

Т. М. Талако

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье приведены результаты сравнения пациентов с вероятным и достоверным антифосфолипидным синдромом (АФС) по клиническим проявлениям и серологическим маркерам АФС, внутригрупповые особенности пациентов с вероятным и достоверным АФС, а также содержания общего витамина D. Описано влияние дополнительного приема холекальциферола пациентами с наличием антифосфолипидных антител (АФЛА) с гиповитаминозом D на уровень общего витамина D и содержание отдельных АФЛА в крови. Исследование включало 193 пациента: 104 пациента с достоверным АФС, 66 пациентов с вероятным АФС и 23 практически здоровых человека. Ассоциация с системной красной волчанкой (СКВ) наблюдалась у 25 пациентов с достоверным АФС и у 22 пациентов с вероятным АФС.

Выявлены отличительные черты пациентов с вероятным АФС: больший удельный вес лиц с биологической ложноположительной реакцией Вассермана и меньший – с поражением кожи. Показана связь одновре-

менного наличия двух и более видов АФЛА с клиническими проявлениями АФС как у лиц с вероятным, так и с достоверным АФС. Представлены серологические особенности пациентов с достоверным АФС с уровнем общего витамина D < 20,0 нг/мл. Выявлено, что наименьшее содержание общего витамина D имеют лица с достоверным АФС, ассоциированным с СКВ, чем без СКВ и практически здоровых лиц. Показана коррекция гиповитаминоза D и снижение уровня антител к β2-гликопротеину I у АФЛА-позитивных пациентов, которым назначался дополнительный прием холекальциферола.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, вероятный, достоверный, профиль антифосфолипидных антител, витамин D.

T. M. Talaka

THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES AND CORRECTION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

The article presents the results of comparison of patients with probable and reliable antiphospholipid syndrome (APS) for clinical manifestations and serological markers of AFS, intra-group features of patients with probable and reliable APS, as well as the content of total vitamin D. The effect of additional administration of cholecalciferol in patients with the presence of antiphospholipid antibodies (APLA) with hypovitaminosis D on the level of total vitamin D and the content of individual AFL in the blood is described. The study included 193 patients: 104 patients with reliable APS, 66 patients with probable AFS and 23 practically healthy person. The Association with systemic lupus erythematosus (SLE) was observed in 25 patients with reliable AFS and 22 patients with probable APS.

The distinctive features of patients with probable AFS were revealed: greater proportion of persons with biological false – positive reaction of Wasserman and lesser proportion with skin lesions. The connection of simultaneous presence of two or more types of APLA with clinical manifestations of APS both in persons with probable and reliable AFS is shown. Presented serological features of patients with reliable APS with a level of total vitamin D < 20,0 ng/ml. Revealed that the lowest content of total vitamin D have the person with the reliable APS associated with SLE than those without SLE and healthy individuals. Shown correction of vitamin D deficiency and reduced level of antibodies to β2-glycoprotein I in AFLA-positive patients who were administered the additional intake of cholecalciferol.

Key words: antiphospholipid syndrome, verified, probable, profile of antiphospholipid antibodies, vitamin D.

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой аутоиммунное заболевание, в качестве клинических проявлений которого выступают рецидивирующие тромбозы и/или акушерская патология, а лабораторных – персистентное наличие антифосфолипидных антител (АФЛА) в крови пациентов [9]. Одним из наиболее частых заболеваний, ассоциированным с АФС, является системная красная волчанка (СКВ). До 30 % пациентов с СКВ имеют АФЛА в крови, поэтому существует мнение о том, что наличие сопутствующей СКВ влияет на проявления АФС [7]. Диагноз достоверного АФС базируется на пересмотренных диагностических критериях (Сидней, 2006 год). Пациенты с наличием клинических проявлений, характерных для АФС, но без наличия АФЛА в крови, или с наличием не диагностических видов АФЛА, или с наличием диагностических АФЛА и без клинических проявлений относятся к лицам с вероятным АФС. Согласно данным литературы, у АФЛА-позитивных пациентов с тромбоцитопенией, поражением клапанов сердца, сетчатым ливедо и нефропатией, серологически ди- и три-позитивных носителей АФЛА без клинических проявлений АФС высок риск тромбоза, который увеличивается при наличии сопутствующей аутоиммунной патологии [3].

За последние десятилетия выявлено, что низкий уровень общего витамина D в крови (25(OH)D) свя-

зан со многими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с АФС и СКВ [1, 10]. Согласно рекомендациям, достаточным считается содержание 25(OH)D ≥ 30 нг/мл, недостаточным – от 20 до 30 нг/мл, дефицит витамина D – уровень 25(OH)D < 20 нг/мл [1]. Исследования указывают на взаимосвязь дефицита общего витамина D с состоянием гиперкоагуляции и большим числом тромбозов в анамнезе у пациентов с АФС [5, 6]. Однако исследования по дополнительному приему витамина D при аутоиммунных заболеваниях немногочисленны и результаты их неоднозначны. Например, согласно одному из исследований дополнительный прием витамина D3 (холекальциферола) пациентами с СКВ с гиповитаминозом D не оказывал влияния на активность заболевания [8], согласно другому – способствовал снижению активности СКВ по SLEDAI, уровню антител к нативной ДНК, Sm-антигену и СОЭ [4]. Несмотря на малое число данных о применении витамина D для лечения пациентов с АФС, многие исследования свидетельствуют о необходимости коррекции гиповитаминоза D у всех пациентов с наличием АФЛА.

Несмотря на растущее число исследований, недостаточно работ по сравнительному анализу пациентов с достоверным и вероятным АФС между собой с учетом наличия или отсутствия сопутствующей

СКВ и о влиянии коррекции уровня общего витамина D на содержание АФЛА у пациентов с АФС.

Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных особенностей у пациентов с верифицированным и вероятным антифосфолипидным синдромом и влияние дополнительного приема холекальциферола на содержание общего витамина D и антител в крови у лиц с исходным гиповитаминозом D.

Материалы и методы. Исследование проводилось в период 2012–2017 гг. на базе УЗ «9 городская клиническая больница» и УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» г. Минска. В исследование было включено 193 пациента: 104 пациента с достоверным АФС, 66 пациентов с вероятным АФС и 23 практически здоровых человека. Сопутствующая ассоциация с СКВ была выявлена у 25 пациентов с достоверным АФС и у 22 пациентов с вероятным АФС.

В сравниваемых группах оценивали позитивность по виду выявляемых АФЛА, одновременное присутствие нескольких видов АФЛА (моно-, ди- и три-позитивность), наличие клинических проявлений и их детализация, наличие биологической ложноположительной реакции Вассермана (БЛПРВ), акушерской патологии и тромбозов в анамнезе, наличие аутоиммунных заболеваний в семье, содержание общего витамина D и тромбоцитов в периферической крови. Отсутствие АФЛА в крови либо наличие одного вида АФЛА условно относили к профилю АФЛА низкого тромбогенного риска, наличие двух и более видов АФЛА одновременно – высокого тромбогенного риска.

Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе «Cell Dyn 3700» (Abbott Co., США). Уровень антител к кардиолипину

группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам, 2009). Содержание 25(OH)D в крови определяли хемилюминесцентным методом.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе STATISTICA for Windows 10.0. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего (нормальное распределение данных) и в виде медианы и значениями 25–75 квартилей (распределение, отличное от нормального). Различия между тремя независимыми группами оценивали по Краскеллу-Уоллису и методом множественных сравнений (распределение, отличное от нормального) и методом ANOVA (нормальное распределение). Различия между двумя независимыми группами по количественному признаку определяли с помощью t-критерия Стьюдента и U теста Манна-Уитни. Различия между группами по качественным признакам оценивали по критерию χ^2 и точному критерию Фишера. Различия между двумя зависимыми группами по количественному признаку определяли с помощью T критерия Вилкоксона, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2 по МакНемару. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента р Спирмена. Для оценки вероятности возникновения события рассчитывали отношение шансов (ОШ) с указанием доверительного интервала (ДИ) – 95 %. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Было проведено сравнение пациентов с вероятным и достоверным АФС без учета наличия или отсутствия сопутствующей СКВ (таблица 1).

Таблица 1. Распределение по некритериальным клиническим проявлениям АФС на начало исследования и данным анамнеза пациентов групп вероятного АФС и достоверного АФС, % (абс.)

Признак	Вероятный АФС, n = 66	Достоверный АФС, n = 104	Статистическая значимость различий
1. Некритериальные клинические проявления АФС на начало исследования:			$\chi^2 = 2,63; p = 0,105$
поражение кожи	26,2 (11)	64,2 (34)	$\chi^2 = 5,33; p = 0,021$
неврологические проявления	2,4 (1)	5,7 (3)	$F = 0,01; p = 1,000$
суставные проявления	28,6 (12)	26,4 (14)	$\chi^2 = 0,69; p = 0,405$
тромбоцитопения	47,6 (20)	37,7 (20)	$\chi^2 = 2,75; p = 0,097$
из них содержание тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$	45,0 (9)	25,0 (5)	$\chi^2 = 4,16; p = 0,041$
поражение почек	4,8 (2)	9,4 (5)	$F = 0,01; p = 0,707$
2. БЛПРВ	18,2 (12)	7,7 (8)	$\chi^2 = 4,28; p = 0,039$
3. Аутоиммунные заболевания в семье	10,6 (7)	8,7 (9)	$\chi^2 = 0,18; p = 0,671$

(анти-КЛ) и к β_2 -гликопротеину I (анти- β_2 -ГП I) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Euroimmun AG, Германия). лабораторного. Наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) определяли согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская

Как видно из таблицы 1, в группе вероятного АФС был больше удельный вес лиц с уровнем тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, так как в эту группу вошли пациенты (n = 21), ранее наблюдавшиеся у врача-гематолога по поводу иммунной тромбоцитопении. У пациентов с вероятным АФС по сравнению с лицами

с достоверным АФС вероятность наличия БЛПРВ была значимо выше: ОШ = 2,67 (95 % ДИ 1,03–6,93; $\chi^2 = 4,28$, $p = 0,039$), а поражений кожи – значимо ниже: ОШ = 0,41 (95 % ДИ 0,19–0,89; $\chi^2 = 5,33$; $p = 0,021$). При дополнительном сравнении пациентов с вероятным и достоверным АФС без СКВ вышеуказанные особенности сохранялись: удельный вес лиц с БЛПРВ был значимо выше: ОШ = 3,81 (95 % ДИ 1,19–12,20), а с поражениями кожи – ниже: ОШ = 0,18 (95 % ДИ 0,05–0,63). Однако при наличии ассоциированной СКВ указанные особенности не были выявлены.

Было проведено сравнение пациентов с вероятным и достоверным АФС без учета наличия или отсутствия сопутствующее СКВ по наличию АФЛА (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, удельный вес ди-позитивных лиц был значимо выше среди пациентов с вероятным АФС ($\chi^2 = 10,06$; $p = 0,002$). При детальном сравнении пациентов с вероятным и достоверным АФС без сопутствующей СКВ доля ди-позитивных лиц также была выше среди пациентов с вероятным АФС ($\chi^2 = 10,88$; $p = 0,001$), а три-позитивных – выше среди пациентов с достоверным АФС ($\chi^2 = 4,30$; $p = 0,038$). Пациенты с вероятным и достоверным АФС в целом, а также при их сравнении с учетом наличия или отсутствия ассоциированной СКВ значимо не отличались по доле лиц с наличием ВА, анти-КЛ

и анти- $\beta 2$ -ГП I антител классов IgG и IgM, а также по профилю АФЛА.

Результаты сравнения лиц с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска среди пациентов с вероятным и достоверным АФС без сопутствующей СКВ представлены в таблице 3.

Согласно таблице 3, среди пациентов с вероятным АФС без СКВ была значимо выше доля лиц с тромбоцитопенией ($\chi^2 = 6,79$; $p = 0,009$), а среди пациентов с достоверным АФС без СКВ – с поражением кожи ($F = 0,15$; $p = 0,007$), с наличием ВА ($\chi^2 = 6,11$; $p = 0,013$), анти-КЛ антител IgG ($\chi^2 = 5,24$; $p = 0,022$) и анти- $\beta 2$ -ГП I антител IgG ($\chi^2 = 11,79$; $p = 0,001$).

Пациенты с вероятным АФС с тромбоцитопенией и без тромбоцитопении значимо не отличаются по удельному весу лиц с поражением кожи, суставов и наличием БЛПРВ, а также по наличию АФЛА.

При проведении дополнительного анализ среди пациентов с вероятным АФС без сопутствующей СКВ с учетом профиля АФЛА было выявлено, что среди пациентов с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска ($n = 22$) был значимо больше удельный вес лиц с наличием некритериальных клинических проявлений АФС на начало исследования ($\chi^2 = 13,09$; $p = 0,001$), в частности, с тромбоцитопенией ($F = 0,18$; $p = 0,012$), и БЛПРВ ($F = 0,16$; $p = 0,021$), чем среди пациентов с профилем АФЛА низкого тромбогенного риска ($n = 22$).

Таблица 2. Распределение пациентов с вероятным и достоверным АФС по выявляемым АФЛА, % (абс.)

Признак	Вероятный АФС, n = 66	Достоверный АФС, n = 104	Статистическая значимость различий
наличие ВА	42,4 (28)	52,9 (55)	$\chi^2 = 1,77$; $p = 0,184$
наличие анти-КЛ класса IgG	39,4 (26)	43,3 (45)	$\chi^2 = 0,25$; $p = 0,618$
наличие анти-КЛ класса IgM	45,5 (30)	33,7 (35)	$\chi^2 = 2,38$; $p = 0,123$
наличие анти- $\beta 2$ -ГП I класса IgG	30,3 (20)	41,4 (43)	$\chi^2 = 2,11$; $p = 0,146$
наличие анти- $\beta 2$ -ГП I класса IgM	48,5 (32)	39,4 (41)	$\chi^2 = 1,35$; $p = 0,245$
моно-позитивность	33,3 (22)	34,6 (36)	$\chi^2 = 0,03$; $p = 0,864$
ди-позитивность	37,9 (25)	16,4 (17)	$\chi^2 = 10,06$; $p = 0,002$
три-позитивность	18,2 (12)	31,7 (33)	$\chi^2 = 3,81$; $p = 0,051$
низкий тромбогенный риск	43,9 (29)	51,9 (54)	$\chi^2 = 1,03$; $p = 0,310$
высокий тромбогенный риск	56,1 (37)	48,1 (50)	

Таблица 3. Распределение пациентов с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска с вероятным АФС без СКВ и достоверным АФС без СКВ по клиническим и серологическим проявлениям АФС, % (абс.)

Признак	Вероятный АФС без СКВ, n = 22	Достоверный АФС без СКВ, n = 33	Статистическая значимость различий
Некритериальные клинические проявления АФС на начало исследования:			
поражение кожи	11,8 (2)	75,0 (15)	$F = 0,15$; $p = 0,007$
тромбоцитопения	76,5 (13)	40,0 (8)	$\chi^2 = 6,79$; $p = 0,009$
Наличие ВА	54,5 (12)	84,9 (28)	$\chi^2 = 6,11$; $p = 0,013$
Наличие анти-КЛ класса IgG	45,5 (10)	75,8 (25)	$\chi^2 = 5,24$; $p = 0,022$
Наличие анти-КЛ класса IgM	81,8 (18)	66,7 (22)	$F = 0,03$; $p = 0,354$
Наличие анти- $\beta 2$ -ГП I класса IgG	36,4 (8)	81,8 (27)	$\chi^2 = 11,79$; $p = 0,001$
Наличие анти- $\beta 2$ -ГП I класса IgM	63,6 (14)	63,6 (21)	$\chi^2 = 0,00$; $p = 1,000$

Среди пациентов с достоверным АФС без наличия сопутствующей СКВ было проведено сравнение лиц с профилем АФЛА низкого тромбогенного риска ($n = 46$) и высокого тромбогенного риска ($n = 33$) между собой (таблица 4). Сравнение числа случаев тромбозов и патологии беременности не проводилось, так как эти события имели место в анамнезе у пациентов, а профиль АФЛА учитывался на начало исследования.

Наличие профиля АФЛА высокого тромбогенного риска значительно повышало вероятность наличия некритерильных клинических проявлений АФС: ОШ = 4,90 (95 % ДИ 1,85–12,95); $\chi^2 = 10,85$; $p = 0,001$. При детальном анализе выявлено, что вероятность наличия поражений кожи значительно выше у пациентов с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска: ОШ = 3,96 (95 % ДИ 1,42–11,03); $\chi^2 = 7,33$; $p = 0,007$.

У пациентов с достоверным АФС без ассоциированной СКВ ($n = 59$) и при наличии сопутствующей СКВ ($n = 21$), а также у практически здоровых лиц ($n = 23$), с вероятным АФС ($n = 37$) было определен уровень 25(ОН)D. Сравнительный анализ содержания общего витамина D в крови был выполнен среди пациентов с достоверным АФС и практически здоровых лиц (таблица 5). Диапазон с марта по сентябрь был выбран как период с наибольшим количеством солнечных дней на территории Республики Беларусь, что учитывалось в дальнейшем при оценке влияния времени забора крови на уровень общего витамина D [2].

Значимо более низкое содержание общего витамина D было выявлено у пациентов с достоверным АФС с СКВ по сравнению с пациентами без СКВ ($N = 10,78$; $p = 0,005$; $z = 2,86$; $p = 0,013$) и с практически здоровыми лицами ($N = 10,78$; $p = 0,005$; $z = 3,04$; $p = 0,007$). При детальной оценке с учетом пола и времени забора крови на исследование сохранялись вышеуказанные особенности: уровень 25(ОН)D был значимо ниже при заборе крови с марта по сентябрь у пациентов с АФС с ассоциированной СКВ по сравнению с пациентами без СКВ ($z = 3,37$; $p = 0,002$) и с практически здоровыми женщинами ($N = 12,85$; $p = 0,002$; $z = 3,14$; $p = 0,005$), а также при заборе крови с марта по сентябрь у женщин с АФС, ассоциированным с СКВ, по сравнению с женщинами без СКВ ($N = 10,17$; $p = 0,006$; $z = 3,06$; $p = 0,006$) и с практически здоровыми женщинами ($N = 10,17$; $p = 0,006$; $z = 2,72$; $p = 0,020$).

При проведении оценки некритерильных клинических проявлений АФС, выявляемых АФЛА и назначаемого лечения выявлено, что на уровень общего витамина D влияли профиль АФЛА ($F = 4,348$; $p = 0,042$) и наличие анти- $\beta 2$ -ГП I антител класса IgG ($F = 4,032$; $p = 0,049$) у пациентов без ассоциированной СКВ, а период забора крови ($F = 5,409$; $p = 0,031$) – у пациентов с ассоциированной СКВ. У практически здоровых лиц период забора крови не оказывал влияния на уровень общего витамина D.

Таблица 4. Распределение пациентов с достоверным АФС без СКВ по некритерильным проявлениям АФС с учетом профиля АФЛА, % (абс.)

Признак	Высокий тромбогенный риск, $n = 33$	Низкий тромбогенный риск, $n = 46$	Статистическая значимость различий
Некритерильные клинические проявления на начало исследования:	60,6 (20)	23,9 (11)	$\chi^2 = 10,85$; $p = 0,001$
поражения кожи	75,0 (15)	72,7 (8)	$\chi^2 = 7,33$; $p = 0,007$
тромбоцитопения,	40,0 (8)	36,4 (4)	$F = 0,05$; $p = 0,109$
в том числе содержание тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$	37,5 (3)	25,0 (1)	$F = 0,02$; $p = 0,303$
неврологические проявления	0,0 (0)	18,2 (2)	$F = 0,02$; $p = 0,507$
нефрологические проявления	10,0 (2)	0,0 (0)	$F = 0,04$; $p = 0,171$
суставные проявления:	5,0 (1)	0,0 (0)	$F = 0,02$; $p = 0,418$

Таблица 5. Содержание общего витамина D у пациентов с достоверным АФС без СКВ, с СКВ и практически здоровых лиц, Ме (Q_1 – Q_3)

Признак	Достоверный АФС без СКВ, $n = 59$	Достоверный АФС с СКВ, $n = 21$	Практически здоровые лица, $n = 23$
25(ОН)D, нг/мл	20,82 (15,41–29,96)	15,04 (12,30–17,18)*	21,00 (15,70–37,10)
25(ОН)D с марта по сентябрь, нг/мл	22,50 (15,88–30,20)	14,60 (10,20–15,48)*	20,60 (15,80–42,9)
25(ОН)D с марта по сентябрь у женщин, нг/мл	22,7 (15,90–29,96)	15,04 (10,20–15,48)*	20,05 (15,75–37,05)
25(ОН)D с октября по февраль, нг/мл	18,73 (14,73–28,51)	16,59 (12,70–26,80)	21,75 (15,60–29,10)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с достоверным АФС без СКВ и практически здоровыми лицами.

Дополнительно среди пациентов с достоверным АФС без сопутствующей СКВ было проведено лиц с уровнем общего витамина D < 20 нг/мл (n = 28) и ≥ 20 нг/мл (n = 31). Показано, что серологически моно-позитивные лица преобладали среди пациентов с уровнем витамина D ≥ 20,0 нг/мл ($\chi^2 = 5,12$; p = 0,024), а среди лиц с уровнем витамина D < 20,0 нг/мл – три-позитивные пациенты ($\chi^2 = 3,92$; p = 0,048). Было выявлено, что среди пациентов с уровнем общего витамина D в крови < 20,0 нг/мл значимо больше доля лиц с наличием анти-КЛ антител IgM ($\chi^2 = 4,28$; p = 0,028) и лиц с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска ($\chi^2 = 4,80$; p = 0,029). Установлено, что дефицит общего витамина D у пациентов с достоверным АФС без СКВ значимо повышал вероятность наличия профиля АФЛА высокого тромбогенного риска: ОШ = 3,25 (95 % ДИ 1,12–9,45). По наличию некритеральных клинических проявлений АФС пациенты с уровнем 25(OH) ≥ 20,0 нг/мл и < 20,0 нг/мл были сопоставимы.

Нами были выявлены пациенты с гиповитаминозом D среди лиц с достоверным и вероятным АФС. Наступление беременности в процессе наблюдения, развитие острого нарушения мозгового кровообращения или отсутствие результатов контрольного лабораторного исследования послужило причинами для исключения пациентов из дальнейшего исследования. Таким образом, было проведено динамическое наблюдение за 32 пациентами с достоверным АФС и 15 пациентами с вероятным АФС. Случайным образом пациенты были разделены на группу исследования, представленную 20 пациентами с достоверным АФС и 8 пациентов с вероятным АФС, которым дополнительно перорально назначался витамин D3, и группу сравнения, куда вошли 12 пациентов с достоверным АФС и 7 пациентов с вероятным АФС, которые не получали дополнительно холекальциферол. В группе исследования лицам с дефицитом общего витамина D дополнительно назначался холекальциферол в дозе 1000–1500 МЕ/сутки, лицам с недостаточностью витамина D – 500 МЕ/сутки. Средняя длительность наблюдения за пациентами группы исследования составила 4,0 (3,0–6,5) месяцев, группы сравнения – 5,0 (4,0–7,0) месяцев и значимо не отличалась между группами (U = 199,0; p = 0,149).

Исходно содержание 25(OH)D в группе исследования составило 15,00 (12,30–17,88) нг/мл, в группе сравнения – 17,08 (15,48–21,77) нг/мл и значимо не отличалось между группами (U = 180,0; p = 0,064).

После лечения холекальциферолом средний уровень 25(OH)D в группе исследования был значимо больше исходного: 28,90 (23,38–35,79) нг/мл (T = 6,00; p = 0,001) и значимо больше был удельный вес лиц с содержанием 25(OH)D ≥ 20 нг/мл ($\chi^2_{McN} = 15,43$; p = 0,001). В конце периода наблюдения средний уровень общего витамина D у пациентов группы сравнения значимо не отличалась от исходного: 18,60 (16,80–22,31) нг/мл (T = 60,00; p = 0,159).

У пациентов группы исследования и сравнения значимых изменений со стороны некритеральных клинических проявлений АФС (поражения кожи, гематологические проявления, суставные и почечные проявления) после окончания лечения витамином D3 и к концу периода наблюдения выявлено не было. Результаты содержания АФЛА у пациентов группы исследования до и после лечения холекальциферолом представлены в таблице 6.

У пациентов группы исследования после проведения лечения холекальциферолом выявлено значимое снижение уровня анти-β2-ГП I антител IgG (T = 97,00; p = 0,016). Уровни анти-КЛ и анти-β2-ГП I антител IgG и IgM у пациентов группы сравнения к концу периода наблюдения значимого не изменялись. Динамики со стороны наличие ВА не было выявлено у пациентов обеих групп.

Таким образом, выявленные особенности пациентов с вероятным АФС с учетом наличия или отсутствия СКВ подчеркивают их значимое отличие от пациентов с верифицированным АФС и указывают на факторы, на которые следует обратить внимание врачу при постановке диагноза и ведении таких пациентов. Наличие у пациентов с достоверным АФС без СКВ профиля АФЛА высокого тромбогенного риска оказывает влияние на наличие некритеральных клинических проявлений АФС и, в свою очередь, связано с низким уровнем общего витамина D в крови пациентов. Пациенты с достоверным АФС с сопутствующей СКВ имеют более низкий уровень общего витамина D, что отчасти может быть связано с ограничением пребывания на солнце, так как время забора крови для определения содержания 25(OH)D оказывает значимое влияние на его уровень. Дополнительный прием холекальциферола патогенетически обоснован у АФЛА-позитивных пациентов с достоверным и вероятным АФС с низким уровнем общего витамина D и приводит не только к его повышению, а и к снижению содержания антител к β2-ГП I класса IgG.

Таблица 6. Содержание АФЛА у пациентов группы исследования до и после лечения холекальциферолом, Ме (Q₁–Q₃)

Признак	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий
Анти-КЛ класс IgG, Ед/мл	25,51 (6,26–80,38)	17,42 (4,64–49,71)	T = 153,00; p = 0,255
Анти-КЛ класс IgM, Ед/мл	18,30 (7,04–97,86)	6,31 (4,80–32,14)	T = 141,00; p = 0,158
Анти-β2-ГП I класс IgG, Ед/мл	25,47 (12,03–115,11)	19,57 (8,71–54,75)	T = 97,00; p = 0,016
Анти-β2-ГП I класс IgM, Ед/мл	37,66 (17,06–109,88)	29,62 (12,31–128,50)	T = 120,00; p = 0,159

Выводы

1. Пациенты с вероятным АФС в отличие от пациентов с достоверным АФС имеют ряд клинико-лабораторных особенностей:

– большой удельный вес лиц с БЛПРВ: ОШ = 2,67 (95 % ДИ 1,03–6,93); $\chi^2 = 4,28$; $p = 0,039$ и меньшим – с поражениями кожи: ОШ = 0,41 (95 % ДИ 0,19–0,89); $\chi^2 = 5,33$; $p = 0,021$. Указанные особенности сохраняются у пациентов и в отсутствии СКВ и не выявляются при наличии ассоциированной СКВ;

– большая доля ди-позитивных лиц ($\chi^2 = 10,06$; $p = 0,002$), что также имеет место при сравнении пациентов без СКВ. Удельный вес три-позитивных лиц ниже среди пациентов с вероятным АФС без СКВ, чем среди пациентов с достоверным АФС без СКВ ($\chi^2 = 4,30$; $p = 0,038$);

– при сравнении лиц с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска среди пациентов с вероятным АФС без СКВ меньше доля лиц с поражениями кожи ($F = 0,15$; $p = 0,007$), с наличием ВА ($\chi^2 = 6,11$; $p = 0,013$), анти-КЛ антител класса IgG ($\chi^2 = 5,24$; $p = 0,022$) и анти- β 2-ГП I антител класса IgG ($\chi^2 = 11,79$; $p = 0,001$), чем среди пациентов с достоверным АФС без СКВ;

– пациенты с вероятным и достоверным АФС в целом, а также с сопутствующей СКВ и без нее значимо не отличаются по доле лиц с наличием ВА, анти-КЛ и анти- β 2-ГП I антител классов IgG и IgM, а также по профилю АФЛА.

2. Выявлены внутригрупповые особенности пациентов с вероятным АФС без СКВ:

– среди пациентов с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска доля лиц с наличием некритеральных клинических проявлений АФС на начало исследования больше ($\chi^2 = 13,09$; $p = 0,001$), в частности, с тромбоцитопенией ($F = 0,18$; $p = 0,012$) и БЛПРВ ($F = 0,16$; $p = 0,021$) по сравнению с пациентами с профилем АФЛА низкого тромбогенного риска;

– пациенты с тромбоцитопенией и без тромбоцитопении значимо не отличаются по некритеральным клиническим проявлениям и серологическим маркерам АФС.

3. У пациентов с достоверным АФС без СКВ одновременное наличие 2-х и более видов АФЛА значимо повышает вероятность наличия некритеральных клинических проявлений АФС: ОШ = 4,90 (95 % ДИ 1,85–12,95); $\chi^2 = 10,85$; $p = 0,001$. Вероятность наличия поражений кожи почти в 4 раза выше у пациентов с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска: ОШ = 3,96 (95 % ДИ 1,42–11,03); $\chi^2 = 7,33$; $p = 0,007$.

4. Выявлены особенности пациентов с достоверным АФС без СКВ в зависимости от уровня общего витамина D в крови:

– среди пациентов с уровнем общего витамина D < 20,0 нг/мл преобладают серологически три-по-

зитивные лица ($\chi^2 = 3,92$; $p = 0,048$), а с уровнем общего витамина D $\geq 20,0$ нг/мл – моно-позитивные ($\chi^2 = 5,12$; $p = 0,024$);

– среди пациентов с уровнем общего витамина D < 20,0 нг/мл выше удельный вес лиц с наличием анти-КЛ антител класса IgM ($\chi^2 = 4,28$; $p = 0,028$) и лиц с профилем АФЛА высокого тромбогенного риска ($\chi^2 = 4,80$; $p = 0,029$), чем среди пациентов с уровнем общего витамина D в крови $\geq 20,0$ нг/мл;

– вероятность наличия профиля АФЛА высокого тромбогенного риска в 3 раза выше у лиц с дефицитом общего витамина D, чем у пациентов с достаточным его уровнем (ОШ = 3,25 (95 % ДИ 1,12–9,45); $\chi^2 = 4,80$; $p = 0,029$);

– пациенты с уровнем общего витамина D < 20,0 нг/мл и $\geq 20,0$ нг/мл значимо не отличаются по некритеральным клиническим проявлениям АФС.

5. У пациентов с достоверным АФС без СКВ на уровень общего витамина D оказывают влияние профиль АФЛА ($F = 4,348$; $p = 0,042$) и наличие анти- β 2-ГП I антител класса IgG ($F = 4,032$; $p = 0,049$), у пациентов с достоверным АФС с СКВ – период забора крови для определения уровня общего витамина D – ($F = 5,409$; $p = 0,031$).

6. Пациенты с достоверным АФС с СКВ имеют более низкий средний уровень общего витамина D по сравнению с пациентами с достоверным АФС без СКВ ($N = 10,78$; $p = 0,005$; $z = 2,86$; $p = 0,013$) и с практически здоровыми лицами ($N = 10,78$; $p = 0,005$; $z = 3,04$; $p = 0,007$). Вышеуказанное сохраняется и в случае определения среднего уровня общего витамина D в период с марта по сентябрь, а также при сравнении женщин групп достоверного АФС без СКВ, достоверного АФС с СКВ и практически здоровых женщин.

7. Дополнительное назначение холекальциферола пациентам с достоверным и вероятным АФС с исходным гиповитаминозом D в дозе 500–1500 МЕ/сутки в течение 4,0 (3,0–6,5) месяцев приводит к росту среднего уровня общего витамина D в крови ($T = 6,00$; $p = 0,001$), увеличению доли лиц с содержанием 25(OH)D ≥ 20 нг/мл ($\chi^2_{McN} = 15,43$; $p = 0,001$) и снижению содержания анти- β 2-ГП I антител класса IgG ($T = 97,00$; $p = 0,016$).

Литература

1. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская ассоциация эндокринологов, 2015 г. // https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rek_vit_d_2015.pdf – Дата доступа: 29.04.2017.

2. Михеева А. И. Географическое распределение температуры воздуха в Беларуси. Репозиторий БНТУ, 2013 г. // [https://rep.bntu.by/bitstream/handle/data/16341/%D0%A1.%20116-138.pdf?sequence =](https://rep.bntu.by/bitstream/handle/data/16341/%D0%A1.%20116-138.pdf?sequence=) Дата доступа: 05.05.2017.

3. Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (1). – С. 56–71.

4. Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial // Journal of Rheumatology. – 2010. – Vol. 40 (3). – P. 265–272.

5. Agmon-Levin N., Blank M., Zandman-Goddard G., et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. – Vol. 70 (1). – P. 145–150.

6. Andreoli L., Piantoni S., Dall'Ara F., et al. Vitamin D and antiphospholipid syndrome // 2012. – Lupus. – Vol. 21 (7). – P. 736–740.

7. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G. J. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients //

Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – Vol. 74 (6). – P. 1011–1018.

8. Karimzadeh H., Shirzadi M., Karimfar M. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial // Journal of Research in Medical Sciences. – 2017. – Vol. 22 (4). doi: 10.4103/1735-1995.199089. eCollection 2017.

9. Pierangeli, S. S., Chen, P. P., Raschi, E. et al. Anti-phospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms // Seminars of Thrombosis and Hemostasis. – 2008. – Vol. 34. – P. 236–250.

10. Pludowski P., Holick M. F., Pilz S., et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence // Autoimmunity Reviews. – 2013. – Vol. 12 (10). – P. 976–989.