

На правах рукописи



ШТИВЕЛЬБАНД
Инна Борисовна

**ДИНАМИКА СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ**

14.00.39. – Ревматология

15 ОКТ 2009

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2009

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
РЕШЕТНЯК Татьяна Магомедалиевна

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор
СОЛОВЬЕВ Сергей Константинович
доктор медицинских наук, профессор
БАРАНОВ Андрей Анатольевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Российский государственный
медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и
социальному развитию»

Защита состоится 06.11. 2009 г. в 13⁰⁰ на заседании
диссертационного совета Д. 001.018.01 при Учреждении Российской
академии медицинских наук Научно-исследовательском институте
ревматологии РАМН (115522, Москва, Каширское шоссе, 34а).

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке
Учреждения РАМН Научно-исследовательском институте ревматологии
РАМН (115522, Москва, Каширское шоссе, 34а)

Автореферат разослан 06/10 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук



ДЫДЫКИНА И.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Широкий спектр клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (АФС) связан с сосудистыми нарушениями. Тромботические поражения, ассоциированные с антифосфолипидными антителами (аФЛ) могут затрагивать все отделы сосудистого русла (Насонов Е.Л. и соавт., 2004г.). Наиболее часто регистрируются тромбозы глубоких вен нижних конечностей (Алекберова З.С. и соавт. 1988г.). Доказано, что сосуды более мелкого калибра как венозного и артериального, так и микроциркуляторного русла вовлекаются в патологический процесс. (Asherson RA и соавт. 2002г.)

Последние Международные диагностические критерии АФС были приняты 1999г. на Международной Конференции по аФЛ (Wilson W.A. и соавт., 1999г.). В 2004г. на 11 Международном Конгрессе по аФЛ они были модифицированы (Myakis S., и соавт., 2006г.). Изменения коснулись серологических критериев. К лабораторным показателям АФС добавлены IgG/IgM антитела к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГПИ) и сроки повторного исследования аФЛ для подтверждения позитивности должны составлять не 6 недель, как это было ранее, а не менее 12, а также определен уровень аФЛ позитивности. Внесены уточнения в отношении клинических проявлений таких как: патология клапанов сердца, сетчатое ливедо, тромбоцитопения, нефропатия, неврологические проявления. (Amigo M.C., и соавт. 1992г.; Hognik M, и соавт. 1996г.). У больных с аФЛ в средних и высоких уровнях при наличии вышеперечисленных клинических признаков, но при отсутствии тромбозов, акушерской патологии или других причин (например, системной красной волчанки (СКВ)) может быть диагностирован аФЛ-ассоциированный признак (например, аФЛ-ассоциированная тромбоцитопения) или «вероятный» АФС (Asherson R.A., 2006г.).

Исходы пациентов с АФС переменны. У некоторых пациентов тромбозы рецидивируют вплоть до развития катастрофического АФС, в то время как другие никогда не имеют повторных тромботических случаев. Работы по изучению прогноза и клинической эволюции этого синдрома единичны. Предыдущие исследования в первую очередь сфокусированы на повторных тромбозах и стратегии терапевтических мероприятий (Rosove M.H. и соавт. 1992г.; Khamashta M.A., и соавт., 1995г.). Пока неясно, возможно ли предсказать исход пациентов с клиническими проявлениями АФС на основании предшествующих клинических данных, серологических маркеров и пр.

Немаловажна роль АФС как причины хронического повреждения органов у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Нет шкал оценки активности и степени функционального нарушения органов при АФС, что позволило бы определять прогноз заболевания. Только в одном проспективном исследовании использование индекса повреждения SLICC/ACR у больных СКВ показало, что АФС на фоне СКВ являлся достоверным предиктором более тяжелого течения основного заболевания (Drenkard С., и соавт., 1994г). Остаются неясными факторы, отягощающие течение АФС первичного и вторичного.

Вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы

Оценить динамику сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме с и без системной красной волчанкой в ходе длительного наблюдения.

Задачи исследования

1. Изучить динамику сосудистых нарушений у больных первичным и вторичным АФС (на фоне СКВ) и влияние на них эндогенных и экзогенных факторов риска тромбозов в процессе наблюдения.
2. Проанализировать влияние серологических маркеров АФС и их уровней на исходы сосудистых нарушений в процессе длительного проспективного наблюдения.
3. Оценить особенность течения СКВ у пациентов с и без АФС, а также выраженность необратимого повреждения внутренних органов у пациентов с и без АФС за время динамического наблюдения.
4. Исследовать причины летальных исходов за время наблюдения у пациентов с СКВ, первичным и вторичным АФС.
5. Оценить модифицированные классификационные критерии АФС 2006 в сравнении с критериями АФС 1999 г.

Научная новизна

Проведенное впервые проспективное наблюдение (средняя длительность 8 лет) выявило высокую частоту сосудистых осложнений (тромбозов любой локализации) как до включения в исследование, так и за период наблюдения.

При АФС определены факторы, отрицательно влияющие на прогноз в отношении развития тромботических осложнений: мужской пол, возникновение заболевания у лиц старше 40 лет, наличие пороков клапанов сердца ($p < 0,05$).

Впервые показана возможность использования индекса повреждения SLICC/ACR для оценки необратимых функциональных изменений у пациентов с ПАФС. Получены доказательства о том, что вторичный АФС является независимым фактором повреждения органов при СКВ ($p = 0,01$).

Впервые в отечественной практике проведен сравнительный анализ двух классификационных критериев (1999г. и 2006г.), который не выявил преимущества последних модифицированных критериев для диагностики АФС.

Практическая значимость

Результаты проспективного исследования подтверждают необходимость динамического наблюдения за больными для предотвращения тромботических осложнений и своевременной анти тромботической терапии у пациентов с АФС.

Выявленные прогностические неблагоприятные факторы сосудистых нарушений при АФС следует использовать для определения круга лиц с высокой предрасположенностью к тромбозам.

Использование индекса повреждения SLICC/ACR у пациентов с ПАФС позволяет адекватно оценить необратимые функциональные изменения в результате сосудистых нарушений.

Получено подтверждение обоснованности применения в клинической практике классификационных критериев АФС 1999г.

Положения, выносимые на защиту

Прогностические факторы неблагоприятных исходов АФС с и без СКВ.

Причины летальных исходов АФС с и без СКВ.

Сравнительная оценка диагностических критериев АФС 1999г. и 2006 г.

Внедрение в практику

Основные результаты работы используются в Учреждении РАМН Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ: 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МО РФ, и 4 тезисов .

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XI International Congress on Antiphospholipid Antibodies (Sydney, Australia, 2004); V Конгрессе ревматологов России (Москва, 2009); XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Boston, USA, 2009). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого Совета Учреждения РАМН НИИР РАМН 28 апреля 2009 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 171 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением используемых материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 15 отечественных и 190 зарубежных источников. Приведено 3 клинических примера. Диссертация иллюстрирована 48 таблицами и 19 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 195 больных, (41 мужчины и 154 женщины), наблюдавшиеся в Институте ревматологии за период с 1989 по июнь 2007 года с диагнозом «Системная красная волчанка» и «Антифосфолипидный синдром». Критериями включения были: длительность наблюдения не менее 3-х лет с исследованием серологических маркеров АФС за предыдущие годы, возможность динамического наблюдения за пациентами, согласие пациента.

При включении в исследование больные были разделены на 3 группы в зависимости от диагноза. Группа ПАФС включала 45 больных, диагностированных согласно международным диагностическим критериям (Wilson W.A. и соавт., 1999г.), без признаков какого-либо заболевания. В группу СКВ+АФС вошли 99 пациентов с СКВ в сочетании с вторичным АФС, и в группу СКВ - 51 пациент с изолированной СКВ. Верификация

СКВ проводилась по диагностическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКР) (Hochberg М.С. и соавт., 1997г.)

Таблица 1

Характеристика больных на момент включения в исследование

Параметры		ПАФС n=45	СКВ+АФС n=99	СКВ n=51
Пол: М/Ж		25/20	84/15	45/6
Возраст, Ме, годы		37,7 [27-46]	34,6 [25-44]	33,5 [26-42]
Длительность болезни, Ме, годы		7,5 [5-8]	13,3 [8-17]	13,5 [7-20] [#]
Длительность наблюдения, Ме, годы		6,7 [4-8]	8,8 [5-13]	8,5 [5-13]
Число больных с тромбозами n/%	Артериальными	15/33,3 ^{##}	18/18,2	0
	Венозными	16/35,6	28/28,3	0
	Артериальными и венозными	10/22,2	11/11	0
	Без тромбозов	4/8,9	42/42,4	0

Примечание: n – число пациентов; Ме – медиана, [интерквартильный размах]; # - $p < 0,0001$ по сравнению с группой ПАФС; ## - $p = 0,045$ по сравнению с группой СКВ+АФС.

Как видно из таблицы 1, больные были сопоставимы по возрасту. В группах СКВ+АФС и СКВ преобладали пациентки женского пола. Пациенты с СКВ имели большую длительность заболевания по сравнению с ПАФС.

Активность и течение СКВ была оценена по классификации В.А.Насоновой (Насонова В.А 1982г.), для количественной оценки активности СКВ (в баллах) применялась шкала SLEDAI 2K (Gladman D.D, и соавт., 2002г.). В большинстве случаев отмечался хронический характер течения заболевания – у 75,3% (113/151) пациентов с СКВ. При включении в исследование минимальная активность СКВ регистрировалась у 10% (15/151), умеренная – у 52% (78/151) и высокая у 8% (58/151).

У пациентов были оценены неблагоприятные клинические исходы о включения в исследование и в процессе наблюдения. Исходы включали

тромбозы любой локализации и/или акушерскую патологию. Частота неблагоприятных исходов была рассчитана по формуле

$$V = (Nc \times 100) / T, \quad (1)$$

где V – частота исходов, Nc – число случаев, T – количество пациенто-лет наблюдения.

За время наблюдения с 1989 по 2007гг. летальный исход наступил у 51 пациента (26%).

Всем больным, включенным в исследование, проводилось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов, применяемых в НИИР РАМН.

Исследование клинических, биохимических показателей крови и анализов мочи осуществлялось унифицированным методом в биохимической лаборатории НИИР РАМН, (руководитель – к.б.н. Л.Н.Кашникова). Иммунологическое исследование крови проводилось в лаборатории клинической иммунологии НИИР РАМН (руководитель – д.м.н., проф. А.И.Сперанский).

Наряду с общепринятыми в НИИР РАМН клинико-лабораторными методами были исследованы серологические маркеры АФС: аКЛ, ВА, антитела к β 2ГП1.

Определение ВА проводилось по удлинению времени свертывания в фосфолипид-зависимых коагуляционных тестах при использовании цитратной плазмы бедной тромбоцитами (биохимическая лаборатория НИИР РАМН, руководитель – к.б.н. Л.Н.Кашникова). Скрининговыми тестами были активированное частичное тромбопластиновое время, коаиновое время свертывания, тесты с разведенным ядом гадюки рассела и разбавленным тромбопластином. Подтверждающими тестами была коррекция нарушений при добавлении фосфолипидов и сохранение удлинения времени свертывания при смешивании исследуемой и донорской плазмы.

Исследование IgG- и IgM-аКЛ осуществлялось количественным стандартизованным иммуноферментным методом, IgG и IgM антитела к β 2ГП1 определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (INOVA Diagnostic inc), согласно инструкции фирмы изготовителя в лаборатории клинических исследований и международных связей НИИР РАМН д.м.н. Е.Н.Александровой и к.б.н. А.С.Новиковым.

Функциональные методы (электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов) обследования проводились в лаборатории функциональной диагностики НИИР РАМН (руководитель – д.м.н., проф. Э.С.Мач). Рентгенографическое исследование проводилось в

рентгенологическом отделении НИИР РАМН (зав. отделением – д.м.н. А.В.Смирнов).

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Статистическая значимость показателей была определена как $p < 0,05$. При описании центральных тенденций количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, использовались среднее значение (M) и среднее квадратическое отклонение (SD), при описании признаков, не имеющих нормального распределения, применялись медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й и 75-й процентиля]. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку использовались критерии Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, трех групп – метод Краскела-Уоллиса (медианный тест); при анализе двух зависимых групп – Вилкоксона. Качественные показатели в 2-х несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2x2 с помощью теста χ^2 , при количестве наблюдений менее 5 применялся точный критерий Фишера. При сравнении частот бинарного признака в связанных группах наблюдения использовался критерий Мак-Немара. Взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену. Относительный риск и 95% доверительный интервал (ОР, 95%ДИ) развития неблагоприятных исходов оценивался по методу Каца, отношение шансов и 95% доверительный интервал для него – по методу Вулфа. Анализ выживаемости участников исследования осуществлялся с помощью метода Каплана-Мейра. Прогностические факторы оценивались использованием линейного регрессионного анализа и регрессионной модели Кокса.

Результаты исследования

Динамика неблагоприятных клинических исходов АФС за время наблюдения

Средний срок наблюдения в группе ПАФС составил 6,7 лет, в группе СКВ+АФС 8,8 лет.

Клинические исходы в анамнезе отмечались чаще группе ПАФС: (37,3 случаев на 100 пациенто-лет) по сравнению с группой СКВ+АФС: (17,5 случаев на 100 пациенто-лет). В группе ПАФС преобладало число пациентов, как с артериальными, так и с венозными тромбозами в анамнезе, а также число больных, перенесших ТЭЛА, по сравнению с группой СКВ+АФС. Подобная высокая частота тромбозов отмечена и

другими авторами (Rosove M.H. и соавт. 1992г.; Khamashta M.A., и соавт., 1995г.), по данным которых рецидивы тромботических осложнений регистрировались с частотой от 19 до 29 случаев на 100 пациенто-лет.

За время проспективного наблюдения рецидивы тромбозов произошли у 63% пациентов (64% в группе ПАФС и 62% в группе СКВ+АФС). Число и частота исходов АФС за время наблюдения дана в таблице 2

Таблица 2

Число и частота клинических исходов АФС у пациентов за время наблюдения

Параметры	ПАФС n=45	СКВ+АФС n=99	Всего n=144
Число пациентов с артериальными тромбозами, n/%	19/42,2	39/39,4	58/40,3
Число пациентов с венозными тромбозами, n/%	17/37,8	37/37,4	53/37,5
Число пациентов с ТЭЛА, n/%	9/20	27/27,3	36/25
Число пациентов с акушерской патологией, n/%	1/4	4/4,6	5/19
Число случаев тромбозов (Nc)	70	130	200
Число случаев ТЭЛА (Nc)	10	30	40
Число случаев акушерской патологии (Nc)	2	7	9
Количество пациенто-лет наблюдения (T)	301	863	1164
Частота тромбозов на 100 пациенто-лет (V)	23,3	15,0	17,2
Частота ТЭЛА на 100 пациенто-лет (V)	3,3	3,4	3,4
Частота акушерской патологии на 100 пациенто-лет* (V)	1,2	0,9	1,0
Частота неблагоприятных исходов на 100 пациенто-лет (V)	27,8	19,3	21,6

* - учитывались только пациенты женского пола

Наши результаты о высокой частоте тромбозов за период наблюдения согласуются с данными J.Funazzi и соавт. (1997г.), которые выявили, что за 5 лет проспективного наблюдения общее число тромбозов в когорте составляло 25 случаев на 100 пациенто-лет.

Частота акушерской патологии в анамнезе была 9,1 и 7,2 на 100 пациенто-лет в группах ПАФС и СКВ+АФС соответственно. За время наблюдения акушерская патология отмечалась в группах ПАФС и СКВ+АФС с частотой 1,2 и 0,9 случаев на 100 пациенто-лет соответственно. У 5 из 23 женщин, имевших беременность в процессе наблюдения, было 15 случаев потери плода на разных сроках гестации. Уменьшение частоты акушерской патологии, за период исследования по сравнению с анамнестическими данными, вероятно, связано со снижением фертильности с возрастом пациенток.

Влияние эндогенных и экзогенных факторов на частоту тромбозов за время наблюдения

На сегодня рекомендовано стратифицировать пациентов с АФС по наличию факторов риска тромбозов. Для определения дополнительных факторов, влияющих на частоту тромбозов, у пациентов за период исследования, был проанализирован относительный риск исходов в зависимости от демографических и клинических параметров.

За время наблюдения у 29 пациентов с ПАФС регистрировался как минимум один венозный и/или артериальный тромбоз. ОНМК и ИМ у пациентов старше 50 в данной группе регистрировались достоверно чаще по сравнению с больными СКВ+АФС (у 7 из 11 $p=0,004$ и у 5 из 5 $p=0,04$ соответственно). В группе СКВ+АФС у 62 пациентов отмечались тромботические эпизоды, и их локализация не зависела от возраста пациента. Наши данные об увеличении частоты тромбозов с возрастом при ПАФС совпадают с результатами F.R. Rosendaal (1997г.) и G. Ruiz-Irastorza и соавт. (2002г.). Характерной особенностью АФС является высокий риск рецидивирования венозных и артериальных тромбозов. При этом локализация повторных окклюзий, как правило, совпадает с предшествующей. У 23 из 44 (52%) пациентов с венозными тромбозами в анамнезе, и у 16 из 33 (48,5%) с артериальными тромбозами локализация повторных окклюзий за период наблюдения совпадала с предшествующими. Сохранялась высокая частота артериальных тромбозов за время наблюдения у пациентов с сочетанием артериальных и венозных тромбозов в анамнезе: у 14 из 21 (66,7%)

В таблице 3 представлены сведения о частоте тромботических осложнений в зависимости от основных локализаций предшествующих тромбозов.

Частота рецидивов тромбозов в зависимости от основных локализаций предшествующих тромбозов

Локализация тромбоза в анамнезе	Локализация тромбоза во время наблюдения		
	Венозные n/%	Артериальные n/%	ТЭЛА n/%
Венозные n=44	23/52	13/29,5	12/27,3
Артериальные n=33	13/39,4	16/48,5	10/30,3
Артер.+ венозные n=21	5/22,7	14/63,6	5/22,7
ТЭЛА n=20	9/45	6/30	4/20
Без тромбозов n=46	13/28,2	14/30,4	9/19,5

Кроме тромбозов у больных выявлялись другие клинические проявления, не включенные в диагностические критерии АФС: ливедо, поражение клапанов, мигрень, тромбоцитопения, язвы голеней, эпилепсия, гемолитическая анемия, хорея, легочная гипертензия, асептические некрозы. Частота рецидивов тромбозов за период наблюдения не зависела от наличия или отсутствия данных аФЛ-ассоциированных проявлений.

Связь аФЛ и их уровней с тромбозами обсуждается в литературе. В работах A.Hamsten и соавт. (1986г.), J.S.Ginsberg и соавт. (1995г.), O.Vaara и соавт. (1996г.), A.Bili и соавт. (2000г), M.Galli (2004г.), показана взаимосвязь между тромбозами и аФЛ. Причем большее значение в отношении возникновения тромбозов придается ВА. В тоже время другие исследователи не подтвердили подобного факта. (Sitenes K.E. и соавт., 1992г; Cortellaro M. и соавт., 1992г; Phadke K.V. и соавт., 1993г; Levine S.R. и соавт., 2004г).

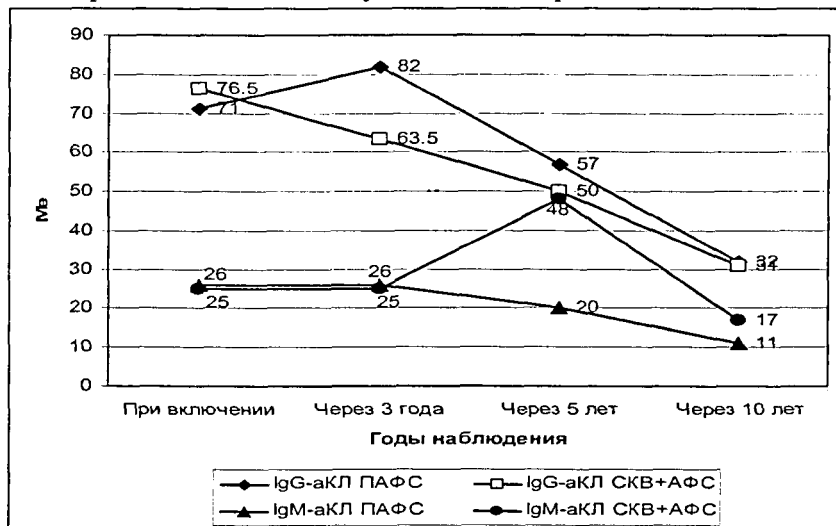
В нашем исследовании медиана уровня IgG-аКЛ на момент начала исследования у пациентов, которые в дальнейшем развили тромбозы, составила 79,3 [30-118], и у больных без последующих клинических проявлений АФС - 51 [33-61], а медиана IgM-аКЛ - 26 [9-34] и 19 [7-21] соответственно.

Получены достоверные доказательства о зависимости увеличения риска развития ОНМК от уровня позитивности IgG-аКЛ. Рецидивы ОНМК за время наблюдения отмечались чаще среди пациентов, у которых уровень IgG-аКЛ оставался выше 40 GPL к концу наблюдения, по сравнению с теми у кого были низкопозитивные или негативные уровни IgG-аКЛ (у 20 из 65 против 11 из 70, $p=0,04$ $OR=1,96$, 95%ДИ 1,02-3,76).

Динамика изменения медианы аКЛ у больных ПАФС и СКВ+АФС за время наблюдения представлена на рисунке 1.

Рисунок 1

Уровни медианы аКЛ у больных за время наблюдения.



К концу наблюдения медиана IgG-аКЛ составляла в группе ПАФС - 73 [23,1-98,3] GPL, в группе СКВ+АФС - 47 [13,0-60,5] GPL ($p=0,008$). Медиана IgM-аКЛ 19,8 [5,4-28,1] MPL и 22,4 [6,6-24,7] MPL в группах ПАФС и СКВ+АФС соответственно ($p=0,95$). Отмечалось статистически значимое изменение медианы аКЛ в начале наблюдения по сравнению с моментом окончания: в группе СКВ+АФС для IgG-аКЛ ($p=0,04$), для IgM-аКЛ в группах ПАФС и СКВ+АФС ($p=0,04$ и $0,05$ соответственно).

Положительный результат исследования ВА на момент начала наблюдения отмечался у 38 (96,4%) из 45 пациентов в группе ПАФС, у 77 (77,8%) из 99 пациентов в группе СКВ+АФС. В связи с приемом антикоагулянтов анализ ВА представляется нецелесообразным. Из 29 пациентов с ПАФС, с рецидивами тромбозов в течение наблюдения положительный ВА при включении в исследование отмечался у 27 (93,1%) против 2 (7%) без рецидивов ($p=0,04$ OR=6,14, 95%ДИ 0,84-54,9). В группе СКВ+АФС не было различия по наличию ВА у больных с тромбозом и без.

У 59 из 144 пациентов были исследованы IgG-а- β 2ГП1. Позитивность по IgG-а- β 2ГП1 в группе ПАФС отмечалась у 88% (16 из 18) и в группе СКВ+АФС – у 48,8% (20 из 41). Уровень IgG-а- β 2ГП1 не влиял на рецидивы тромбозов при АФС.

У 97 из 144 больных регистрировались традиционные факторы риска тромбозов: артериальная гипертония (41%), курение (26%), беременность (16%), ожирение (ИМТ>30) (16%), сахарный диабет (6,2%). Четкой зависимости повторных тромбозов от традиционных факторов риска тромботических осложнений не выявлено. В группе СКВ+АФС отмечена тенденция к преобладанию среди пациентов с тромбозами, у лиц с ожирением ($p=0,07$) по сравнению с теми, у которых не было тромботических осложнений. MG Tektonidou и соавт. (2009г.) также не выявили достоверной разницы в частоте традиционных факторов риска тромбозов у пациентов с/без реоклюзий тромбозов.

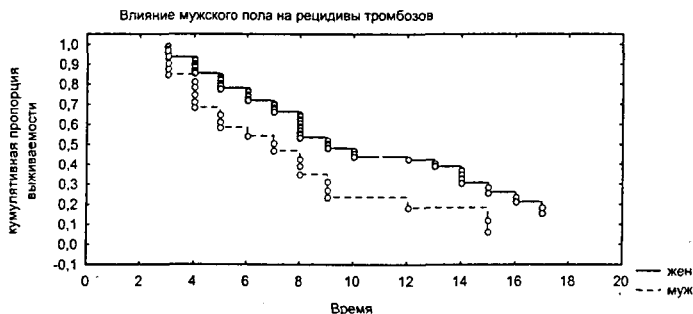
Оценка факторов риска, имеющих прогностическое значение в развитии тромботических осложнений

Для прогнозирования течения заболевания важно выделение его предикторов. D.G.Wahl и соавт. (1997г.) при проведении мета анализа среди значимых факторов риска венозных тромбозов отметили ВА. В работах G Funazzi и соавт. (1996г.), M Turiel и соавт. (2005г.), MG Tektonidou и соавт. (2009г.) показано, что тромбозы в анамнезе и уровень IgG-аКЛ более 40 GPL являются предикторами последующих тромботических осложнений.

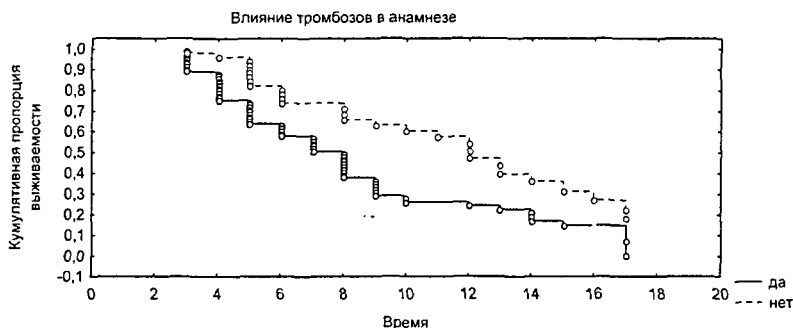
На рисунке 2 представлена кривая зависимости рецидивов сосудистых осложнений от пола. Мужской пол был прогностическим неблагоприятным. Тромбозы в анамнезе также являлись неблагоприятным признаком для развития повторных сосудистых катастроф (рис.3).

Рисунок 2

Кривая влияния мужского пола на время наступления тромботических осложнений (метод Каплана-Мейера long rank $p=0,02$)



Кривая влияния тромбозов в анамнезе на их рецидивы во время исследования (метод Каплана-Мейера long rank $p=0,003$)



Результаты многофакторного анализа показали, что мужской пол, начало заболевания после 40 лет, а также пороки клапанов сердца являются факторами отрицательно влияющими на прогноз в отношении развития тромбозов ($p<0,05$). Уровень IgG-аКЛ более 25 GPL можно также отнести к потенциальным факторам, ухудшающим прогноз заболевания ($p=0,06$). Факторами, снижавшими риск возникновения сосудистых окклюзий были женский пол, начало заболевания с выявления ЛПРВ ($p<0,05$).

Течение СКВ у пациентов с и без АФС.

Поражение суставов и кожи в дебюте заболевания в группах СКВ+АФС и СКВ были наиболее частыми признаками, которые регистрировались более чем у 30% пациентов в обеих группах. AJG. Swaak и соавт. (1999г.) также отметили подобное начало СКВ.

При оценке различных вариантов течения СКВ (по началу заболевания) в группе СКВ+АФС преобладало хроническое течение по сравнению с группой СКВ ($p=0,00007$, ОР=4,99, 95%ДИ 2,12-11,9).

За период наблюдения обострение СКВ отмечалось у 55 из 150 больных (36,7%).

В группе СКВ+АФС медиана баллов по SLEDAI при включении была 13,1 [6-18], в конце - 9,9 [2-14] ($p=0,001$), в группе СКВ в начале исследования медиана - 12,1 [8-16], на момент окончания - 7,3 [2-9] ($p=0,00003$).

Клиническая характеристика пациентов с СКВ+АФС и СКВ

Диагноз	СКВ+АФС n=99 n/%		СКВ n=51 n/%	
Течение СКВ				
Острое	4/4		15/29,4*	
Подострое	10/10,1		8/15,7	
Хроническое	85/85,6**		28/54,9	
Активность СКВ				
По В.А. Насоновой	включение	окончание	включение	окончание
I	12/12,1	49/49	3/5,9	23/45
II	57/57,6	24/24,1	21/41,2	15/29
III	30/30,3	26/26,1	27/53***	13,25,5
SLEDAI				
0 - 10 баллов	47/47,5	65/65,7	18/35,2	38/72,5
11 - 20 баллов	33/33,3	18/18	29/54,9****	8/15,7
>20 баллов	19/29,2	16/16,2	4/17,8	5/9,8

Примечание: n - количество пациентов, * - $p=0,0003$ по сравнению с пациентами с СКВ+АФС, ** - $p=0,00007$ по сравнению с пациентами с СКВ, *** - $p=0,01$ по сравнению с пациентами с СКВ+АФС, **** $p=0,009$ по сравнению с пациентами с СКВ+АФС.

Нефрит был наиболее частым клиническим проявлением, который доминировал за все время заболевания у пациентов обеих групп и частота этого синдрома в группе СКВ ($n=28/51$) была достоверно выше, чем в группе СКВ+АФС ($29/99$) ($p=0,004$ ОР 0,34 95% ДИ 0,16-0,73). За ним следовали поражение ЦНС и гематологические нарушения (тромбоцитопения и лейкопения). Суставной синдром как основное проявление СКВ за время болезни, был у 13 (13%) пациентов с СКВ+АФС и только у 1 (2,1%) с СКВ.

Анализ индекса повреждения (SLICC/ACR) в группах наблюдения

Во время исследования проводилось определение тяжести необратимого повреждения внутренних органов у пациентов при включении, и затем через 3, 5, 8-10 и более лет наблюдения. ИП 1-2 балла соответствовал умеренному повреждению, более 2 баллов - тяжелому. Отмечалось линейное увеличение необратимого повреждения органов за 10 лет наблюдения. Динамика изменения ИП за время наблюдения представлена на рисунке 4.

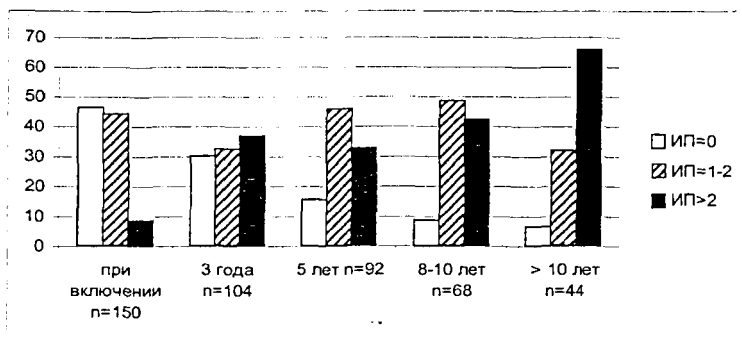


Рис. 4 Динамика ИП за время наблюдения

На момент включения в исследование средний ИП был достоверно выше в группе СКВ+АФС чем в группе СКВ: 1,32 против 0 при включении ($p < 0,0001$), через 5 лет от начала наблюдения 2,5 против 1,3 ($p < 0,0001$) и через 10 лет 2,8 против 1,9 ($p = 0,0008$). В группе СКВ+АФС увеличение общего ИП происходило в первую очередь за счет повреждения периферических сосудов из-за большого числа тромбозов (у 55% больных). В группах СКВ+АФС и СКВ не наблюдалось значительного нарастания ИП с течением времени. В исследуемых группах только АФС был независимым предиктором увеличения индекса повреждения органов (табл. 5), что согласуется с данными других авторов [Ruiz-Irastorza G. и соавт., 2004; Becker-Merok A. и соавт., 2006].

Таблица 5

Множественный анализ предикторов повреждения органов и систем у обследованных пациентов

Предикторы	Бета	Ст. ошибка	p
АФС	0,281	0,115	0,01
Остеоп. переломы	-0,136	0,075	0,07
Тромбоз	-0,193	0,115	0,09
Возраст диагноза	-0,06	0,074	0,45
Нефрит	0,08	0,079	0,26
Поражение ЦНС	-0,08	0,076	0,26

В исследовании впервые был применен индекс повреждения SLICC/ACR для оценки функциональных нарушений у больных ПАФС.

Средний счет ИП в группе ПАФС при включении в исследование был - 2,0 (0-5) балла, через 3 года 2,6 (0-6), через 5 лет - 2,6 (0-6), через 10 лет 2,6 (1-4) и более 10 лет 2,0 (1-4). К концу периода наблюдения у 98% (44 из 45) пациентов в группе ПАФС индекс повреждения был ≥ 1 балла.

Наиболее частой причиной увеличения ИП в группе ПАФС являлось повреждение периферических сосудов (64%) в результате высокой частоты венозных тромбозов, затем следовали поражение нервной-психической системы (55%) и сердечно-сосудистой системы (40%). Таким образом, определение необратимого повреждения органов у пациентов с ПАФС с использованием SLICC/ACR позволяет оценить функциональные нарушения органов и систем и может использоваться в клинической практике у данных больных.

Анализ летальных исходов у пациентов за время наблюдения

За время наблюдения с 1989 по 2007 гг. в нашей когорте больных был зарегистрирован 51 случай летального исхода. Отмечена достоверная ассоциация АФС со смертностью у пациентов с СКВ, по сравнению с группой больных СКВ без АФС ($p=0,01$ OR=1.25 95% ДИ 1,07-1,47). Подобные результаты были получены М.Abu-Shakra и соавт., (1995г.); G.Ruiz-Irastorza и соавт., (2004г.). Средняя длительность заболевания на момент смерти составляла $11 \pm 7,6$ лет и полученные нами данные подтверждают мнение J.Nossent и соавт. (2007г.), что в настоящее время риск развития смерти у пациентов с СКВ почти не зависит от длительности болезни. По нашим данным 5 летняя выживаемость у больных ПАФС была 93%, у СКВ+АФС – 88%, у СКВ – 94%, что совпадает с данными приведенными М.В.Urowitz и соавт., (2000г.).

Шанс развития летального исхода через 10 лет от начала наблюдения был выше у пациентов в группе СКВ+АФС ($p=0,02$, ОШ= 2,66 95% ДИ 1,19-5,95) по сравнению с группами СКВ и ПАФС.

Наличие АФС достоверно ассоциировалось с более частыми случаями летальных исходов по сравнению с группой больных СКВ без АФС ($p=0,01$ OR=1.25 95% ДИ 1,07-1,47).

Таблица 6

Многофакторная модель для определения предикторов летальных исходов

Фактор	p	KP	Влияние признаков на смертность
Мужской пол	0,005	2,3	↓
Возраст первых симптомов (годы)	0,05	1,0	↓
ИП > 2 баллов	0,0003	0,3	↓
Тромбоцитопения	0,02	0,5	↑
Тромбозы во время наблюдения	0,04	0,4	↓

Примечание: KP – коэффициент риска; ИП – индекс повреждения

Как видно из таблицы 6 предикторами летального исхода были мужской пол, индекс повреждения более 2 баллов, и тромбоз во время наблюдения.

Основные причины летальных исходов у пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7

Распределение умерших пациентов в зависимости от причины смерти

Комплекс симптомов, приведших к смерти	ПАФС n=11/ %	СКВ+АФС n=34/ %	СКВ n=6/ %	Всего n=51 (%)
Остр. сосудистое поражение	3/ 27,3	8/ 23,5	2/ 33,3	13/ 25,5
КАФС	2/ 18,2	9/ 26,5	-	11/ 21,6
ТЭЛА	2/ 18,2	5/ 14,7	-	7/ 13,7
Органная недостаточность*	2/ 18,2	2/ 5,9	1/ 16,7	5/ 9,8
Инфекция	-	6/ 17,6	-	6/ 9,8
Волчаночный нефрит (ОПН)	-	3/ 8,8	2/ 33,3	5/ 9,8
ХПН, уремия	-	1/ 2,9	1/ 16,7	2/ 3,9
Неопластический процесс	1/ 9	1/ 2,9	-	2/ 3,9

Примечание: n – число пациентов в каждой группе; * - острая сердечная недостаточность (ОСН), острая сердечно-легочная недостаточность (ОСЛН).

Острое сосудистое поражение (ОНМК и ИМ) было наиболее частой причиной смерти (25,5%). У пациентов с ПАФС и СКВ+АФС отмечался высокий процент летальности в результате мультиорганного тромботического поражения в течение короткого периода времени (катастрофического АФС) и ТЭЛА у 21,6% и 13,7% пациентов соответственно.

Инфекция являлась причиной летального исхода у 17% (6/34) больных в группе СКВ+АФС. Это подтверждает данные о том, что инфекционные осложнения распространенная причина смерти у больных СКВ. (Petri M., и соавт., 1998г.; Trager J., и соавт., 2001г.; Gladman D., и соавт., 2002г.; Cervera R., и соавт., 2003г.).

Катастрофический АФС у обследованных больных.

За время наблюдения КАФС развился у 13 пациентов (в группе ПАФС у 3 пациентов, в группе СКВ+АФС у 10). Летальный исход в результате КАФС отмечался у 77% (10/13) больных, перенесших КАФС. Летальность при КАФС в нашем исследовании выше по сравнению с данными о клинических исходах у пациентов с перенесенным КАФС (77% против 50% пациентов), представленных R.Asherson и соавт. (1998,

2001гг.). Подобное различие в нашем исследовании, скорее всего, связано с небольшим количеством пациентов с КАФС (13 против 130 пациентов).

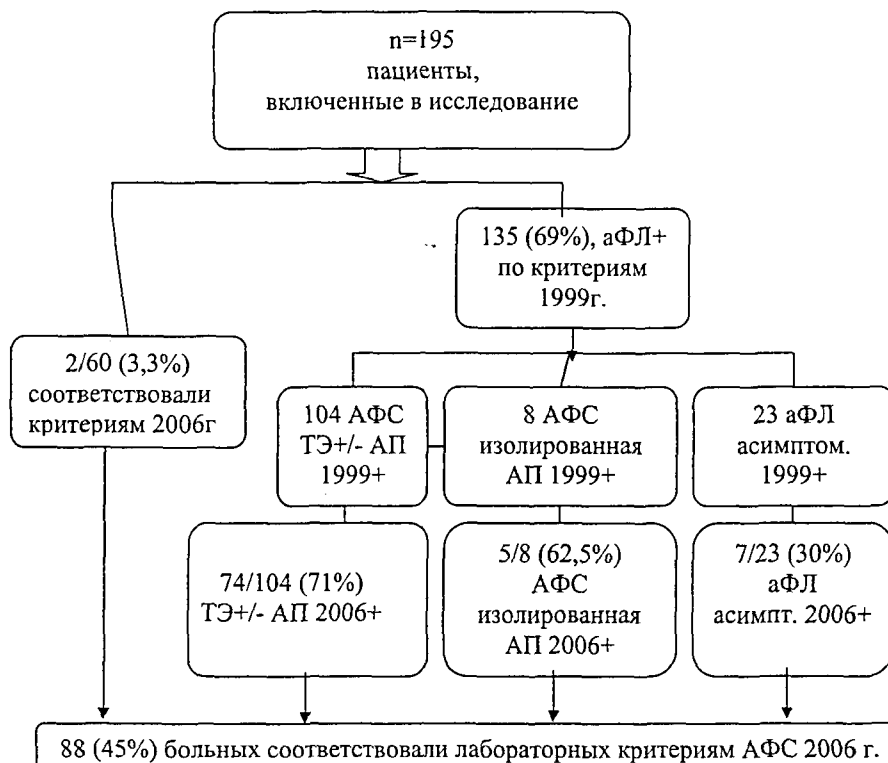
Наиболее частым доминирующим клиническим проявлением КАФС в нашем исследовании было поражение легких (ТЭЛА, легочная гипертензия и острая легочная недостаточность) – 61,5% (7/13) и ОНМК – 38,5% (5/13). Было установлено, что основным фактором, провоцирующим развитие КАФС, являлась инфекция, признаки которой наблюдались у 27% пациентов с КАФС. Подобная частота отмечена другими авторами. (Asherson R., и соавт., 1998г.; Ergun D., и соавт., 2003г.; Vucsiarelli S., и соавт. 2006г.)

Сравнение модифицированных классификационных диагностических критериев АФС 2006г с критериями 1999г

Работы по валидации как критериев 1999г., так и 2006г. единичны.

Согласно диагностическим критериям АФС 1999г. 69% (135/195) больных были аФЛ позитивными, из них у 83% (112/135) регистрировались и клинические признаки АФС, оставшиеся 23 пациента с аФЛ не имели тромбозов или акушерской патологии (рис.6). Достоверный АФС по модифицированным критериям с учетом аФЛ позитивности был у 70,5% (79 из 112) больных, имевших АФС по критериям 1999г. У 2 из 195 больных (1 с ПАФС и 1 с СКВ без АФС) с тромбозами в анамнезе были выявлены только IgG-а-β2ГП. Исследование IgG-а-β2ГП проводилось у 80 из 195 больных, по-видимому включение этого маркера в диагностические критерии может увеличить число больных АФС. По данным O.Pouyat и соавт. (2006г.) исследование этих антител увеличивало число больных АФС на 6%, а GRV.Hughes и соавт. (2003г.) считают, что определение а-β2ГП имеют малое значение для выявления ложной серопозитивности.

Сравнение диагностических критериев АФС 1999 и 2006 гг.



Примечание: ТЭ – тромботический эпизод; АП – акушерская патология

Таким образом, результаты анализа выявили, что из 135 аФЛ – позитивных пациентов, 86 (64%) соответствуют клиническим и лабораторным критериям АФС, разработанных в 1999г., так и критериям 2006г. 2 пациента с АФС из-за изолированной позитивности по анти-β2ГП1 соответствовали лишь критериям АФС 2006г. Дополнительные клинические проявления АФС регистрировались чаще у пациентов с эпизодами тромбозов и акушерской патологией. Более чем у 50% пациентов отмечались другие факторы риска тромбоза, что подтверждает их важную роль в развитии тромботических осложнений у пациентов с АФС. Результаты нашего исследования согласуются с данными М.Каул и соавт. (2007г.), которые отметили, что только 59% больных соответствовали обоим диагностическим критериям.

Выводы

1. Неблагоприятные клинические исходы (тромбозы и акушерская патология) до включения в исследование почти в два раза были чаще у больных ПАФС по сравнению с пациентами с СКВ+АФС (37,3 случаев на 100 пациенто-лет против 17,5 случаев на 100 пациенто-лет) и частота их оставалась высокой к концу наблюдения (27,8 и 19,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно).
2. Пороки клапанного аппарата сердца ($p=0,01$, HR 2,5), начало заболевания после 40 лет ($p=0,04$, HR 1,0), мужской пол ($p=0,04$, HR 1,83), являлись неблагоприятными прогностическими факторами, возникновения тромбозов.
3. Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения был достоверно выше у больных с уровнем IgG-аКЛ антител более 40 GPL на момент окончания исследования по сравнению с теми у кого уровень антител был ниже. ($p=0,04$ ОР=1,96, 95% ДИ 1,02-3,96).
4. Вторичный АФС у больных СКВ являлся независимым фактором, приводящим к увеличению необратимого повреждения органов ($p=0,01$).
5. Увеличение индекса повреждения SLICC/ACR у пациентов с ПАФС в 64% случаев ассоциировалось с тромботическими осложнениями.
6. Наиболее частой причиной летальных исходов у больных ПАФС и вторичным АФС являлось острое сосудистое поражение (ОНМК и ИМ) - у 23,5%, затем КАФС - у 21,6% и тромбозомболия легочной артерии - у 13,7%.
7. Сравнение диагностических критериев АФС предложенных в 1999 г. и 2006г. показало соответствие по серологическим маркерам у 64% (86 из 135) аФЛ-позитивных больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Более половины больных АФС имеют сопутствующие факторы риска тромбоза, что требует разъяснительной работы при профилактике рецидива тромбоза
2. Частота неблагоприятных исходов у больных АФС остается высокой, несмотря на проводимую терапию. В более половины случаев рецидив тромбоза по локализации совпадает с предыдущей. Развитие рецидива церебральных тромбозов и ТЭЛА ассоциируется со старшим возрастом (более 50 лет), а рецидив ОНМК в процессе наблюдения со стойкими высокими уровнями IgG-аКЛ, что диктует необходимость динамического наблюдения этих больных не только ревматологом, но и другими специалистами.

3. Больным, имеющим в дебюте тромбоз или акушерскую патологию в сочетании с положительными аФЛ, следует при динамическом наблюдении проводить скрининговые исследования в отношении СКВ. В 53% случаев тромбозы или акушерская патология предшествовали развитию достоверной СКВ.
4. Индекс повреждения органов (SLICC/AKR) может быть использован для оценки функциональной недостаточности органов при АФС.
5. В практической деятельности при наблюдении за больными АФС целесообразно применение диагностических критериев 1999г, больные аФЛ-позитивные с сетчатым ливедо, пороком клапанов сердца, тромбоцитопенией при отсутствии других заболеваний требуют динамического наблюдения и профилактического противотромботического лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Антифосфолипидный синдром у больных старше 45 лет / Т.М. Решетняк, **И.Б. Штивельбанд** // Клиническая геронтология. – 2002. - №3. – С.4-9.
2. The Antiphospholipid syndrome: immunological and clinical aspects / Т.М. Reshetnyak, E.N. Alexandrova, **I.B. Shtivelband**, L.V. Kondratyeva, A.A. Novikov, L.A. Kalashnikova, T.A. Lisitsyna, I.E. Shirokova, E.L. Nassonov // The Antiphospholipid syndrome: immunological and clinical aspects. Thrombosis Research. – 2004. - №114. – P. 610.
- 3 Клинико-иммунологические проявления первичного и вторичного антифосфолипидного синдрома / Т.М. Решетняк, Г.Н. Котельникова, Л.А. Калашникова, Т.А. Лисицына, **И.Б. Штивельбанд**, Э.С. Мач, Е.Н. Александрова, З.С. Алекберова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2004. - №4.- С.15-23.
4. Катастрофический антифосфолипидный синдром: диагностика и терапия / Т.М. Решетняк, Е.Н. Александрова, **И.Б. Штивельбанд**, С.Г. Раденская-Лоповок // Терапевтический архив. – 2005. - №5. – С.41-47.
5. Факторы свертывания и МНО у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом / Л.В. Кондратьева, **И.Б. Штивельбанд**, Н.А. Липатова, А.Б. Добровольская, Т.М. Решетняк // IV Съезд ревматологов России: Тезисы. Научно-практическая ревматология. – 2005. – №3. - С.63.

6. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): clinical and immunological characteristic / T.M. Reshetnyak, S.G. Radenska-Lopovok, E.A. Alexandrova, N.V. Seredavkina, **I.B. Shtivelband**, A.A. Novicov, L.V. Kondratyeva, E.L. Nasonov // Ann. Rheum. Dis. -2008. – Vol.67 (Suppl II).- P.486

7. Оценка классификационных диагностических критериев антифосфолипидного синдрома 2006г / **И.Б. Штивельбанд**, Е.Н. Александрова, Т.М. Решетняк // V Съезд ревматологов России: Тезисы. – Научно-практическая ревматология. – 2009. – №3. - С.132.



ШТИВЕЛЬБАНД
Ирина Борисовна

ДИНАМИКА СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 22.09.2009. Бумага «SvetoCopy»
Ризография. Тираж 100 экз. Зак. 698.

Отпечатано на участке множительной техники
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН
Москва, Каширское ш., 24