,7)	6 (20)	11 (25)	
Общо	14 (100)	30 (100)	44 (100)	

Изследвахме влиянието на aPL върху атеросклеротичните плаки в каротидните артерии. При aCL не се регистрира статистическа значимост, резултатите са представени в таблици 84 и 85.

Табл. 84.

Plaque R	aCL		Общо	χ ²	df	p
	≤ 3x n (%)	> 3x n (%)				
Не	13 (68,4)	20 (71,4)	33 (70,2)	0,049a	1	0,825
Да	6 (31,6)	8 (28,6)	14 (29,8)			
Общо	19 (100)	28 (100)	47 (100)			

Табл. 85.

Plaque L	aCL		Общо	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)		
Не	15 (78,9)	24 (85,7)	39 (83)	0,697
Да	4 (21,1)	4 (14,3)	8 (17)	
Общо	19 (100)	28 (100)	47 (100)	

С точния тест на Fisher изследвахме връзката на anti- β 2GPI с каротидните атеросклеротични плаки и установихме статистически значима корелация ($p = 0,042$). Резултите са представени на табл. 86.

Табл. 86. Корелационен анализ на anti- β 2GPI с каротидни плаки

Plaque R	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)		
Не	6 (42,9)	23 (76,7)	29 (65,9)	0,042
Да	8 (57,1)	7 (23,3)	15 (34,1)	
Общо	14 (100)	30 (100)	44 (100)	

Табл. 87. Корелационен анализ на anti- β 2GPI с каротидни плаки

Plaque L	anti-b2GPI		Общо n (%)	p
	$\leq 3x$ n (%)	$> 3x$ n (%)		
Не	9 (64,3)	26 (86,7)	35 (79,5)	0,117
Да	5 (35,7)	4 (13,3)	9 (20,5)	
Общо	14 (100)	30 (100)	44 (100)	

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 ИМТ 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 вземат участие 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 ИМТ. Екстремно високите титри на aCL и anti- β 2GPI са изявен проатерогенен рисков фактор. Открива се статистически значима корелация с повишените стойности на ИМТ ($p = 0,028$), табл. 89.

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 статистическия анализ χ^2 установяваме значима корелация на тютюнопушенето със здравите контроли ($p = 0,003$).

Табл. 88. Точково-бисериален анализ за влиянието на традиционните рискови фактори върху атеросклеротичните промени в каротидните артерии

Група			BMI	HDL	LDL	Chol.	TG
Control	QIMT-RCCA	R	0,243	-0,006	0,067	0,239	
		p	0,126	0,970	0,677	0,132	
		N	41	41	41	41	
	QIMT-LCCA	R	0,184	0,176	0,038	0,210	
		p	0,250	0,270	0,816	0,188	
		N	41	41	41	41	
APS	QIMT-RCCA	R	-0,125	0,077	-0,044	0,089	0,094
		p	0,355	0,570	0,748	0,508	0,488
		N	57	57	57	57	57
	QIMT-LCCA	R	-0,126	0,126	-0,077	0,040	0,085
		p	0,351	0,350	0,571	0,766	0,529
		N	57	57	57	57	57
	Plaque R	R	-0,056	0,206	-0,147	-0,025	-0,169
		p	0,677	0,123	0,274	0,855	0,210
		N	57	57	57	57	57
	Plaque L	R	-0,071	0,300	-0,184	0,013	-0,144
		p	0,601	0,123	0,171	0,923	0,284
		N	57	57	57	57	57
SLE	Plaque L	R	0,286	-0,162	0,168	0,047	0,102
		p	0,074	0,317	0,301	0,773	0,530
		N	40	40	40	40	40

Табл. 89. Мултифакторен корелационен анализ на aPL-A с ИМТ

Показател	Комбинация от антитела	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
QIMT-RCCA	> 3x aCL + > 3x b2GPI	19	686,21	665,50	316,81	326,00	1400,00	0,028
	> 3x aCL + < 3x b2GPI	5	734,80	663,00	260,61	445,00	1010,00	1,000
	<3x aCL + > 3x b2GPI	4	548,50	477,00	169,61	440,00	800,00	1,000
	<3x aCL + < 3x b2GPI	8	778,00	550,00	288,24	568,00	1400,00	0,458
QIMT-LCCA	> 3x aCL + > 3x b2GPI	19	758,32	742,00	359,23	255,00	1700,00	0,026
	> 3x aCL + < 3x b2GPI	5	851,20	651,23	234,74	641,00	1110,00	1,000
	< 3x aCL + > 3x b2GPI	4	581,75	528,50	226,94	390,00	880,00	1,000
	< 3x aCL + < 3x b2GPI	8	683,88	582,00	200,97	461,00	1010,00	0,368

Участниците в нашето изпитване бяха тествани за антитела срещу оксидираната форма на LDL холестерола. От дескриптивната статистика установяваме, че с най-високи стойности на anti-oxLDL антителата е групата с АФС. Сравнителният анализ между групите открива 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. 90.

Табл. 90. 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. Установяваме, 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 регистрираме правопрпорционална статистическа значимост между комбинацията от aCL и anti-β2GPI в екстремно високи титри с антителата срещу oxLDL (p = 0,045), табл. 91.

Табл. 91. Мултифакторен анализ между aPL-A и anti-oxLDL-A

Показател	Комбинация от антитела	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
anti-oxLDL	> 3x aCL + > 3x b2GPI	22	101,99	110,00	34,94	10,90	185,71	0,045
	> 3x aCL + < 3x b2GPI	4	63,44	50,61	40,78	29,98	122,56	0,189
	< 3x aCL + > 3x b2GPI	5	60,13	52,86	30,69	19,80	93,49	0,890
	< 3x aCL + < 3x b2GPI	7	77,32	67,35	54,45	22,54	150,00	0,178

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 достатъчни, за да формират самостоятелна група, която да има статистическа значимост.

С точния тест на Фишър проучихме съвкупното влияние на aCL и anti-β2GPI Ab`s и техните серумни нива върху атеросклеротичните плаки в каротидните артерии. В нашата група болни с АФС не се установява статистическа значимост.

Табл. 92. Мултифакторен анализ на aPL-A с каротидни плаки

Комбинация от антитела	Plaque R		Общо	p
	Не	Да		
> 3x aCL + > 3x b2GPI	14 (58,3)	5 (41,7)	19 (52,8)	0,158
> 3x aCL + < 3x b2GPI	3 (12,5)	2 (16,7)	5 (13,9)	
< 3x aCL + > 3x b2GPI	4 (16,7)	0 (0,0)	4 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x b2GPI	3 (12,5)	5 (41,7)	8 (22,2)	

Табл. 93. Мултифакторен анализ на aPL-A с каротидни плаки

Комбинация от антитела	Plaque L		Общо	p
	Не	Да		
> 3x aCL + > 3x b2GPI	15 (53,6)	4 (50,0)	19 (52,8)	0,152
> 3x aCL + < 3x b2GPI	5 (17,9)	0 (0,0)	5 (13,9)	
< 3x aCL + > 3x b2GPI	4 (14,3)	0 (0,0)	4 (11,1)	
< 3x aCL + < 3x b2GPI	4 (14,3)	4 (50,0)	8 (22,2)	

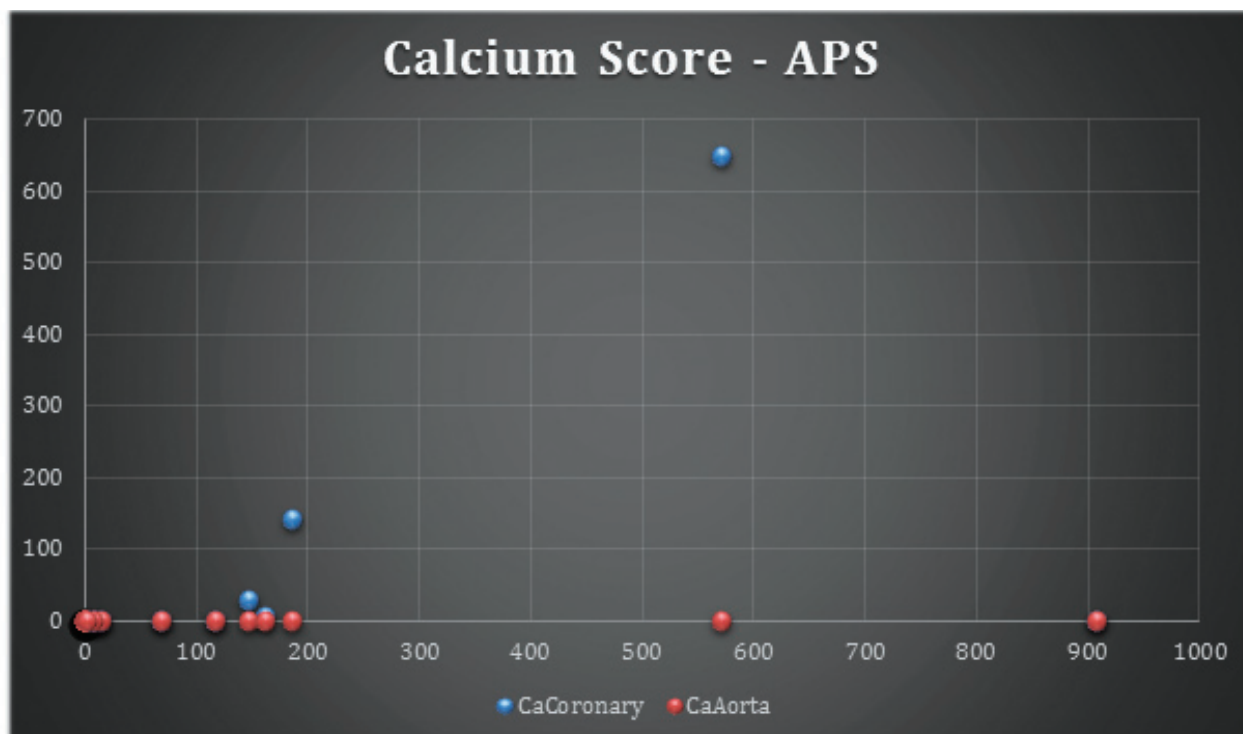
Каротидните атеросклеротични плаки не се асоциират с по-висока честота при наличието на повече от едно aPL антитяло. Също така в нашето проучване при по-високите серумни нива на антителата не се регистрира по-голяма честота на плаките.

6.4.3. Калциев скор

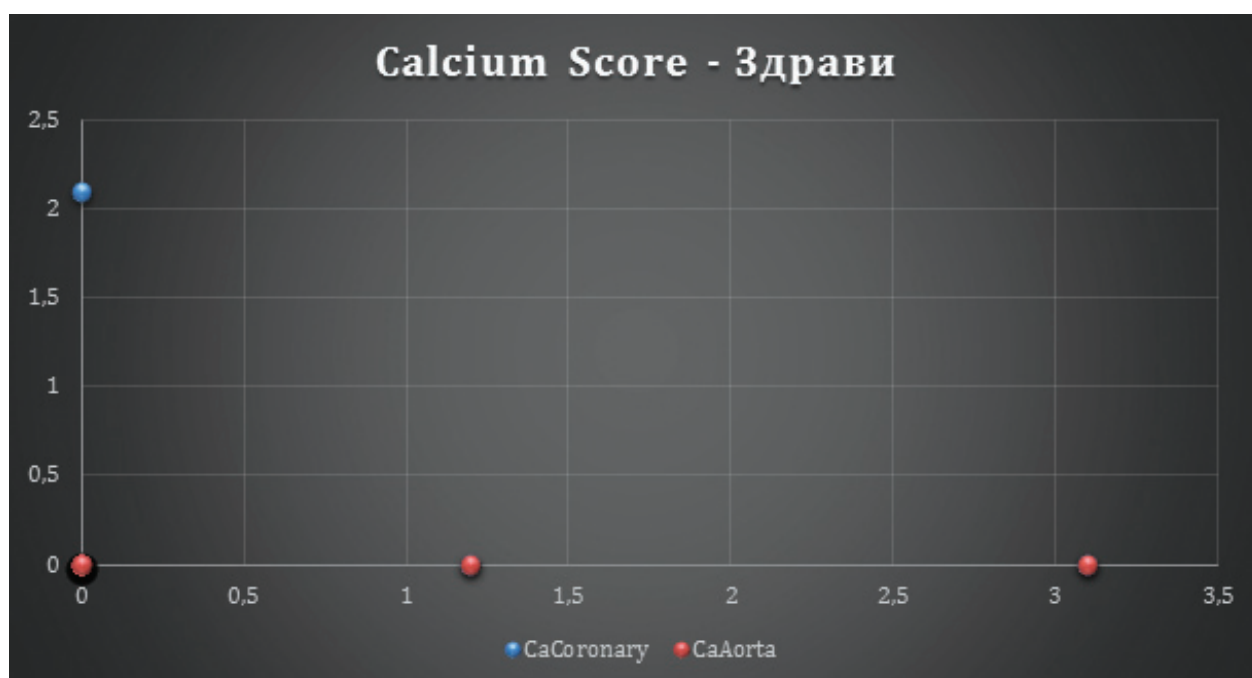
Калциевият скор е валидизиран количествен метод, с помощта на който се регистрират атеросклеротични изменения в съдовете и клапите, характерни за давностен процес. Посредством това изследване оценяваме количеството калций, депозирано в атеросклеротичната плака. Резултат, отчетен чрез калциев скор, различен 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%.

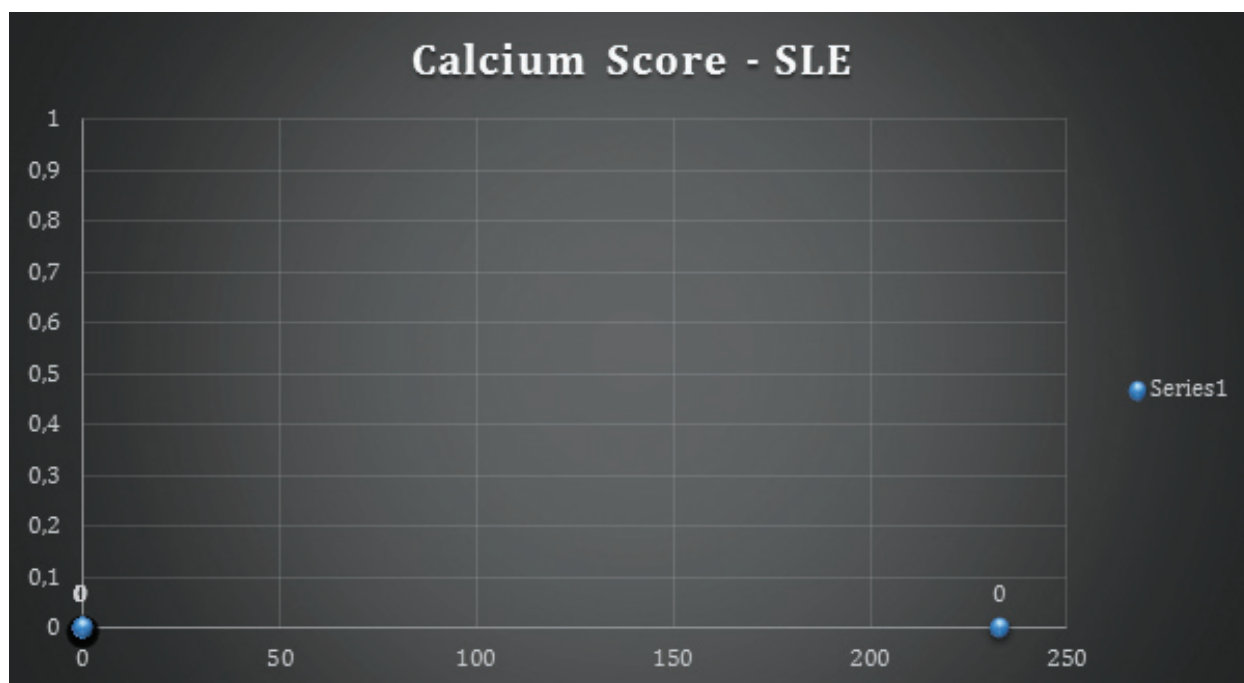
На фигури 26, 27, 28 са представени честотните разпределения на лицата с положителен калциев скор, по групи.



Фиг. 26. Calcium score при пациенти с АФС



Фиг. 27. Calcium score при здрави контроли



Фиг. 28. Calcium score при пациенти със СЛЕ

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

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

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. Подробна статистика е представена на табл. 95.

Табл. 94. Сравнителна статистика на калциев скор между групите

Показател	Група	N	Median	SD	Min	Max	χ^2	p
Ca 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		
Ca 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		
Ca Score аортна клапа	Control	33	0	0	0	0	–	–
	APS	38	0	0	0	0		
	SLE	17	0	0	0	0		

Табл. 95. 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	–	–	–

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. 96. Корелационен анализ на липидния статус с Ca score

		BMI	HDL	LDL	Chol.	TG
Calcium 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
Calcium 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-високи стойности на калциевия скор, поради това изследвахме връзката му с антифосфолипидните антитела. Антипротромбиновите антитела не са представени поради факта, че нямаме 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).

При използване на статистическия анализ Spearman`s rho не се установи статистически значима корелация. Статистиката е представена подробно на таблица 97.

Табл. 97. Корелационен анализ между aPL-A и Calcium score

		Calcium score коронарни артерии	Calcium score аорта
aCL	R	-0,283	0,000
	p	0,100	1,000
	N	35	35
anti-b2GPI	R	-0,290	0,011
	p	0,101	0,954
	N	33	33

Имунологичният overlap е често срещан при болните от антифосфолипиден синдром. Затова проучихме съвкупното влияние на повече от едно aPL антитяло, както и 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.

Статистическият анализ е представен подробно на таблица 98.

Табл. 98. Мултифакторен корелационен анализ на aPL с Ca score

Показател	Комбинация от антитела	0 n (%)	> 0 n (%)	Общо n (%)	p
Calcium Score коронарни артерии	> 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)	
Calcium score аорта	> 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)	

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

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

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 комбинации между тях. Проучихме връзката с калциевия скор на: коронарни артерии, аорта и аортна клапа.

При останалите резултати не се регистрира статистическа значимост. Резултатите от статистическия анализ са представени на таблица 99.

Табл. 99. Многофакторен регресионен анализ

Tests of Between-Subjects Effects					
Calcium score Aorta					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	89057,13	8	11132,14	0,6718	0,71
Intercept	36985,09	1	36985,09	2,23197	0,15
Anti-oxLDL	72606,69	1	72606,69	4,381655	0,05
Acl	49,71141	1	49,71141	0,003	0,96
Anti-β2GPI	0	0	.	.	.
Anti-Prothrombin	5690,966	2	2845,483	0,171719	0,84
aCL + anti-β2GPI	0	0	.	.	.
aCL + anti-Prothrombin	4074,823	1	4074,823	0,245907	0,63
anti-β2GPI + anti-Prothrombin	0	0	.	.	.
aCL + anti-β2GPI + anti-Prothrombin	0	0	.	.	.
Anti-oxLDL + aCL + anti-β2GPI + anti-Prothrombin
Error	347982,7	21	16570,61		
Total	469842	30			
Corrected Total	437039,9	29			
a. R Squared = ,204 (Adjusted R Squared = -,100)					

6.4.4. Атеросклероза – обсъждане

В нашето проучване изследвахме атеросклерозата на типични, предилекционни за този процес места при пациенти, боледуващи от антифос-

фолипиден синдром. За сравнителна група използвахме лица с диагностиран 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 β 2GPI 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 ха-

рактеризират 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 патогномонично 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 давностните 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 IMT 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 ендотелно-клетъчна 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 протромботичните, но и заради проатерогенните им свойства.

7. 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.

8. 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.

9. 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-имуннологични 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. 11th 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.

10. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Аз, долуподписаният
заявявам, че съм запознат със следната информация, засягаща мое-
то доброволно участие и съм съгласен(на) да участвам в проучвани-
ята на научноизследователски проект на тема: **Антифосфолипиден
синдром и атеросклероза.**

Обяснено ми беше, че в патогенезата на антифосфолипидния синд-
ром (АФС) съществена роля играят антифосфолипидните антитела. Те
имат директно влияние върху процеса на коагулация и косвено повлияват
процеса на атерогенеза. Установяват се чрез имунологични изследвания
от серум на пациента, които са стандартна практика в повечето страни в
света. Чрез извършване на образни изследвания (доплерова сонография
на каротидни артерии и calcium score) се обективизира процесът на атеро-
склероза. Обяснено ми беше още, че тези изследвания са много скъпи, но
в рамките на това клинично проучване, което се провежда в болницата, са
безплатни за мен. Съгласието или отказът да участвам в това проучване
няма по никакъв начин да повлияе на диагностично-лечебния ми процес,
който ще се извършва в съответствие със съвременните световни тенден-
ции и правила за добра клинична практика.

1. Запознат съм с целите, методите и институционалната принадлеж-
ност на изследователите.

2. Запознат съм с процедурите, които ще ми бъдат извършвани:

- Вземане на венозна кръв (около 10 ml) за имунологични и биохимични изследвания.

3. Информирам съм, че няма вреда и дискомфорт на участниците в из-
следванията и тестовете, които да са по-големи от обикновено отчитаните
при рутинните изследвания на кръв.

4. Резултатът от имунологичния анализ е важен за мен, за да се установи имунологичната активност на заболяването. Получените данни също са от огромно значение за разбиране на механизмите на развитие на антифосфолипидния синдром и атеросклероза и оттам – за разработване на нови и още по-ефективни методи за лечение на тези заболявания, което би променило живота на милиони хора в бъдеще.

5. Тези анализи са нови и непрекъснато се усъвършенстват и подобряват. Те са сложни и се извършват с високоспециализирана апаратура, така че винаги има, макар и малка, вероятност те да не са съвсем точни. Повечето от тези анализи се извършват с научна цел, така че оценката на значението на получените от тях данни и въвеждането им в ежедневната клинична практика тепърва предстои.

6. Запознат съм с процедурата за събиране на лична информация от участниците в изследването и с гаранциите за конфиденциалност на тази информация.

7. Уведомен съм, че в случай на преждевременно прекъсване на участието ми в изследването няма да има неприятни последици или загуба на блага и здравни услуги.

Доброволно заявявам своето желание за участие.

Дата:

Подпис:.....

Обясних същността на имунологичното изследване на горепосочения пациент. Отговорих ясно и изчерпателно на всички зададени въпроси.

Дата:

Име на лекаря:

Подпис:

Този документ е съобразен със закона за лекарствените средства в хуманната медицина и правилата за добрата медицинска практика (ДВ бр. 31, от 13.04.2007)



УНИВЕРСИТЕТСКА
МБАЛ "Св. Иван Рилски"

Анкетна карта

Антифосфолипиден синдром и атеросклероза

Име: _____ Възраст: _____

Адрес: _____

Телефон: _____ Професия: _____ Пол: **М / Ж**

Ръст: _____ см. Тегло: _____ кг. BMI _____

РИСКОВИ ФАКТОРИ

Тютюнопушене: ДА НЕ Прием на алкохол: ДА НЕ Дислипидемия: ДА НЕ

ДИАГНОЗА

АФС СЛЕ Здрави контроли

Първичен АФС: ДА НЕ Вторичен АФС при: _____

Вторичен АФС: ДА НЕ _____

Дата на диагнозата: _____ Давност на заболяването: _____

Съдови инциденти: ДА НЕ Тромбоза 1: ДА НЕ Тромбози 2: ДА НЕ

Тромбози ≥ 3 : ДА НЕ Патологична бременност: ДА НЕ

IMT-RCCA _____ IMT-LCCA _____

Плаки RCCA: ДА НЕ Плаки LCCA: ДА НЕ

ДАТА: _____

Д-р Николай Стоилов



Антифосфолипиден синдром и атеросклероза

ПРИДРУЖАВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

ЛЕЧЕНИЕ

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

ДАТА:

Д-р Николай Стоилов

		ANA	Anti-nRNP/Sm	Anti-Sm	Anti-ssA	Anti-Ro-52	Anti-ssB	Anti-Scl-70	Anti-PM-Scl
Фоточувствительност	R	0,160	0,031	-0,043	0,082	0,099	-0,040	-0,053	0,100
	p	0,065	0,724	0,623	0,350	0,257	0,647	0,545	0,256
Malar rash	R	0,061	0,031	-0,018	0,109	0,100	-0,012	-0,032	-0,018
	p	0,485	0,725	0,842	0,213	0,256	0,890	0,720	0,841
Дискоидни лезии	R	-0,051	-0,061	-0,027	0,311	-0,047	0,046	-0,055	-0,116
	p	0,557	0,484	0,755	< 0.001	0,596	0,600	0,531	0,184
Косопад	R	-0,041	-0,011	0,032	0,038	0,019	0,044	-0,030	-0,060
	p	0,639	0,903	0,713	0,669	0,830	0,614	0,733	0,495
Орална афтоза	R	0,075	0,086	0,089	0,121	0,040	0,049	-0,088	0,055
	p	0,388	0,324	0,309	0,169	0,651	0,575	0,313	0,530
Артралгии	R	0,173	0,149	0,098	0,133	0,031	-0,049	-0,035	-0,091
	p	0,046	0,087	0,266	0,130	0,726	0,575	0,694	0,299
Артрит	R	-0,037	0,040	0,232	0,182	0,023	0,044	0,006	0,002
	p	0,676	0,648	0,007	0,037	0,796	0,614	0,946	0,985
С-м на Рейно	R	0,117	0,049	0,027	0,023	0,131	0,098	0,048	0,069
	p	0,176	0,574	0,757	0,790	0,131	0,260	0,582	0,428

Ливедо ретикуларис	R	-0,023	0,109	0,071	0,006	-0,009	-0,036	-0,012	-0,043
	p	0,793	0,212	0,417	0,946	0,922	0,681	0,893	0,622
Периунгвален васкулит	R	0,349	0,190	0,171	0,019	0,023	-0,017	0,092	0,021
	p	<0.001	0,029	0,049	0,830	0,795	0,850	0,290	0,811
Гангрена по крайници	R	0,225	-0,062	-0,036	-0,047	-0,022	-0,047	0,145	-0,020
	p	0,009	0,474	0,681	0,591	0,802	0,590	0,095	0,818
Гангрена по пръсти	R	0,166	-0,080	-0,034	-0,036	-0,042	-0,065	0,112	0,058
	p	0,055	0,360	0,697	0,680	0,633	0,454	0,198	0,505
Кожни улцерации	R	0,173	-0,063	0,076	-0,025	-0,082	-0,049	0,017	0,087
	p	0,045	0,467	0,383	0,772	0,344	0,575	0,845	0,318
Аваскуларна некроза	R	0,086	0,062	0,009	-0,053	-0,004	0,056	0,260	0,093
	p	0,322	0,473	0,916	0,546	0,960	0,523	0,002	0,286
Тромбоза	R	-0,010	0,002	0,017	-0,044	0,004	-0,034	-0,041	-0,084
	p	0,912	0,978	0,846	0,618	0,961	0,700	0,639	0,335
Един тромботичен инцидент	R	0,073	0,139	0,083	-0,048	0,088	0,057	0,016	-0,026
	p	0,401	0,109	0,343	0,585	0,313	0,510	0,852	0,769
Два тромботични инцидента	R	-0,077	-0,071	-0,045	0,174	-0,056	-0,032	-0,043	-0,100
	p	0,372	0,416	0,607	0,044	0,520	0,716	0,622	0,249

Три и повече тромботични инцидента	R	-0,070	-0,055	-0,051	-0,150	-0,143	-0,095	-0,062	-0,043
	p	0,420	0,531	0,560	0,084	0,099	0,274	0,477	0,624
ДВТ на крайници	R	-0,052	-0,033	-0,088	0,038	0,036	-0,001	-0,095	-0,100
	p	0,551	0,702	0,315	0,667	0,679	0,991	0,277	0,251
БТЕ	R	-0,033	-0,097	-0,050	-0,021	-0,068	-0,058	-0,075	-0,147
	p	0,707	0,266	0,565	0,812	0,435	0,508	0,391	0,090
Пулмонит	R	0,230	-0,053	-0,028	0,125	0,047	-0,022	-0,047	0,104
	p	0,007	0,545	0,747	0,152	0,592	0,804	0,594	0,231
Белодробен васкулит	R	0,093	0,003	0,024	-0,001	-0,005	0,063	-0,026	-0,068
	p	0,282	0,970	0,782	0,988	0,950	0,472	0,765	0,434
Плеврит	R	0,203	0,136	-0,025	0,042	0,206	0,010	-0,047	0,088
	p	0,018	0,117	0,774	0,628	0,017	0,908	0,590	0,310
МИ	R	-0,014	-0,030	-0,024	-0,044	0,005	0,065	0,329	0,107
	p	0,869	0,735	0,781	0,613	0,951	0,460	<0.001	0,221
Ендокардит	R	-0,072	-0,024	0,012	0,120	0,240	-0,026	0,479	0,232
	p	0,410	0,785	0,895	0,169	0,005	0,766	< 0.001	0,007

		ANA	Anti-nRNP/Sm	Anti-Sm	Anti-ssA	Anti-Ro-52	Anti-ssB	Anti-Scl-70	Anti-PM-Scl
Перикардит	R	0,285	0,168	-0,016	0,100	0,157	-0,002	-0,056	0,070
	p	0,001	0,052	0,858	0,250	0,069	0,978	0,521	0,419
Валвулопатии	R	-0,130	-0,048	-0,027	-0,049	-0,024	-0,058	-0,042	0,129
	p	0,133	0,584	0,755	0,577	0,787	0,508	0,633	0,138
Ритъмнопроводни нарушения на сърцето	R	0,051	0,114	0,016	-0,062	-0,034	0,026	-0,027	-0,050
	p	0,559	0,190	0,850	0,476	0,694	0,764	0,760	0,569
Ангина пекторис	R	-0,041	-0,037	-0,028	-0,041	0,003	0,065	0,293	0,025
	p	0,640	0,675	0,746	0,638	0,974	0,456	0,001	0,770
Мозъчен инсулт	R	-0,103	-0,061	-0,011	-0,107	-0,140	-0,073	-0,038	0,207
	p	0,235	0,484	0,901	0,219	0,106	0,401	0,666	0,016
Исхемичен мозъчен инсулт	R	-0,083	-0,074	-0,008	-0,099	-0,147	-0,080	-0,059	0,129
	p	0,336	0,399	0,927	0,253	0,090	0,357	0,497	0,138
Хеморагичен мозъчен инсулт	R	-0,006	-0,033	0,024	-0,029	-0,047	-0,026	-0,016	-0,001
	p	0,948	0,707	0,782	0,735	0,586	0,766	0,852	0,986
Тромбоза на интракраниални съдове	R	-0,029	0,171	-0,014	0,031	-0,004	-0,043	-0,026	0,088
	p	0,741	0,048	0,868	0,723	0,963	0,622	0,769	0,312

Церебро- васкулит	R	0,152	0,169	-0,027	-0,078	-0,073	-0,079	-0,043	0,239
	p	0,079	0,051	0,753	0,368	0,401	0,363	0,621	0,005
Епилепсия	R	-0,129	-0,056	-0,036	-0,039	-0,087	-0,040	-0,039	0,051
	p	0,138	0,524	0,685	0,659	0,317	0,645	0,653	0,562
Множествена склероза	R	-0,074	-0,029	-0,019	-0,015	-0,037	-0,027	-0,018	-0,048
	p	0,396	0,736	0,831	0,864	0,674	0,761	0,833	0,582
CNS – огнищни промени	R	0,105	0,143	-0,014	-0,103	-0,104	-0,068	-0,037	0,027
	p	0,226	0,100	0,871	0,235	0,232	0,435	0,667	0,754
Главоболие	R	0,014	0,397	0,165	0,116	-0,010	-0,007	-0,047	0,083
	p	0,872	< 0.001	0,057	0,184	0,907	0,937	0,592	0,342
Гломеруло- нефрит	R	0,016	0,164	-0,032	0,095	0,135	0,187	0,071	0,102
	p	0,851	0,058	0,717	0,274	0,119	0,030	0,417	0,242
Инфаркт в слезката	R	0,060	-0,015	-0,004	0,084	0,190	0,110	-0,012	0,165
	p	0,493	0,863	0,965	0,334	0,028	0,209	0,895	0,058
Инфаркт в черен дроб	R	0,112	0,250	0,017	-0,036	-0,024	-0,010	0,002	0,046
	p	0,195	0,004	0,845	0,680	0,787	0,909	0,978	0,598
Патологична бременност	R	-0,052	0,054	0,033	-0,125	-0,177	-0,068	-0,113	-0,034
	p	0,547	0,535	0,703	0,152	0,041	0,437	0,193	0,694

Мъртво раждане	R	0,031	0,211	0,195	0,052	-0,105	0,002	-0,040	0,026
	p	0,723	0,015	0,024	0,550	0,229	0,980	0,646	0,765
Спонтанен аборт	R	-0,120	0,007	-0,083	-0,148	-0,204	-0,100	-0,093	-0,044
	p	0,167	0,938	0,341	0,088	0,018	0,252	0,283	0,617
Родоразрешение по медицински показания	R	0,146	0,173	-0,015	-0,041	0,031	-0,034	-0,037	0,158
	p	0,090	0,045	0,864	0,636	0,721	0,694	0,669	0,068
Анемия	R	0,285	0,172	0,059	0,173	0,248	0,145	0,189	0,165
	p	0,001	0,047	0,499	0,045	0,004	0,094	0,029	0,058
Тромбоцитопения	R	0,167	0,386	0,154	0,050	0,080	0,187	0,053	0,016
	p	0,053	< 0.001	0,077	0,563	0,355	0,030	0,540	0,855
Лимфопения	R	0,146	0,158	-0,032	0,067	0,156	0,159	0,101	0,115
	p	0,092	0,069	0,712	0,445	0,074	0,068	0,247	0,186
Ретинални съдове – тромбоза	R	-0,062	-0,029	-0,019	-0,041	-0,037	-0,027	-0,018	-0,048
	p	0,475	0,736	0,831	0,641	0,674	0,761	0,833	0,582
Ретинални съдове – васкулит	R	-0,062	-0,023	-0,015	-0,038	-0,033	-0,018	-0,011	-0,001
	p	0,475	0,791	0,863	0,661	0,702	0,834	0,896	0,990
Ретинопатия	R	-0,031	0,255	-0,032	0,024	0,045	-0,037	-0,030	-0,026
	p	0,717	0,003	0,712	0,783	0,602	0,672	0,730	0,767

		Anti-Jo-1	Anti-Cent.-B	Anti-PCNA	Anti-dsDNA	Anti-Nucleosomes	Anti-Histoni	Anti-Rib-P	Anti-M2
Фоточувствителност	R	0,139	-0,024	0,085	0,164	0,009	0,095	0,125	-0,008
	p	0,111	0,785	0,332	0,061	0,920	0,280	0,152	0,927
Malar rash	R	0,109	-0,009	-0,091	0,207	0,005	0,071	-0,086	-0,006
	p	0,212	0,916	0,300	0,018	0,952	0,419	0,328	0,946
Дискоидни лезии	R	-0,089	0,166	-0,033	0,165	-0,093	0,028	-0,059	-0,062
	p	0,313	0,057	0,708	0,060	0,288	0,749	0,505	0,477
Косопад	R	0,087	-0,015	0,100	0,096	-0,010	0,010	-0,005	-0,026
	p	0,321	0,865	0,253	0,274	0,910	0,910	0,957	0,763
Орална афтоза	R	-0,031	0,048	-0,035	0,216	0,034	0,017	0,026	-0,085
	p	0,722	0,583	0,694	0,013	0,701	0,844	0,763	0,332
Артралгии	R	0,053	-0,102	0,070	0,234	0,109	0,010	-0,002	0,040
	p	0,549	0,245	0,422	0,007	0,215	0,905	0,978	0,652
Артрит	R	0,039	0,037	0,139	0,163	-0,025	0,019	-0,055	-0,118
	p	0,661	0,673	0,111	0,062	0,775	0,829	0,534	0,177
Система на Рейно	R	0,005	-0,096	-0,068	-0,012	0,075	0,064	-0,035	0,070
	p	0,957	0,270	0,434	0,894	0,390	0,462	0,687	0,424

Ливедо ретикуларис	R	-0,145	0,096	0,123	0,052	0,139	0,014	0,014	-0,088
	p	0,096	0,269	0,158	0,553	0,108	0,870	0,869	0,310
Периунгвален васкулит	R	-0,071	0,031	-0,049	0,088	0,013	0,106	0,165	-0,060
	p	0,417	0,721	0,572	0,316	0,879	0,225	0,058	0,494
Гангрена по крайници	R	0,021	-0,033	-0,019	0,038	-0,074	-0,071	-0,046	-0,038
	p	0,811	0,708	0,832	0,667	0,395	0,414	0,599	0,662
Гангрена по пръсти	R	-0,008	-0,040	-0,024	-0,022	-0,082	0,023	-0,052	-0,048
	p	0,923	0,648	0,784	0,805	0,348	0,794	0,550	0,580
Кожни улцерации	R	-0,140	-0,002	-0,078	0,046	-0,142	0,012	0,058	-0,110
	p	0,106	0,980	0,373	0,600	0,102	0,892	0,509	0,208
Аваскуларна некроза	R	0,085	0,006	-0,003	0,015	0,056	0,028	-0,028	0,055
	p	0,330	0,948	0,969	0,860	0,520	0,749	0,752	0,525
Тромбоза	R	-0,032	0,028	0,105	0,036	0,126	0,015	0,016	0,070
	p	0,716	0,747	0,226	0,682	0,148	0,867	0,856	0,423
Един тромботичен инцидент	R	0,097	0,028	-0,018	0,160	0,101	-0,010	0,078	-0,069
	p	0,266	0,746	0,837	0,066	0,247	0,911	0,370	0,427
Два тромботични инцидента	R	-0,081	0,023	-0,032	0,106	-0,074	-0,012	-0,048	-0,048
	p	0,355	0,796	0,718	0,223	0,395	0,894	0,580	0,578

Три и повече тромботични инцидента	R	-0,094	-0,078	0,225	-0,014	0,081	0,004	-0,042	0,249
	p	0,280	0,371	0,009	0,877	0,351	0,962	0,633	0,004
ДВТ на крайници	R	0,062	-0,055	0,161	0,107	0,027	-0,027	0,103	0,139
	p	0,477	0,527	0,063	0,222	0,753	0,759	0,237	0,108
БТЕ	R	-0,132	0,140	-0,060	0,035	0,046	0,112	-0,082	0,048
	p	0,127	0,107	0,493	0,690	0,599	0,198	0,346	0,580
Пулмонит	R	0,174	0,083	-0,039	0,161	0,113	0,165	0,150	0,136
	p	0,045	0,343	0,652	0,064	0,194	0,057	0,083	0,118
Белодробен васкулит	R	-0,059	0,229	-0,022	0,115	-0,042	0,104	-0,027	-0,030
	p	0,499	0,008	0,797	0,186	0,629	0,232	0,753	0,730
Плеврит	R	0,228	0,074	-0,028	0,049	0,221	0,203	0,096	0,005
	p	0,008	0,395	0,750	0,574	0,010	0,019	0,270	0,958
МИ	R	-0,041	-0,034	-0,028	-0,034	-0,044	-0,058	-0,034	-0,037
	p	0,642	0,702	0,751	0,699	0,612	0,507	0,698	0,670
Ендокардит	R	0,020	-0,009	-0,009	-0,048	-0,023	0,213	-0,019	-0,022
	p	0,818	0,915	0,917	0,584	0,792	0,014	0,825	0,797

		Anti-Jo-1	Anti-Cent.-B	Anti-PCNA	Anti-dsDNA	Anti-Nucleosomes	Anti-Histoni	Anti-Rib-P	Anti-M2
Перикардит	R	-0,043	0,047	-0,035	0,292	0,173	0,086	-0,079	-0,027
	p	0,618	0,593	0,692	0,001	0,045	0,326	0,364	0,757
Валвулопатии	R	0,153	-0,034	0,293	-0,098	0,025	0,235	0,175	0,123
	p	0,077	0,694	0,001	0,261	0,777	0,006	0,043	0,156
Ритъмнопроводни нарушения на сърцето	R	-0,056	0,176	0,481	0,426	-0,060	0,041	-0,039	-0,043
	p	0,521	0,042	< 0.001	< 0.001	0,491	0,640	0,654	0,623
Ангина пекторис	R	0,025	-0,022	-0,006	-0,039	-0,040	-0,058	-0,027	-0,031
	p	0,777	0,798	0,948	0,656	0,646	0,509	0,756	0,725
Мозъчен инсулт	R	0,060	-0,048	0,237	0,012	-0,033	0,047	0,073	-0,058
	p	0,491	0,584	0,006	0,894	0,706	0,588	0,404	0,502
Исхемичен мозъчен инсулт	R	0,048	-0,053	0,227	0,035	-0,040	0,037	0,066	-0,062
	p	0,584	0,543	0,008	0,691	0,649	0,668	0,450	0,473
Хеморагичен мозъчен инсулт	R	0,020	-0,009	-0,009	0,045	-0,033	-0,035	-0,019	-0,015
	p	0,818	0,915	0,917	0,610	0,709	0,690	0,825	0,866
Тромбоза на интракраниални съдове	R	0,017	-0,025	0,371	0,034	0,042	-0,079	-0,039	-0,032
	p	0,848	0,775	< 0.001	0,698	0,627	0,361	0,654	0,711

Церебро- васкулит	R	0,012	-0,047	0,015	-0,053	0,135	0,055	0,114	-0,004
	p	0,888	0,588	0,864	0,548	0,121	0,526	0,188	0,961
Епилепсия	R	0,016	-0,040	0,001	0,002	-0,063	-0,044	-0,044	-0,029
	p	0,856	0,648	0,995	0,985	0,473	0,615	0,616	0,744
Множе- ствена склероза	R	-0,042	-0,025	-0,016	-0,036	-0,030	-0,033	-0,019	-0,021
	p	0,634	0,772	0,857	0,680	0,733	0,705	0,825	0,808
CNS – огнищни промени	R	0,010	-0,034	0,022	0,212	-0,024	-0,038	-0,054	0,005
	p	0,911	0,699	0,799	0,014	0,781	0,659	0,536	0,956
Главо- болие	R	0,075	-0,023	0,264	0,136	0,189	0,025	-0,058	-0,021
	p	0,391	0,793	0,002	0,118	0,028	0,778	0,507	0,808
Гломеруло- нефрит	R	0,125	0,094	-0,008	0,172	0,060	0,131	-0,051	-0,027
	p	0,150	0,282	0,929	0,047	0,491	0,130	0,562	0,753
Инфаркт в слезката	R	0,099	0,017	0,057	-0,025	0,164	-0,041	-0,028	-0,015
	p	0,258	0,846	0,512	0,777	0,060	0,638	0,752	0,864
Инфаркт в черен дроб	R	0,014	0,050	0,003	0,715	-0,030	-0,033	-0,019	-0,021
	p	0,871	0,570	0,972	<0.001	0,733	0,705	0,825	0,808
Патоло- гична бремен- ност	R	-0,021	0,137	-0,054	-0,036	-0,006	0,056	-0,077	0,003
	p	0,811	0,116	0,535	0,678	0,949	0,519	0,375	0,969

Мъртво раждане	R	-0,064	0,217	-0,030	-0,021	-0,087	-0,089	-0,030	-0,042
	p	0,463	0,012	0,727	0,810	0,319	0,306	0,731	0,634
Спонтанен аборт	R	0,004	-0,047	-0,038	-0,092	-0,002	0,063	-0,047	0,040
	p	0,962	0,592	0,661	0,291	0,981	0,471	0,586	0,644
Родоразрешение по медицински показания	R	0,014	0,282	0,010	-0,025	0,131	0,163	0,036	-0,039
	p	0,874	0,001	0,905	0,772	0,133	0,059	0,684	0,653
Анемия	R	0,012	-0,007	-0,070	0,279	0,288	0,235	0,038	-0,027
	p	0,893	0,932	0,421	0,001	0,001	0,006	0,667	0,758
Тромбоцитопения	R	-0,066	0,025	0,005	0,232	0,190	0,077	-0,027	0,056
	p	0,451	0,772	0,953	0,007	0,028	0,376	0,756	0,518
Лимфопения	R	-0,050	0,033	-0,044	0,154	0,199	0,181	0,167	-0,081
	p	0,568	0,707	0,616	0,077	0,022	0,037	0,054	0,356
Ретинални съдове – тромбоза	R	-0,042	-0,025	0,979	-0,036	-0,030	-0,033	-0,019	-0,021
	p	0,634	0,772	< 0.001	0,680	0,733	0,705	0,825	0,808
Ретинални съдове – васкулит	R	0,014	-0,007	-0,006	-0,035	-0,023	-0,024	0,066	-0,010
	p	0,871	0,940	0,942	0,690	0,792	0,779	0,446	0,905
Ретинопатия	R	-0,028	-0,042	0,514	-0,071	0,097	-0,054	-0,030	-0,021
	p	0,751	0,633	< 0.001	0,420	0,264	0,537	0,727	0,809

		ANA	Anti-nRNP/Sm	Anti-Sm	Anti-ssA	Anti-Ro-52	Anti-ssB	Anti-Scl-70	Anti-PM-Scl
Фоточувствительност	R	0,098	0,172	-0,156	0,299	-0,087	-0,135	-0,210	0,108
	p	0,546	0,277	0,323	0,054	0,582	0,393	0,183	0,503
Malar rash	R	0,118	0,246	0,000	0,428	0,138	0,032	-0,067	0,154
	p	0,468	0,116	1,000	0,005	0,385	0,839	0,675	0,335
Дискоидни лезии	R	-0,006	-0,031	-0,162	-0,028	-0,200	-0,047	-0,073	0,010
	p	0,972	0,845	0,305	0,859	0,205	0,768	0,648	0,951
Косопад	R	0,077	0,144	0,143	0,290	0,000	0,289	0,149	0,384
	p	0,636	0,365	0,367	0,062	1,000	0,064	0,346	0,013
Орална афтоза	R	0,237	0,262	0,146	0,312	0,005	0,224	0,195	0,314
	p	0,141	0,093	0,358	0,044	0,973	0,154	0,215	0,045
Артралгии	R	0,098	-0,142	-0,156	-0,082	-0,087	-0,135	-0,210	-0,232
	p	0,546	0,370	0,323	0,608	0,582	0,393	0,183	0,144
Артрит	R	0,301	0,298	0,258	0,099	0,253	0,372	0,361	0,212
	p	0,059	0,055	0,100	0,534	0,105	0,015	0,019	0,184
С-м на Рейно	R	-0,171	0,249	0,335	0,008	-0,053	0,304	0,221	0,208
	p	0,291	0,111	0,030	0,958	0,737	0,050	0,159	0,193

Ливедо ретикуларис	R	0,031	0,150	0,192	0,234	-0,050	0,129	0,067	0,109
	p	0,848	0,344	0,224	0,137	0,753	0,415	0,675	0,499
Периунг-вален васкулит	R	-0,155	0,132	0,000	-0,226	-0,009	-0,047	-0,073	-0,047
	p	0,339	0,405	1,000	0,150	0,955	0,768	0,648	0,769
Гангрена по крайници	R	-0,098	0,142	-0,156	-0,299	-0,279	-0,180	-0,116	-0,108
	p	0,546	0,370	0,323	0,054	0,073	0,253	0,463	0,503
Гангрена по пръсти	R	-0,098	0,142	-0,156	-0,299	-0,279	-0,180	-0,116	-0,108
	p	0,546	0,370	0,323	0,054	0,073	0,253	0,463	0,503
Кожни улцерации	R	-0,142	-0,039	-0,136	-0,118	-0,091	-0,059	-0,304	-0,254
	p	0,382	0,806	0,390	0,455	0,565	0,711	0,050	0,109
Тромбоза	R	-0,003	-0,172	-0,156	-0,299	-0,279	-0,180	-0,116	-0,108
	p	0,986	0,277	0,323	0,054	0,073	0,253	0,463	0,503
Един тромботичен инцидент	R	-0,003	-0,172	-0,156	-0,299	-0,279	-0,180	-0,116	-0,108
	p	0,986	0,277	0,323	0,054	0,073	0,253	0,463	0,503
Пулмонит	R	-0,006	-0,031	0,000	-0,028	-0,200	-0,047	0,097	-0,047
	p	0,972	0,845	1,000	0,859	0,205	0,768	0,542	0,769
Белодробен васкулит	R	0,125	0,142	0,156	0,082	0,087	0,135	-0,116	-0,108
	p	0,443	0,370	0,323	0,608	0,582	0,393	0,463	0,503

		ANA	Anti-nRNP/Sm	Anti-Sm	Anti-ssA	Anti-Ro-52	Anti-ssB	Anti-Scl-70	Anti-PM-Scl
Плеврит	R	0,087	0,203	0,224	0,117	0,125	0,194	0,067	-0,154
	p	0,592	0,197	0,155	0,461	0,430	0,219	0,675	0,335
Перикардит	R	0,071	0,252	0,092	0,145	0,155	0,240	0,179	0,010
	p	0,665	0,107	0,560	0,360	0,327	0,125	0,256	0,951
Валвулопатии	R	0,125	0,142	0,156	0,082	0,087	0,135	-0,116	-0,108
	p	0,443	0,370	0,323	0,608	0,582	0,393	0,463	0,503
Цереброваскулит	R	0,011	-0,031	0,162	-0,226	-0,009	0,117	0,097	-0,224
	p	0,947	0,845	0,305	0,150	0,955	0,460	0,542	0,159
Епилепсия	R	-0,003	-0,172	-0,156	0,082	0,087	-0,180	-0,116	-0,108
	p	0,986	0,277	0,323	0,608	0,582	0,253	0,463	0,503
Множественная склероза	R	0,125	0,142	0,156	0,082	0,087	0,135	-0,116	-0,108
	p	0,443	0,370	0,323	0,608	0,582	0,393	0,463	0,503
CNS – огнищни промени	R	0,071	-0,119	-0,092	-0,080	-0,062	-0,133	-0,207	-0,191
	p	0,665	0,451	0,560	0,612	0,696	0,400	0,189	0,230
Главоболие	R	0,285	0,234	0,408	0,047	0,228	0,354	0,264	-0,134
	p	0,074	0,135	0,007	0,766	0,146	0,022	0,092	0,404
Гломеруло-нефрит	R	0,086	0,125	0,058	-0,010	-0,117	-0,134	-0,026	0,019
	p	0,598	0,431	0,715	0,949	0,461	0,398	0,870	0,908

Патологична бременност	R	0,019	-0,021	-0,224	-0,156	-0,138	-0,032	0,067	0,089
	p	0,908	0,893	0,155	0,325	0,385	0,839	0,675	0,580
Спонтанен аборт	R	0,042	-0,021	-0,224	0,117	-0,138	-0,032	0,300	0,332
	p	0,798	0,893	0,155	0,461	0,385	0,839	0,054	0,034
Анемия	R	0,014	0,304	0,096	-0,369	0,032	0,069	0,057	-0,075
	p	0,930	0,050	0,544	0,016	0,839	0,662	0,718	0,643
Тромбоцитопения	R	0,094	0,295	0,162	0,169	0,181	0,117	0,097	-0,047
	p	0,565	0,058	0,305	0,283	0,250	0,460	0,542	0,769
Лимфопения	R	0,215	0,278	0,064	-0,078	-0,050	0,129	0,200	0,109
	p	0,183	0,075	0,688	0,624	0,753	0,415	0,204	0,499
Ретинални съдове – васкулит	R	-0,098	-0,172	-0,156	-0,299	-0,279	-0,180	-0,116	-0,108
	p	0,546	0,277	0,323	0,054	0,073	0,253	0,463	0,503
Ретинопатия	R	-0,118	-0,021	0,000	-0,156	-0,138	-0,258	-0,167	-0,154
	p	0,468	0,893	1,000	0,325	0,385	0,099	0,291	0,335

		Anti-Jo-1	Anti-Cent.-B	Anti-PCNA	Anti-dsDNA	Anti-Nucleosomes	Anti-Histoni	Anti-Rib-P	Anti-M2
Фоточувствителност	R	-0,233	-0,210	-0,210	-0,082	-0,247	-0,221	-0,210	-0,233
	p	0,137	0,183	0,183	0,608	0,115	0,160	0,183	0,137
Malar rash	R	-0,092	-0,067	-0,067	0,156	-0,106	-0,079	-0,067	-0,092
	p	0,562	0,675	0,675	0,325	0,504	0,619	0,675	0,562
Дискоидни лезии	R	-0,217	-0,073	-0,242	-0,028	-0,026	-0,057	-0,073	-0,042
	p	0,167	0,648	0,123	0,859	0,872	0,718	0,648	0,793
Косопад	R	0,155	0,248	0,149	0,174	0,000	0,101	0,149	0,052
	p	0,329	0,113	0,346	0,270	1,000	0,524	0,346	0,746
Орална афтоза	R	0,287	0,195	0,296	0,312	0,123	0,240	0,195	0,182
	p	0,065	0,215	0,057	0,044	0,439	0,126	0,215	0,248
Артралгии	R	-0,233	-0,210	-0,210	-0,082	0,099	-0,221	-0,210	-0,233
	p	0,137	0,183	0,183	0,608	0,534	0,160	0,183	0,137
Артрит	R	0,220	0,361	0,253	0,099	0,489	0,401	0,361	0,332
	p	0,161	0,019	0,105	0,534	0,001	0,009	0,019	0,032
С-м на Рейно	R	0,219	0,321	0,321	0,008	0,166	0,169	0,221	0,116
	p	0,163	0,038	0,038	0,958	0,292	0,284	0,159	0,465

Ливедо ретикуларис	R	0,115	0,067	0,067	0,234	0,141	0,090	0,067	-0,023
	p	0,468	0,675	0,675	0,137	0,372	0,569	0,675	0,885
Периунгвален васкулит	R	-0,042	-0,073	-0,073	-0,028	-0,026	-0,057	-0,073	-0,042
	p	0,793	0,648	0,648	0,859	0,872	0,718	0,648	0,793
Гангрена по крайници	R	-0,105	-0,116	-0,116	-0,299	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,054	0,534	0,486	0,463	0,510
Гангрена по пръсти	R	-0,105	-0,116	-0,116	-0,299	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,054	0,534	0,486	0,463	0,510
Кожни улцерации	R	-0,273	-0,304	-0,304	-0,284	-0,258	-0,289	-0,304	-0,273
	p	0,080	0,050	0,050	0,068	0,099	0,064	0,050	0,080
Тромбоза	R	-0,105	-0,116	-0,116	0,082	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,608	0,534	0,486	0,463	0,510
Един тромботичен инцидент	R	-0,105	-0,116	-0,116	0,082	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,608	0,534	0,486	0,463	0,510
Пулмонит	R	-0,042	0,097	0,097	-0,028	0,154	0,115	0,097	0,134
	p	0,793	0,542	0,542	0,859	0,331	0,469	0,542	0,399
Белодробен васкулит	R	-0,105	-0,116	-0,116	0,082	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,608	0,534	0,486	0,463	0,510

		Anti-Jo-1	Anti-Cent.-B	Anti-PCNA	Anti-dsDNA	Anti-Nucleosomes	Anti-Histoni	Anti-Rib-P	Anti-M2
Плеврит	R	-0,150	0,067	0,067	0,117	0,106	0,079	0,067	0,092
	p	0,344	0,675	0,675	0,461	0,504	0,619	0,675	0,562
Перикардит	R	0,014	0,179	0,179	0,145	0,234	0,196	0,179	0,014
	p	0,928	0,256	0,256	0,360	0,136	0,213	0,256	0,928
Валвулопатии	R	-0,105	-0,116	-0,116	0,082	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,608	0,534	0,486	0,463	0,510
Цереброваскулит	R	0,134	0,097	0,097	0,169	0,154	0,115	0,097	0,134
	p	0,399	0,542	0,542	0,283	0,331	0,469	0,542	0,399
Епилепсия	R	-0,105	-0,116	-0,116	0,082	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,608	0,534	0,486	0,463	0,510
Множествена склероза	R	-0,105	-0,116	-0,116	0,082	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,608	0,534	0,486	0,463	0,510
CNS – огнищни промени	R	-0,186	-0,207	-0,207	0,145	-0,175	-0,196	-0,207	-0,186
	p	0,239	0,189	0,189	0,360	0,267	0,213	0,189	0,239
Главоболие	R	0,168	0,264	0,264	0,213	0,344	0,289	0,264	0,315
	p	0,287	0,092	0,092	0,175	0,026	0,064	0,092	0,042

Гломеруло-нефрит	R	0,027	-0,026	-0,026	0,273	0,055	0,000	-0,026	0,027
	p	0,866	0,870	0,870	0,081	0,729	1,000	0,870	0,866
Патологична бременност	R	0,092	0,067	0,067	-0,156	0,106	0,079	0,067	-0,150
	p	0,562	0,675	0,675	0,325	0,504	0,619	0,675	0,344
Спонтанен аборт	R	0,334	0,300	0,300	0,117	0,354	0,316	0,300	0,092
	p	0,031	0,054	0,054	0,461	0,022	0,041	0,054	0,562
Анемия	R	-0,059	0,158	0,057	0,101	0,198	0,102	0,057	0,045
	p	0,708	0,318	0,718	0,527	0,209	0,520	0,718	0,779
Тромбоцитопения	R	-0,042	0,097	-0,073	0,169	0,154	0,115	0,097	0,134
	p	0,793	0,542	0,648	0,283	0,331	0,469	0,542	0,399
Лимфопения	R	-0,023	0,200	0,067	0,078	0,283	0,226	0,200	0,253
	p	0,885	0,204	0,675	0,624	0,070	0,150	0,204	0,105
Ретинални съдове – васкулит	R	-0,105	-0,116	-0,116	-0,299	-0,099	-0,110	-0,116	-0,105
	p	0,510	0,463	0,463	0,054	0,534	0,486	0,463	0,510
Ретинопатия	R	-0,150	-0,167	-0,167	-0,156	-0,141	-0,158	-0,167	-0,150
	p	0,344	0,291	0,291	0,325	0,372	0,317	0,291	0,344

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Балева М, Николов К, Яковлиев Пл. Антикардиолипинови антитела при болни с различни форми на васкулит. Ревматология, 1994; 2, 10-12.
2. Балева М, Николова М. Антитела срещу фосфолипиди при болни от системен еритематозен лупус със и без данни за антифосфолипиден синдром. Медицински преглед. 2012; 48; 4; 51-54.
3. Богданова Д, Миланов И. Неврологични прояви на антифосфолипидния синдром. Мозъчносъдови заболявания, 1999, 7, 1, 40-43.
4. Кюркчиев Д. Изследване на хуморален и клетъчен антиген-специфичен имунен отговор срещу β 2-гликопротеин I. Дисертация 2003.
5. Манолова И, Рашков Р, Монов С, Кюркчиев Д, Иванова М, Алтънкова И. Диагностична стойност на антителата срещу β 2-glycoprotein I (β 2GPI) при болни със системен lupus erythematosus и антифосфолипиден синдром. Ревматология. 2007; 2, 47-52.
6. Монов С. Клинични и имунологични проучвания при пациенти с водещи невропсихични поражения. Дисертация. 2006, 1-207.
7. Монов С. Невропулус. 2013; 130-134.
8. Монов С, Рашков Р., Монова Д., Иванов А., Милев Б. MRI промени при пациенти с непълен системен lupus erythematosus. Ревматология, 2007; 4: 32-35.
9. Николов, Кр, Рашков Р, Коларов Зл, Янкова Зл, Петрова Д, Балева М., Бояновски Б, Дикова Ч, Карагъзова Ж, Яковлиев Пл. Антифосфолипиден синдром – значение на определянето на антитела срещу фосфолипиди. Мед. преглед, 2003;39(1):32-35.
10. Николов К, Рашков Р, Балева М. Състав на циркулиращите имунни комплекси в серума на болни от лупус. Ревматология, 2007;4.
11. Рашков Р. Еволюция и прогноза при системен лупус еритематодес. Клинико-имунологични проучвания. 1991, 1-185.
12. Рашков Р. Проучване на болните с тежко протичане в различни групи със СЛЕ. Докт. дисертация 2004, 7-384.

13. Рашков Р. СЛЕ – място на съдовата форма на болестта в многообразието от лупусни синдроми, 2007, 3.
14. Рашков Р, Йонева Цв, Здравкова Я, Нейкова Ж, Ерменчева П. Клинични и имунологични характеристики на болните със системен лупус и връзката им с клиничната активност по данни от регистъра на болните със СЛЕ в България. Ревматология, 2014;3-4.
15. Abou-Nassar, K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2011, 128, 77.85.
16. Alarcom-Segovia D, Boffa MC, Branch W et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus.* 2003;12(7);499-503.
17. Alarcom-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary Antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*1989a;16(4); 275-286.
18. Ames PR, Nourooz-Zadeh J, Tommasino C et al. Oxidative stress in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1998; 79: 447-9.
19. Ames PR, Tommasino C, D'Andrea G et al. Thrombophilic genotypes in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies prevalence and significance. *Thromb Haemost.*1998;79: 46-49.
20. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 9:181-85.
21. APASS. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. *Neurology*, 1997,48;91-94.
22. Arnett FC, Olsen ML, Anderson KL, Reveille JD. Molecular analysis of major histocompatibility complex alleles associated with the lupus anticoagulant. *Journ Clin Invest*, 1991;87:1490-1495.
23. Arnett FC, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille JD. Associations of anti-b2-glycoprotein I autoantibodies with HLA class II alleles in three ethnic groups. *Arthritis Rheum*,1999;42:268-274.
24. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
25. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? *Lupus.*1992;1:199-203.

26. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis* 2003;62:388-393.
27. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine(Baltimore)*1989;68;366-374.
28. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008;122:e1100-7.
29. Baleva M, Karagyozova Z, Nikolova M, Nikolov P. Clinical immunology Bouquet variety of antiphospholipid antibodies in recurrent pregnancy loss. *Central-European Journal of Immunology*. 2014 3(3):352-356.
30. Baleva M, Nikolova-Vlahova M. Lupus anticoagulant and lupus nephritis. *Advances in medicine and biology*. 2016. 98: 4; 47-59.
31. Bancsi LF, Van der Liden K, Bertina RM. B2glycoprotein I deficiency and the risk of thrombosis. *Thromb. Haemostasis*.1992;67;649-653.
32. Beaumont JL. Syndrome hemorrhagique acquis du a un anticoagulant circulant. *Sang*. 1954;25:1-15.
33. Bentolila S, Ripoll L, Drouet L et al. Lack of association between thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and the recently described thrombophilic 3'-untranslated prothrombin gene polymorphism. *Thromb Haemost*, 1997;78:1415.
34. Bertolaccini ML, Atsumi T, Hunt BJ et al. Prothrombin mutation is not associated with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*, 1998;80:202-203.
35. Bevers EM, Galli M, Barbui T et al. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 66:629, 1991.
36. Brachvogel B, Moch H, Pausch F et al. Perivascular cells expressing annexin A5 define a novel mesenchymal stem cell-like population with the capacity to differentiate into multiple mesenchymal lineages. *Development* 2005 132: 2657-2668.

37. Brighton TA, Hogg PJ, Dai YP et al. Beta-2-glycoprotein I in thrombosis: evidence for a role as a natural anticoagulant. *Br J Haematol.* 1996 Apr; 93(1):185-94.
38. Brusca A. The Significance of Anti-Beta-2-Glycoprotein I Antibodies in Antiphospholipid Syndrome. *Antibodies* 2016, 5, 16.
39. Caliz AR, Atsumi T, Kondeatis E et al. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation*, 107 (2003), pp. 2072-2075.
40. Camps MT, Cuadrado MJ, Ocon P et al. Association between HLA class II antigens and primary antiphospholipid syndrome from the south of Spain. *Lupus*.1995;4:51-55.
41. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27.
42. Chang M-K, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002, 99: 13043-13048.
43. Chamley LW, McKay EJ, Pattison NS. Inhibition of heparin/antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: A mechanism for thrombosis. *Thromb. Res.*1993;71;103-111.
44. Conley CL, Hartmann R.C. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Lab Clin Invest.* 1952;3:621-622.
45. Creagh MD, Duncan SL, McDonnell JM, Greaves M, Failure of detection of antiphospholipid antibodies alone to predict poor pregnancy outcome. *Br. J. Haematol.* 2001;77;4-9.
46. Cuadrado MJ, Buendía P, Velasco F et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patient with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost,* 2006;4;2461-2469.
47. Dagenais P, Urowitz MB, Gladman DD, Norman CS. A family study of the antiphospholipid syndrome associated with other autoimmune diseases. *J Rheumatol.*1992;19:1393-1396.

48. Danowski A, Kickler TS, Petri M. Anti-beta2-glycoprotein I: Prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2006, 33, 1775-1779.
49. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J*, 1988,60, pp. 459-464.
50. De Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1854-56.
51. De Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, De Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta-2-glycoprotein 1 cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* 2005; 105: 1540-5.
52. Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002,46(10):2686-94.
53. Detkova D, Gil-Aguado A, Lavilla P et al. Do antibodies to beta2-glycoprotein 1 contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1999; 8: 430-8.
54. Di Simone N, Meroni PL, D'Asta M et al. pathogenic role of anti-beta-2-glycoproteini I antibodies on human placenta: functional effects related to implantation and roles of heparin. *Hum. Reprod.* 2007(13)189-196.
55. Dogan S, Duivenvoorden R, Grobbee D, et al. On Behalf of the Radiance 1 and Radiance 2 Study Groups: Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia. *Ann. Med.* 2010;42:447-464.
56. Dogan S, Plantinga Y, Dijk JM, et al. SMART Study Group: B-mode versus automated radio-frequency carotid intima-media thickness measurements *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1137-1144.

57. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-80.
58. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30:841-850.
59. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American college of cardiology*. 2006.47;8:C7-12.
60. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb*. 1972;1:75-95.
61. Ferraccioli G, Savi M. Association between DR antigens, rheumatoid arthritis, with and without extraarticular features and systemic lupus eritematosus in Northern Italy. *J. Rheum*. 1988;15;51-59.
62. Finazzi G. The epidemiology of the antiphospholipidsyndrome: who is at risk? *Curr. Rheumatol*. 2001;3;271-276.
63. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et. al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian registry. *Am. J. Med*. 2001;530-536.
64. Ford PM, Brunet D, Lillicrap DP, Ford SE. Premature stroke in a family with lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. *Stroke*. 1990;21:66-71.
65. Fraley AE, Tsimikas S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2006. 17(5):502-9.
66. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004;109,23; 1:III15-9.
67. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32.

68. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717-23.
69. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krills SA. Current conceptson the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007;109;422-430.
70. Girón-González J, García Del Río E, Rodríguez C et al. Antiphospholipid Syndrome and Asymptomatic Carriers of Antiphospholipid Antibody: Prospective Analysis of 404 Individuals. *The Journal of Rheumatology*. 2004;1560-1567.
71. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell*, 2001,104, pp. 503-516.
72. Goel N, Ortel TL, Bali D et al. Familial antiphospholipid antibody syndrome: criteria for disease and evidence for autosomal dominant inheritance. *Arthritis Rheum*. 1999;42: 318-327.
73. Goldberg SN, Conti-Kelly AM, Greco TP. A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. *Am J Med*. 1995;99:473-9.
74. Granados J, Vargas-Alarcon G, Andrade F et al. The role of HLA-DR alleles and complotypes through the ethnic barrier in systemic lupus erythematosus in Mexicans. *Lupus*. 1996;5:184-189.
75. Gropp K, Weber N, Reuter M et al. Beta(2)-glycoprotein 1, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood* 2011, 118, 2774-2783.
76. Hamid C, Norgate K, D’Cruz DP et. al. Anti beta2GPI-antibody-induced endothelial cell gene expression profiling reveals induction of novel pro-inflammatory genes involved in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis*. 2007;66;1000-1007.
77. Hansson. GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005,352, pp. 1685-1695.

78. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). *Br J Rheumatol* 1987;26: Suppl 2:19. Abstract.
79. Harris EN, Gharavi A.E, Boey M.L et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1983:1211-1214.
80. Haserick JR, Long R. Systemic lupus erythematosus preceded by false positive serologic test for syphilis: presentation of five cases. *Ann Intern Med*. 1952;37:559-565.
81. Hasunuma Y, E. Matsuura Z, Makita T. et al. Involvement of β 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin. Exp. Immunol*. 1997, 107: 569-573.
82. Hochberg MC, Petri M. The association of corticosteroid therapy with coronary heart disease in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1991; 34 Suppl 5: R24.
83. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J*.1983; 287: 1088-1089.
84. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet*, 1993;342:341-344.
85. Hughes GRV. Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus*, 1998;7:2;S1-S4.
86. Hughes GRV. Hughes syndrome. The antiphospholipid syndrome – a clinical overview. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32: 3-11.
87. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Oct;20(5):363-9.
88. Jara LJ, Medina J, Vera-Lastra O, Shoenfeld Y, Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Aug;25(1):79-88.
89. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.

90. Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with β 2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J. Lipid Res.* 2003, 44: 716-726.
91. Kobayashi K, Matsuura E, Liu Q et al. A specific ligand for β 2-glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages. *J. Lipid Res.* 2001, 42: 697-709.
92. Lambert M, Boullier A, Hachulla E et al. Paraoxonase activity is dramatically decreased in patients positive for anticardiolipin antibodies. *Lupus* 2000; 9: 299-300.
93. Lanchbury JS, Hughes GRV. HLA class II gene polymorphisms in antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 caucasoid patients. *Rheumatology.* 2001;40:31-36.
94. Lee RM, Brown, MA, Branch, DW et al. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-i antibodies in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2003, 102, 294-300.
95. Lee RM, Emlen W, Scott JR et al. Anti-beta2-glycoprotein 1 antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999, 181, 642-648.
96. Lee EY, Lee CK, Lee TH et al. Does the anti-beta-2-glycoprotein 1 antibody provide additional information in patients with thrombosis? *Thromb Res* 2003; 111: 29-32.
97. Levine JS, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002;346;752-763.
98. Levine SR, Brey RL, Tilley BC et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.
99. Lewis NM, Katsumata K, Atsumi T et al. An evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of arterial thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1655-1656.
100. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002,420, 868-874.

101. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050-7.
102. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:235-47.
103. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003; 12: 518-23.
104. Lopez-Pedrerera C, Cuadrado MJ, Hernandez V, et al. Proteomic analysis in monocytes of antiphospholipid syndrome patients: Deregulation of proteins related to the development of thrombosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2835-44.
105. Lopez D, Garcia-Valladares CA, Palafox-Sanchez IG et al. Oxidized low-density lipoprotein/ β 2-glycoprotein I complexes and autoantibodies to oxLig-1/ β 2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004, 121: 426-436.
106. Lopez LR, Hurley BL, Simpson DF, Matsuura E. Oxidized low-density lipoprotein/ β 2-glycoprotein I complexes and autoantibodies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1051: 97-103.
107. Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C et al. Oxidized low-density lipoprotein and β 2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune – mediated atherosclerosis. *Lupus.* 2006, 15: 80-86.
108. Lopes-Virella MF, Virella G. Pathogenic role of modified LDL antibodies and immune complexes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(10):743-5.
109. Lorenz MW, Markus S, Bots M-L et al. A systematic review and meta-analysis: prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation,* 2007;115:459-467.
110. Lorenz MW, Von Kegler S, Steinmetz H. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.

111. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in SLE and in non-SLE disorders. *Ann. Intern. Med.* 1990;112:682-698.
112. Lozier J, Takashi N, Putnam W. Complete aminoacid sequences of human plasma β 2-glycoprotein I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984;81:3640-3644.
113. Lu CS, Horizon AA, Hwang KK et al. Identification of polyclonal and monoclonal antibodies against tissue plasminogen activator in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52:4018-4027.
114. Luedemann J, Schminke U, Berger K, et al. Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 2002;33:2929-2935.
115. Mackie IJ, Colaco CB, Machin SJ. Familial lupus anticoagulants. *Br. J. Haematol.* 1987;67:359-63.
116. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Polymorphisms of paraoxonase genes and low-density lipoprotein lipid peroxidation. *Lancet* 1999; 353: 468-9.
117. Mackworth-Young C, Chan J, Harris N et al. High incidence of anticardiolipin antibodies in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1987;14:723-6.
118. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J et al. Early onset carotid atherosclerosis associated with increased intima media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke.* 2003;34:58-63.
119. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60.
120. Matsuda J, Wakasugi K, Saitoh N et al. Low β 2-glycoprotein I levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol.* 1993;42:234-235.
121. Matsuura E, Igarashi Y, Yasuda T et al. Anticardiolipin antibodies recognize β 2-glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen modified solid phase surface. *J. Exp. Med.* 1994,179:457-462.

122. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog. Lipid Res.* 2006;45:466-486.
123. May KP, West SG, Moulds J, Kotzin BL. Different manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome in a family with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1993;36:528-533.
124. McNally T, Mackie IJ, Machin SJ, Isenberg DA. Elevated levels of b2 glycoprotein I in antiphospholipid antibody syndrome are due to increased amounts of b2GPI in association with other plasma constituents. *Blood Coag. Fibrinolysis.* 1995;6:411-416.
125. McNally T, Mackie IJ, Isenberg DA, Machin SJ. Beta-2-glycoprotein-1 inhibits factor XII activation on triglyceride rich lipoproteins: the effect of antibodies from plasma of patients with antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and Haemostasis.* 1996;76(2):220-225.
126. Medina G, Casaos D, Jara LJ et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:607-10.
127. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM et al. For the Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 562-67.
128. Meroni P, Raschi E, Testoni C, Borghi MO. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Clin. Immunol.* 2004;112;169-174.
129. Milanov I, Rashkov R, Baleva M, Georgiev D. Antiphospholipid syndrome and parkinsonism. *Clinical and experimental rheumatology* 1998, 16(5):623-4.
130. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
131. Molta C, Meyer O, Dosquet C et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: antiphospholipid antibodies in 37 patients and their first-degree relatives. *Pediatrics.* 1993;92:849-53.

132. Montaruli B, Borchiellini A, Tamponi G et al. Factor V Arg506 Gln mutation in patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 1996;5:303-306.
133. Montiel-Manzano G, Romay-Penabad Z, Papalardo de Martinez E, et al. In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor-kappa B on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1108:540-53.
134. Mori T, Takeya H, Nishioka J, Gabazza EC, Suzuki K. b2-glycoprotein I modulates the anticoagulant activity of activated protein C on the phospholipid surface. *Thromb. Haemost.* 2006;4;295-306.
135. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62: 96-111.
136. Nikolova-Vlahova MK, Nikolov KV, Baleva MP, Savov AS. Antiphospholipid antibodies in patients with upper-extremity deep vein thrombosis. *Cent. Europ. J Immun.* 2015;40 (3);307-310.
137. Nimpf J. Prothrombinase activity of human platelets inhibited by beta2-glycoprotein I. *Biochim. Biophys. Acta.* 1986;884;142-149.
138. Nencini P. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke.* 1992;23;189-193.
139. Ordi-Ros J, Villarreal J, Monegal F et al. Anticardiolipin antibodies in patients with chronic hepatitis C infection characterization in relation to antiphospholipid syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:241-4.
140. Orekhov AN, Sobenin IA. Modified lipoproteins as a biomarkers of atherosclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018 Mar 1;23:1422-1444.
141. Nowak B, Szmyrka-Kaczmarek M, Durazińska A et al. Anti-ox-LDL antibodies and anti-ox-LDL-B2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clin Exp Med.* 2012 May-Jun;21(3):331-5.
142. Pablos JL, Caliz RA, Carreira PE et al. Risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and factor V Leiden mutation. *J Rheumatol.* 1999;26: 588-590.
143. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Experimental Biology and Medicine*, 1941; 48: 484-486.

144. Pengo V, Biasiolo A, Bison E et al. Antiphospholipid antibody ELISAs: survey on the performance of clinical laboratories assessed by using lyophilized affinity-purified IgG with anticardiolipin and anti-beta2-Glycoprotein I activity. *Thromb Res* 2007; 120: 127-33.
145. Pengo V, Biasiolo A, Fior MG. Autoimmune antiphospholipid antibodies are directed against a cryptic epitope expressed when b2-glycoprotein-I is bound to a suitable surface. *Thromb Haemost* 1995; 73: 29-34.
146. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93: 147-52.
147. Pengo V, Biasiolo A. The risk of overdiagnosis of antiphospholipid antibody syndrome. *Thromb Haemost* 2001; 86: 933.
148. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 925-30.
149. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. *J. Autoimmun.* 2000;15;145-151.
150. Polz E, Kostner GM. The binding of b2GPI to human serum lipoproteins; distribution among density fractions. *FEBS let.* 1979;102;183-186.
151. Rand JH, Wu XX, Guller S et al. Reduction of annexin V (placental anticoagulant protein I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Obstet Gynecol* 1994;171;1566-1572.
152. Rand JH, Wu XX, Guller S et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;177;918-923.
153. Reid KBM, Day J. Structure – functioning relationship of the complement components. *Immunol. Today.* 1989;177-180.
154. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001;87:663-6.

155. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
156. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-8.
157. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006; 96: 337-41.
158. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A et al. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009; 123: 482-7.
159. Ruiz-Arguelles GJ, Garces-Eisele J, Ruiz-Delgado GJ, Alarcon-Segovia D. The G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in Mexican mestizo patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999;5:158-160.
160. Sailer T, Zoghiami C, Kurz C et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with pregnancy loss in women with the lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 2006; 95: 796-801.
161. Sangle SR, DCruz DP. Livedo Reticularis: An Enigma. *Isr Med Assoc J*. 2015; 17(2):104-7.
162. Savi M, Ferraccioli GF, Neri TM et al. HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies in northern Italian systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1568-1570.
163. Scot T, Brillman J. Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus clinically and by magnetic resonance imaging. *Arch. Intern. Med.*, 1994; 154:917-920.
164. Sene D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmunity reviews*. 2008;7;4:272-277.
165. Simantov R, Lo SK, Salmon JE et al. Factor V Leiden increases the risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*.1996;84:361-365.

166. Shi W. Anticardiolipin antibodies block the inhibition by b2-glycoprotein I of the factor Xa generating activity of platelets. *Thromb. Haemost.* 1993;70:342-345.
167. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:2-6.
168. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005,112: 3337-3347.
169. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation.* 2004,110: 2552–2558.
170. Schousboe I. Beta-2-glycoprotein 1: a plasma inhibitor of the contact activation of the human intrinsic blood coagulation pathway. *Blood.* 1985;66:1086-1091.
171. Schousboe I. In vitro activation of the contact activation system (Hageman factor system) in plasma by acidic phospholipids and the inhibitory effect of beta-2-glycoprotein 1 on this activation. *Int. J. Biochem.* 1988;20(3):309-315.
172. Schousboe I, Rasmussen MS. The effect of beta-2-glycoprotein I on the dextran sulfate and sulfatide activation of the contact system (Hageman factor system) in the blood coagulation. *Int. J. Biochem.* 1988;20(8):787-792.
173. Schousboe I, Rasmussen MS. Synchronized inhibition of the phospholipid mediated autoactivation of factor XII in plasma by b2-glycoprotein I and anti-b2-glycoprotein I. *Thromb. Haemostasis.* 1995;73:798-804.
174. Shultze HE, Heide K, Haupt H. Uber ein bisher unbekanntes niedermolekulares b2-globulin des human serums. *Naturwissenschaften.* 1961;48:719.
175. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature.* 1997 Mar 20;386(6622):292-6.
176. Tănăsescu R, Nicolau A, Caraiola S et al. Antiphospholipid antibodies and migraine: a retrospective study of 428 patients with inflammatory connective tissue diseases. *Rom J Intern Med.* 2007;45(4):355-63.

177. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG et al. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: a prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(3):732-6.
178. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis. Rheum.* 2004;50:2569-79.
179. Toubi E, Shoenfeld Y. Livedo reticularis as a criterion for antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32(2):138-44.
180. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2006 Jan;8(1):55-61.
181. Tsimikas S. Measures of oxidative stress. *Clinics in Laboratory Medicine,* 2006 26(3):571-90.
182. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: The 'Etude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral' (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. *Circulation.* 2000;102:313-318.
183. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-349.
184. Ulcova-Gallova Z, Bouse V, Krizanovska K et al. Beta-2-glycoprotein I is a good indicator of certain adverse pregnancy conditions. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 2001, 46, 304-308.
185. Urbina E, Sathanur R. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:953-958.
186. Vaarala O. Antibodies to oxidised LDL. *Lupus* 2000; 9: 202-5.

187. Valdes-Macho E, Cabiedes J, Villa AR et al. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-i antibodies in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch. Med. Res.* 2002, 33, 460-465.
188. Van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, et al, Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: The Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:2374-2379.
189. Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R et al. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1545-54.
190. Vega-Ostertag M, Pierangeli SS. mechanism of aPL-mediated thrombosis: effects of aPL on endothelium and platelets. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007;7;190-197.
191. Viaanna JL. Comparison of the primary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am. J. Med.* 1994;96;3-9.
192. Von Sarnowski B, Lüdemann J, Völzke H, et al. Common carotid artery intima-media thickness and Framingham risk score predict incident carotid atherosclerosis plaque formation: longitudinal results from the SHIP study (Study of Health In Pomerania). *Stroke* 2010;41:2375-2377.
193. Waseem T, Gjurich B, Butcher M et al. Modified low density lipoprotein (mLDL) uptake by B cells alters B cell phenotype and impacts atherosclerosis. *J Immunol*, 2017, 198 (1 Supp) 220.16;
194. Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaktion bei syphilis. *Dtsch Med. Wochenschr* 1906;32:745-746.
195. Willerson JT, Kereiakes DJ. Endothelial dysfunction. *Circulation*, 2003,108, pp. 2060-2061.
196. Wilson WA, Scopelitis E, Michalski JP et al. Familial anticardiolipin antibodies and C4 deficiency that coexist with MHC DQB1 risk factors. *J Rheumatol.* 1995;22:227-235.
197. Yasuda S, Tsutsumi A, Atsumi T et al. Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* 2002; 29:1192-1197.

198. Zhang J, Wang D, He S. Roles of antibody against oxygenized low density lipoprotein in atherosclerosis: recent advances. *Int J Clin Exp Med* 2015,15;8(8):11922-9.
199. Zoghiami-Rintelen C, Vormittag R, Sailer T et al. The presence of IgG antibodies against beta2-glycoprotein I predicts the risk of thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1160-5.
200. Zureik M, Ducimetière P, Touboul PJ et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques: Longitudinal Results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1622-1629.