На правах рукописи

БЕЛОЛИПЕЦКАЯ
Елизавета Александровна

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
Беляева Ирина Борисовна — доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:
Зоткин Евгений Германович — доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», первый заместитель директора
Бугрова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, профессор

Ведущая организация:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» января 2021 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.086.08 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, пав. 35.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте https://szgmu.ru/ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «_____» _____20___ года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Оганезова Инна Андреевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Первичная заболеваемость СКВ составляет 50–70 вновь заболевших в год на 1 млн населения. Распространенность в мире — 40–50 случаев на 100 тыс. населения (Brinks R. et al., 2016; Furst D. E. et al., 2013; Rees F. et al., 2017). Чаще болеют женщины репродуктивного возраста (от 15 до 40 лет; пик — 15–25 лет). Соотношение заболевших женщин к мужчинам составляет 10:1 (Rees F. et al., 2017).

Одним из жизнеугрожающих осложнений СКВ является антифосфолипидный синдром (АФС), который развивается у 30–50% больных СКВ с наличием антифосфолипидных антител (АФА) в крови и клинически проявляется тромбозами (артериальными и/или венозными) и акушерской патологией (чаще синдромом потери плода) (McClain M. T. et al., 2004; Ünlü O. et al., 2016).

Наиболее значимыми коморбидными состояниями при СКВ с АФС считают кардиоваскулярную патологию, остеопороз, интерстициальное поражение легких, хроническую болезнь почек (ХБП), злокачественные новообразования и депрессию (El Magadmi M. et al., 2006; Miyake C. N. H. et al., 2018; Svenungsson E. et al., 2003). Установлено, что коморбидные состояния могут доминировать и определять качество жизни пациентов с этой патологией, а также влиять на прогноз СКВ (Клюквина Н. Г., 2015), однако этот факт требует дальнейших уточнений.

Основными серологическими маркерами АФС у больных СКВ являются антитела к кардиолипину (аКЛ) и к β2-гликопротеину I (анти-β2-ГП-I), а также волчаночный антикоагулянт (ВА), входящие в классификационные критерии АФС (Gómez-Puerta J. A. et al., 2014). На настоящий момент появились данные о наличии в крови у больных с этой патологией других АФА, не входящих в классификационные критерии АФС (антитела к аннексину V (aAV), фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (аФС-ПТ), протромбину (аПТ), фосфатидилинозитолу (аФИ), фосфатидилсерину (аФС) и др.). Их роль в качестве серологических маркеров для диагностики АФС до сих пор не уточнена.

Представляется актуальным исследовать взаимосвязь между особенностями клинического течения СКВ и СКВ с АФС и генетическими маркерами (группы аллельных генов локуса HLA-DRB1), выявляемыми при этой патологии, что позволит уточнить патогенетическую значимость генетической гетерогенности в формировании клинического течения СКВ, а также индивидуализировать проведение и повысить эффективность таргетной терапии у этих пациентов.

Перспективным направлением фармакотерапии СКВ является блокада пролиферации зрелых В-клеток с помощью генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). В контексте новой парадигмы лечения СКВ ритуксимаб (РТМ) одобрен Ассоциацией ревматологов России

(APP), American College of Rheumatology (ACR), The European League Against Rheumatism (EULAR) (Fanouriakis A. et al., 2019) и другими ассоциациями для терапии больных СКВ с тяжелым, прогрессирующим вариантом течения при неэффективности стандартной терапии. Роль ГИБТ в снижении активности клинического течения, органного поражения и уровня АФА у больных СКВ с АФС до сих пор не уточнена, так как данные по ее применению у этой категории больных малочисленны и представлены в виде описания отдельных клинических случаев (Белолипецкая Е. А. и др., 2017).

Степень разработанности темы исследования. При сравнении клинического течения заболевания у больных СКВ с АФС и СКВ без АФС в исследовании A. Kapitany и соавт. (2009) установлено, что у пациентов со вторичным АФС отмечалось достоверно большее число тромботических и акушерских осложнений, при этом определялась более низкая воспалительная активность болезни и реже развивался нефрит III и IV классов по сравнению с пациентами с СКВ без АФС (Kapitany A. et al., 2009). Напротив, результаты других исследований свидетельствуют о более значимом прогрессировании ХБП и высокой степени клинико-лабораторной активности, выявляемой по индексу SLEDAI у больных СКВ с АФС (Gerhardsson J. et al., 2015; Miesbach W. et al., 2005; Александрова Е. Н. и др., 2007). Следовательно, дальнейшее изучение этой проблемы является актуальной задачей (Cervera R. et al., 2015; Shoenfeld Y. et al., 2004).

Установлена ассоциация между высоким индексом коморбидности, осложнениями и смертностью у больных СКВ с АФС. Определено, что у пациентов с СКВ и АФС отмечается раннее развитие атеросклероза (Kravvariti E. et al., 2018), а артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия являются факторами риска формирования артериальных тромбозов при этой патологии (Danowski A. et al., 2009; Matyja-Bednarczyk A. et al., 2014), однако эти данные требуют дальнейших подтверждений (Dima A. et al., 2015; de Groot P. G. et al., 2014).

В последние годы появились немногочисленные исследования, результаты которых установили влияние АФА, не заявленных в классификационных критериях АФС, на риски развития акушерской патологии и тромботических осложнений у больных СКВ, однако этот вопрос требует уточнения (Bizzaro N. et al., 2005; Galli M. et al., 2007; Kitaori T. et al., 2015; Sater M. S. et al., 2012; Vlagea A. et al., 2013; Zammiti V. W. et al., 2006). Также малочисленны и противоречивы научные данные о связи АФА с поражением органов-мишеней у больных СКВ (Gerhardsson J. et al., 2015; Parodis I. et al., 2016; Sahin M. et al., 2007; Sanna G. et al., 2003; Syuto T. et al., 2009).

Взаимосвязь синтеза АФА при СКВ с АФС с выявлением спектра аллельных генов HLA-DRB1 при этой патологии по данным литературы представляется неоднозначной (Galeazzi M. et al., 2000; Kapitany A. et al., 2009; Lundström E. et al., 2013; Sebastiani G. D. et al., 2008). Нами не было обнаружено исследований, оценивающих спектр генов локуса HLA-DRB1 в качестве генетических биомаркеров эффективности РТМ у больных СКВ.

Таким образом, представляются актуальными задачи по изучению влияния коморбидной патологии на клиническое течение СКВ с АФС, сравнению особенностей клинических проявлений СКВ с АФС и СКВ без АФС, исследованию спектра АФА и группы аллельных

генов локуса HLA-DRB в качестве прогностических маркеров клинического течения СКВ с АФС, а также уточнению влияния терапии РТМ на клиническое течение этой патологии и определению иммуногенетических маркеров ее эффективности.

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения системной красной волчанки с антифосфолипидным синдромом в зависимости от коморбидной патологии, а также спектра антифосфолипидных антител и генетических маркеров (группы аллельных генов локуса HLA-DRB1).

Задачи исследования:

1. Установить влияние артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии на клиническое течение системной красной волчанки с антифосфолипидным синдромом.
2. Сравнить особенности клинических проявлений системной красной волчанки с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанки без антифосфолипидного синдрома.
3. Исследовать взаимосвязь между особенностями клинического течения системной красной волчанки с антифосфолипидным синдромом и генетическими маркерами (группы аллельных генов локуса HLA-DRB1).
4. Оценить риск развития тромботических и акушерских осложнений у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом в зависимости от спектра выявляемых антител к фосфолипидам.
5. Определить иммуногенетические маркеры положительного ответа на терапию ритуксимабом у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом.

Научная новизна исследования. Впервые определено, что HLA-DRB1*07 и HLA-DRB1*11 являются аллельными генами, с которыми ассоциируется развитие АФС у больных СКВ. Впервые установлена корреляционная связь между развитием венозных тромбозов и HLA-DRB1*07, между развитием артериальных тромбозов с формированием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и HLA-DRB1*08.

Впервые определено, что аллели HLA-DRB1*11 и *16 являются факторами риска развития невынашивания беременности у больных СКВ с АФС, а аллели HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*15 — предикторами удовлетворительного ответа на патогенетическую терапию РТМ у больных СКВ с коморбидной патологией и АФС.

Впервые установлено, что антитела к фосфатидной кислоте (аФК) и аФИ имеют высокую специфичность для диагностики АФС у больных СКВ, и, следовательно, могут служить дополнительными иммунологическими маркерами для диагностики АФС у этого контингента пациентов.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Установлено, что у больных СКВ с АФС при наличии АГ и сахарного диабета (СД), по сравнению с пациентами без данных патологий, отмечается более частое формирование ХБП и самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности, а при наличии дислипидемии — увеличение частоты

артериальных тромботических осложнений. Полученные данные позволят дополнить план ведения больных СКВ с АФС с акцентом на коррекцию коморбидных состояний.

Определено, что при СКВ с АФС, в отличие от СКВ без АФС, отмечается более высокий индекс органного повреждения SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) и индекс коморбидности Чарлсона, обусловленные более частым формированием тромботических осложнений.

Установлено, что применение РТМ у больных СКВ с коморбидными состояниями и АФС приводит к достоверному снижению клинической активности заболевания по шкале SELENA SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), уровня антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), аКЛ и анти-β2-ГП-1, а соответственно и суточной дозы преднизолона. Определены иммуногенетические маркеры положительного ответа на терапию РТМ у больных СКВ с АФС, что позволит персонифицировать подходы к ведению данной когорты больных.

Методология и методы исследования. Проведенное исследование является одномоментным (поперечным). Работа выполнена на базе СПб ГБУЗ «КРБ № 25», ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

В исследование было включено 129 больных с диагнозом СКВ. В основную группу вошли пациенты с СКВ и АФС (n = 49), группу сравнения составили больные СКВ без АФС (n = 80). Отдельно выделена группа больных СКВ, получавших терапию РТМ (22 пациента). Для изучения частоты носительства аллелей гена HLA-DRB1 была сформирована группа контроля из 1940 здоровых доноров костного мозга из клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

В рамках исследования пациенты проходили стандартный комплекс обследования, включающий лабораторно-инструментальные методы диагностики, которые были дополнены иммуноферментным анализом спектра АФА и HLA-типированием методом полимеразной цепной реакции, которые были проведены на базе иммунологической лаборатории ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Представленные параметры у обследованных пациентов оценивались однократно на момент включения в исследование. У 22 больных СКВ, получавших ГИБТ, проводилось динамическое наблюдение: исходно и через 6 месяцев после введения двух инфузий РТМ.

Полученные в рамках исследования результаты были занесены в базу данных с последующим проведением статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом ассоциируется с более частым формированием хронической болезни почек и самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности, а дислипидемии — с увеличением частоты тромбоэмболических осложнений у этих пациентов.

2. При системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом, в отличие от системной красной волчанки без антифосфолипидного синдрома, определяются более высокие индексы органного повреждения SLICC/ACR DI, коморбидности Чарлсона и тромботических и акушерских осложнений GAPSS, а также выявляются различия в спектре аллельных генов локуса HLA-DRB1, что свидетельствует о патогенетической значимости генетической гетерогенности в формировании клинического течения данной патологии.

3. Наличие антител к фосфатидной кислоте и к фосфатидилинозитолу у больных системной красной волчанкой ассоциируется с увеличением риска развития тромботических и акушерских осложнений, и, следовательно, может служить дополнительным иммунологическим маркером для диагностики антифосфолипидного синдрома у этих пациентов.

4. У больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом и носительством аллельных генов локусов HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*15 применение ритуксимаба достоверно чаще приводит к снижению клинико-иммунологической активности и, следовательно, суточной дозы преднизолона, чем у носителей других локусов HLA-DRB1, что свидетельствует о значимости определения данных иммуногенетических маркеров в качестве предикторов удовлетворительного ответа на иммуносупрессивную терапию.

Степень достоверности и апробация результатов. Достаточный объем материала исследования, соответствие дизайна исследования целям и задачам, применение современных методов диагностики, а также использование соответствующих методов статистической обработки подтверждают достоверность полученных результатов.

Результаты диссертационного исследования докладывались на Конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2020), на II Междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2017), на VII Всероссийском межрегиональном конгрессе «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2018), на IV Евразийском конгрессе ревматологов, посвященном 60-летию Института ревматологии им. В. А. Насоновой (Москва, 2018), на Всероссийском конгрессе «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018), на 6-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2018), на ежегодном Международном конгрессе ревматологов EULAR (Амстердам, 2018).

Информация о внедрении результатов исследования. Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, а также в практическую деятельность СПбГБУЗ «КРБ № 25».

Личный вклад автора. Автором изучена и проанализирована литература по теме исследования, на основании чего совместно с научным руководителем были сформулированы цель и задачи, а также разработан дизайн диссертационного исследования. Автор

самостоятельно провел отбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения из исследования, провел анализ медицинской документации, опрос и осмотр пациентов, забор материала на исследование. Совместно с сотрудниками иммунологической лаборатории ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России проводилось определение спектра АФА методом иммуноферментного анализа, определение аллелей HLA-DRB1 методом HLA-типирования. На основании собранного материала была сформирована база данных. Статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов проведены лично автором.

Информация о публикациях. Основные положения и выводы диссертации изложены в 16 публикациях, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований и в 1 статье в издании, входящем в международную базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 161 странице, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 20 отечественных и 228 зарубежных источников, и 5 приложений. Текст диссертации иллюстрирован 39 таблицами, 1 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили результаты одномоментного (поперечного) исследования с набором клинического материала на базе СПбГБУЗ «КРБ № 25» и ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. В исследование было включено 129 пациентов с СКВ, из них 119 женщин и 10 мужчин. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Основную группу составили больные СКВ с АФС (n = 49), группу сравнения — пациенты с СКВ без АФС (n = 80) (таблица 1). Для изучения частоты носительства аллелей гена HLA-DRB1 была сформирована группа контроля из 1940 здоровых доноров костного мозга из клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Критериями включения в исследование явились возраст дебюта заболевания старше 18 лет; соответствие диагноза СКВ классификационным критериям EULAR/ACR от 2019 г. Критериями исключения из исследования явились наличие вредных привычек или зависимостей; беременность; тромбофилия высокого риска (дефицит антитромбина, протеина С и S); употребление комбинированных оральных контрацептивов; наличие онкологического заболевания; тяжелые поражения печени (цирроз любой этиологии) и почек (ХБП С4-С5 стадии); наличие инфекционного заболевания в анамнезе (туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ). У всех пациентов оценка клинико-иммунологических параметров проводилась однократно на момент включения в исследование. У 22 больных СКВ, получавших ГИБТ, проводилось динамическое наблюдение: исходно и через 6 месяцев после введения двух инфузий РТМ.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов с СКВ и АФС и с СКВ без АФС

Группа	Основная группа	Группа сравнения	p
	СКВ с АФС	СКВ без АФС	
N	49	80	> 0,05
Пол, женщины/мужчины	45/4	74/6	> 0,05
Возраст, годы, Me [25%; 75%]	43 [36; 52]	40 [32; 53]	> 0,05
Длительность СКВ, годы, Me [25%; 75%]	6 [3; 14]	8 [3; 17]	> 0,05
Активность СКВ по шкале SELENA SLEDAI, баллы, Me [25%; 75%]	6 [2; 12]	4 [2; 10]	> 0,05
Индекс органного повреждения SLICC/ACR DI, баллы, Me [25%; 75%]	2 [1; 3]	1 [0; 2]	0,04

Примечание: Me (англ., median) — медиана, p — вероятность нулевой гипотезы.

Коморбидные состояния выявлены у 111 (86%) больных СКВ. Наиболее значимыми коморбидными состояниями у больных СКВ с АФС явились АГ (35%), дислипидемия (18%), СД (10%), остеопороз (14%), ХБП С3а-С3б стадии (16%) и аутоиммунный тиреоидит (12%). Реже выявлялись хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца, которые развивались менее чем в 10% случаев. Достоверных различий по частоте выявления коморбидных состояний у больных основной группы и группы сравнения получено не было.

Пациентам с СКВ проводилась комплексная терапия по стандартам лечения СКВ (рекомендации APP, EULAR). Все больные получали глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон, метилпреднизолон) в средней дозе 11,2 мг/сутки, 93 (72%) больных — цитостатическую терапию (циклофосфамид, микофенолата мофетил), 120 (93%) — плаквенил, 26 (20%) больным проведена пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном. Пациентам с СКВ и АФС с наличием тромботических осложнений (артериальных и/или венозных) назначался варфарин под контролем международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0. В дополнение к стандартной терапии 22 пациентам (10 больных СКВ с АФС и 12 больных СКВ без АФА и АФС) был инициирован РТМ. Терапия РТМ проводилась в варианте двух внутривенных инфузий по 1000 мг с 2-недельным интервалом между введениями. Всего проведено две инфузии РТМ. Лечение коморбидных состояний осуществлялось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями. Для определения клинико-иммунологической активности применялся индекс SELENA SLEDAI. Для оценки формирования стойких необратимых изменений у пациентов с СКВ использовался индекс повреждения SLICC/ACR DI. Для оценки риска развития тромботических и/или акушерских осложнений рассчитывался глобальный индекс антифосфолипидного синдрома GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score). У всех больных определялся индекс коморбидности Чарлсона.

Помимо общеклинических методов обследования у всех пациентов определялись анти-дсДНК, антинуклеарный фактор (АНФ), фракции комплемента (С3, С4), С-реактивный белок, циркулирующие иммунные комплексы, антитела к экстрагируемому ядерному антигену. Все вышеперечисленные исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «КРБ № 25» (заведующий лабораторией Г. А. Захарова). Определение спектра АФА (аФС, аФИ, аФК, фосфатидилдиглицеролу, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, аПТ, аAV, аФС-ПТ, аКЛ, анти-β2-ГП-I) проводилось методом иммуноферментного анализа, а определение аллелей гена HLA-DRB1 — с помощью HLA-типирования методом полимеразной цепной реакции на базе иммунологической лаборатории ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (заведующий лабораторией к. м. н. С. В. Лапин). ВА определялся полуколичественным методом определения DRVVT (Dilute Russel viper venom time, англ. — время разбавленного яда гадюки Рассела).

В обязательный комплекс обследования пациентов входили рентгенография органов грудной клетки (аппарат Q-RAD-DR, Quantum Medical Imaging, США), электрокардиография (CARDIOVIT AT-101, Schiller, Швейцария), эхокардиография (ультразвуковой аппарат Toshiba Artida, Toshiba, Япония), суточное мониторирование ЭКГ и уровня АД (регистратор ИН-33М, Medicom, Россия), допплерография сосудов нижних конечностей (ультразвуковой аппарат Siemens Acuson S2000, Siemens, Германия). По показаниям выполнялась компьютерная томография органов брюшной полости, легких, головного мозга в сосудистой программе (компьютерный томограф Toshiba Aguilion 64, Toshiba, Япония) для установления поражения сосудов (тромбоза почечной артерии, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), ОНМК). Для верификации васкулита головного мозга проводилась магнитно-резонансная томография в режиме ангиографии (магнитно-резонансный томограф GE Signa Excite HD, General Electric, США). По показаниям для дифференциальной диагностики болей в животе и/или диспепсических явлений проводились ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства (ультразвуковой аппарат EsaoteMyLab 70, Esaote, Италия), эзофагогастродуоденоскопия (гастроскоп Pentax EG-2990K, PENTAX Medical, Япония) и колоноскопия (колоноскоп Olympus CF-2T160L, Olympus Corporation, Япония).

Для проведения статистического анализа полученных во время исследования данных использовались программы Statistica 12.0 (StatSoft, США) и SPSS 25.0 (IBM, США), использовались методы непараметрического анализа. Отличия признавались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

Для решения поставленных задач на первом этапе проводилась оценка влияния коморбидной патологии на клиническое течение СКВ с АФС. Удалось установить, что у больных СКВ с АФС и АГ, по сравнению с пациентами без АГ достоверно чаще регистрируется снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), формирование ХБП С3а-С3б стадии и развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) (таблица 2).

Можно полагать, что формирование и прогрессирование АГ при СКВ с АФС обусловлено, прежде всего, нарастанием плацдарма сосудистого повреждения нефрона как вследствие иммуноопосредованного воспаления в рамках люпус-нефрита, так и микрососудистого тромбоза на фоне АФА-ассоциированной нефропатии, однако в ее становлении нельзя игнорировать и традиционные факторы риска, такие как курение, нарушение углеводного обмена, дислипидемию, увеличение массы тела и повышение жесткости артериальной стенки.

Таблица 2 — Влияние АГ на клиническое течение СКВ с АФС

Показатель	СКВ с АФС		p
	С наличием АГ (n = 17)	Без АГ (n = 32)	
SELENA SLEDAI, Me [25%; 75%]	6 [2; 8]	6 [2; 14]	> 0,05
SLICC/ACR DI, Me [25%; 75%]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	> 0,05
Индекс GAPSS, Me [25%; 75%]	9 [5; 14]	9 [4; 13]	> 0,05
СКФ, мл/мин, Me [25%; 75%]	60 [52; 77]	84 [78; 90]	0,002
ХБП (С3а-С3б), n (%)	6 (35)	2 (6)	0,03
Акушерские осложнения, n (%)	8 (47)	15 (47)	> 0,05
Артериальные тромбозы, n (%)	6 (35)	7 (22)	> 0,05
ОИМ, n (%)	2 (12)	0	0,04
ОНМК, n (%)	4 (23)	4 (12)	> 0,05
Венозные тромбозы, n (%)	12 (70)	21 (66)	> 0,05

Примечание: n (англ., number) — количество, Me (англ., median) — медиана.

Установлено, что у больных СКВ и СД, по сравнению с пациентами без СД, достоверно чаще развивалась ХПБ (60 и 11%, p = 0,03) и самопроизвольные аборты на ранних сроках беременности (60 и 16%, p = 0,045) (рисунок 1), а также определялся более высокий индекс GAPSS (16 [13; 16] и 9 [4; 12], p = 0,045). Увеличение риска развития самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности у больных СКВ с СД вероятно связано с развитием диабетической фетопатии или нарушением плацентации при беременности у этих пациенток, а формирование ХБП — с развитием диабетической нефропатии, усугубляющей течение ХБП на фоне люпус-нефрита и АФА-нефропатии при СКВ с АФС (Horn J. et al., 2019; Никонова Л. В. и др., 2017).

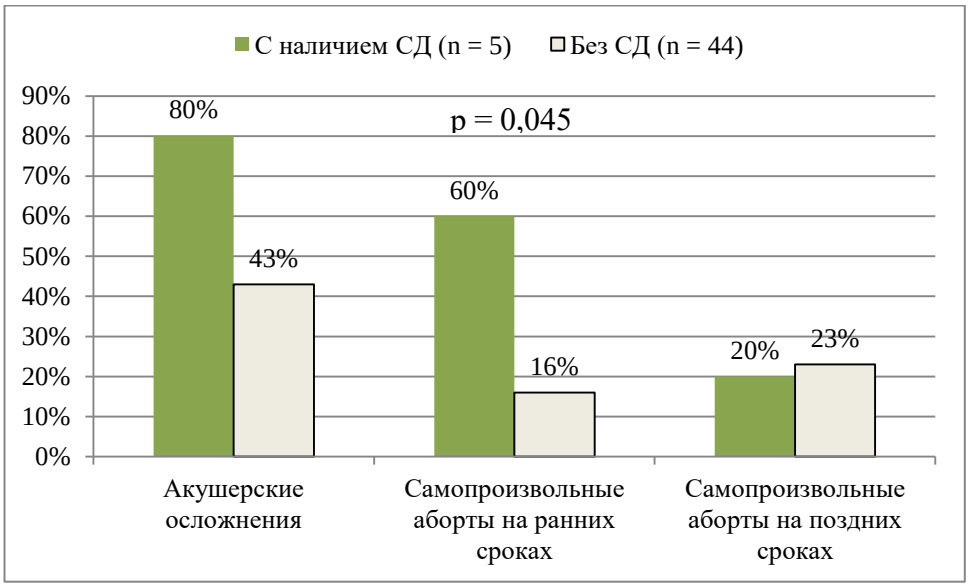

Рисунок 1 — Влияние СД на частоту развития акушерских осложнений у больных СКВ с АФС

Установлено, что у больных с наличием дислипидемии, по сравнению с пациентами без таковой, определялась более высокая клинико-иммунологическая активность по шкале SELENA SLEDAI (9 [4; 12] и 4 [2; 8], p = 0,04) и более частое развитие артериальных тромбозов, в частности ОНМК (44 и 10%, p = 0,03), что совпадает с данными A. Matyja-Bednarczyk и соавт. (2014) (таблица 3). Известно, что системное воспаление и применение ГКС являются основными патогенетическими механизмами развития дислипидемии при СКВ (Bruce I. N. et al., 2005).

Таблица 3 — Влияние дислипидемии на клиническое течение СКВ с АФС

Показатель	Наличие дислипидемии		p
	С наличием дислипидемии (n = 9)	Без дислипидемии (n = 40)	
SELENA SLEDAI, Me [25%; 75%]	10 [4; 14]	4 [2; 8]	0,04
SLICC/ACR DI, Me [25%; 75%]	3 [3; 4]	2 [1; 2]	0,045
Индекс GAPSS, Me [25%; 75%]	8 [4; 17]	9 [4; 13]	> 0,05
Акушерские осложнения, n (%)	4 (44)	19 (47)	> 0,05
Артериальные тромбозы, n (%)	5 (55)	8 (20)	0,03
ОИМ, n (%)	1 (11)	1 (2,5)	> 0,05
ОНМК, n (%)	4 (44)	4 (10)	0,03
Венозные тромбозы, n (%)	7 (78)	26 (65)	> 0,05

Примечание: n (англ., number) — количество, Me (англ., median) — медиана.

Таким образом, в процессе исследования было установлено, что у больных СКВ с АФС наличие АГ и СД ассоциируется с более частым формированием ХБП и самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности, а дислипидемии — с увеличением частоты развития артериальных тромбозов у этих пациентов.

При сравнении клинического течения СКВ с АФС и СКВ без АФС было установлено, что у больных основной группы, по сравнению с пациентами группы сравнения, отмечалось более значимое снижение СКФ (81 [72; 89] и 94 [77; 100] мл/мин/1,73м^2, p = 0,004) и чаще развивалась ХБП С3а-С3б стадии (у 8 (16%) и 3 (4%) больных, p = 0,03), а также определялись более высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (59 [42; 78] и 40 [38; 45] сек., p = 0,04), АФА, индекса GAPSS (9 [4; 13] и 0,5 [0; 4] баллов, p < 0,001). Индекс органного повреждения SLICC/ACR DI оказался также достоверно выше у пациентов с СКВ и АФС, по сравнению с его показателями у больных СКВ без АФС (2 [1; 3] и 1 [0; 2] баллов, p = 0,04), вероятно, за счет развития тромботических осложнений.

Более низкие показатели СКФ, которые зафиксированы у пациентов с СКВ и АФС в сравнении с их значениями у больных СКВ без АФС, предположительно, обусловлены формированием АФА-ассоциированной нефропатии, которая может усугублять течение люпус-нефрита у этих пациентов. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых продемонстрировано значимое снижение фильтрационной способности почек у больных СКВ с АФС (Gerhardsson J. et al., 2015; Parodis I. et al., 2016).

Установлено, что у пациентов основной группы чаще, чем в группе сравнения, регистрировались рецидивирующие тромбозы (43 и 7%, p < 0,001), венозные тромбозы (68 и 14%, p < 0,001), в том числе тромбозы глубоких вен нижних конечностей (54 и 10%, p < 0,001) и ТЭЛА (19 и 5%, p = 0,03), а также артериальные тромбозы (25 и 10%, p = 0,01), в том числе ОНМК (17 и 6%, p = 0,03), а также невынашивание беременности (23 и 2%, p < 0,001), что совпадает с данными исследования A. Kapitany и соавт. (2009).

С учетом поставленных задач проводилась оценка риска развития тромботических и акушерских осложнений у больных СКВ с АФС в зависимости от спектра выявляемых АФА. Удалось установить, что у больных СКВ с АФС, по сравнению с пациентами с СКВ без АФС, в сыворотке крови регистрировался достоверно более высокий уровень АФА, не заявленных в классификационных критериях, таких как aAV IgG, аФС-ПТ, аФК IgG/M, аФС IgG/M, аФИ IgG и аПТ IgG, что свидетельствует об их патогенетической значимости в формировании АФС при СКВ.

В исследовании были подтверждены данные ранее проведенных исследований о высокой диагностической специфичности, но низкой чувствительности АФА, не заявленных в классификационных критериях АФС, для диагностики АФС (Amoroso A. et al., 2003; Castanon A. et al., 2018). Однако сочетанное выявление аФИ и аФК у больных СКВ увеличивало относительный риск развития тромботических осложнений в 8,4 раза (OR = 8,4, 95% ДИ 1,1–72,3) (рисунок 2).

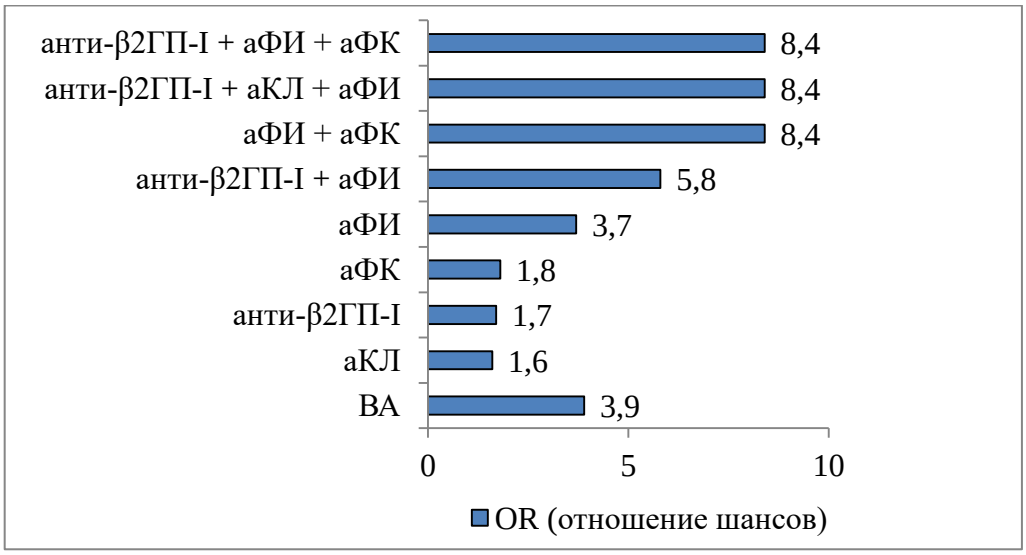

Рисунок 2 — Относительный риск развития тромботических осложнений у больных СКВ в зависимости от спектра АФА

При оценке риска развития АФС у больных СКВ в зависимости от спектра АФА было установлено, что изолированное выявление аФК повышало риск развития акушерских осложнений в 3,0 раза (OR = 4,4, 95% ДИ 1,3–15,6) (рисунок 3), в том числе самопроизвольных абортов на поздних сроках беременности в 4,4 раза (OR = 4,4, 95% ДИ 1,3–15,6). Следовательно, обнаружение аФК и аФИ может служить дополнительным иммунологическим маркером для диагностики АФС у пациентов с СКВ.

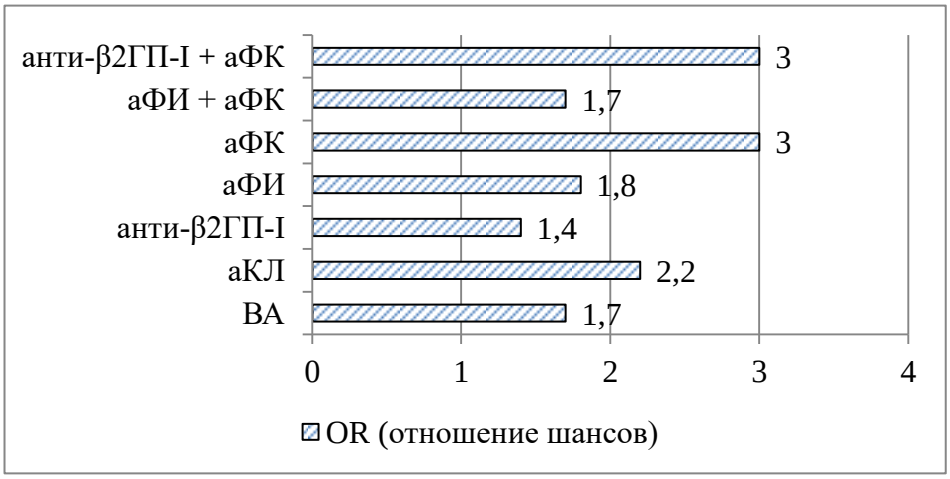

Рисунок 3 — Относительный риск развития акушерских осложнений у больных СКВ в зависимости от спектра АФА

При сравнительном анализе спектра аллелей HLA-DRB1 при СКВ с АФС и СКВ без АФС установлена связь аллели HLA-DRB1*03 с риском развития СКВ (OR = 2,8, 95% ДИ 1,9–4,2), что совпадает с результатами ранее проведенных исследований (Bettencourt A. et al., 2015; Castaño-Rodríguez N. et al., 2008). Впервые установлено, что определение аллельных генов HLA-DRB1*07 и *11 в крови у больных СКВ может являться фактором риска развития АФС

у этих пациентов (OR = 2,6, 95% ДИ 1,1–6,0 и OR = 2,4, 95% ДИ 1,1–5,5 соответственно) (рисунок 4). В дальнейшем была установлена корреляционная связь аллельного гена HLA-DRB1*07 с формированием венозных тромбозов (r = 0,32, p < 0,001), а аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*16 — с невынашиванием беременности (r = 0,24, p = 0,01 и r = 0,21, p = 0,03 соответственно).

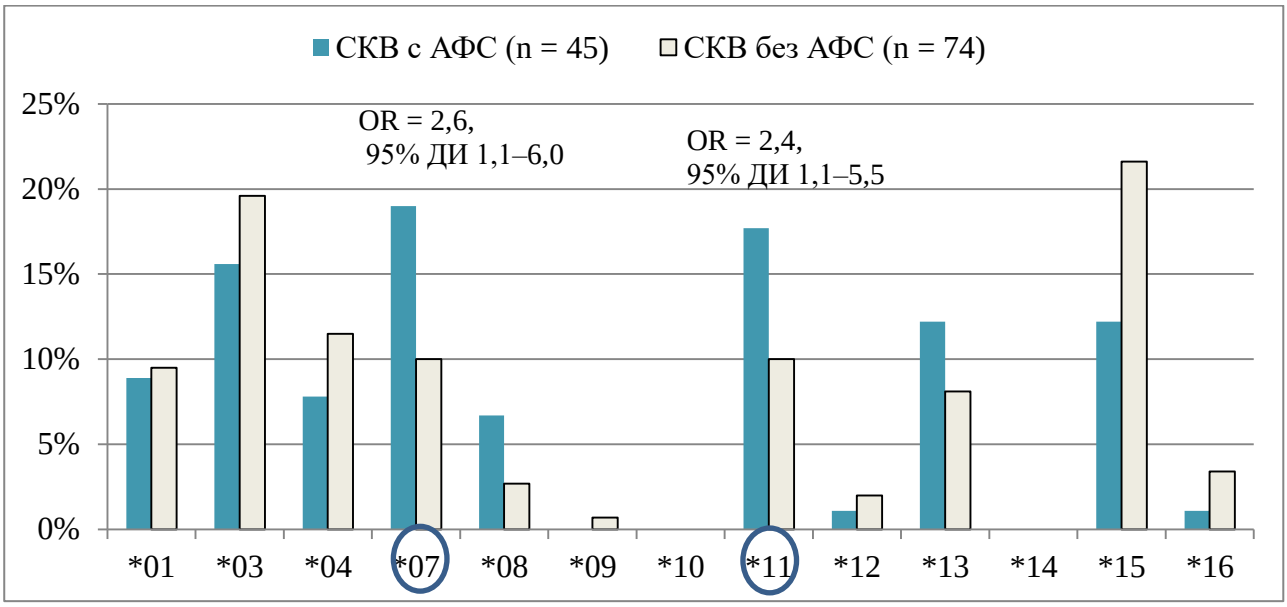

Рисунок 4 — Спектр и частота выявления аллелей HLA-DRB1 у пациентов с СКВ и АФС и СКВ без АФС

Анализ характера клинических проявлений СКВ в зависимости от спектра аллелей HLA-DRB1 позволил установить, что формирование вторичного синдрома Шегрена ассоциировано с HLA-DRB1*03 (r = 0,33, p = 0,04), синдрома Рейно с HLA-DRB1*08 (r = 0,21, p = 0,04), а развитие серозитов и аутоиммунной тромбоцитопении — с HLA-DRB1*01 (r = 0,33, p = 0,001 и r = 0,26, p = 0,01 соответственно).

В дальнейшем было установлено, что у больных СКВ с АФС высокая клинико-иммунологическая активность болезни по шкале SELENA SLEDAI (10 [8; 16] баллов) и частое развитие артериальных тромбозов, в частности ОНМК (r = 0,20, p = 0,03 и r = 0,24, p = 0,01 соответственно), ассоциировалось с определением у них аллели HLA-DRB1*08. Следовательно, выявление данной аллели у больных СКВ может служить предиктором неблагоприятного характера течения заболевания.

Напротив, аллель HLA-DRB1*15 регистрировалась существенно реже у больных СКВ с АФС, чем у обследованных с СКВ без АФС (12 и 22%, OR = 0,4, 95% ДИ 0,2–0,9), что может свидетельствовать о протективном эффекте данного генетического маркера в развитии АФС у этих пациентов.

В процессе исследования подтверждено наличие взаимосвязи HLA-DRB1*04 с синтезом аКЛ и анти-β2-ГП-I при СКВ с АФС (Galeazzi M. et al., 2000; Lundström E. et al., 2013), а также впервые выявлена связь данного аллеля с синтезом аФК (r = 0,23, p = 0,01). Можно полагать,

что при СКВ с АФС происходит нарушение процесса позитивной селекции Т-регуляторных лимфоцитов в отношении некоторых аллелей HLA, что может объяснить наличие взаимосвязей спектра аутоантител и аллельных генов главного комплекса гистосовместимости при этой патологии.

В исследовании была проведена оценка влияния РТМ на клиническое течение СКВ с АФС. Были выделены две подгруппы больных СКВ (подгруппа больных СКВ с АФС и СКВ без АФС (10 и 12 пациентов соответственно)), сравнимые по клинико-иммунологической активности до инициации терапии РТМ. В обеих подгруппах после двух инфузий РТМ в дозе 1000 мг через 6 месяцев было продемонстрировано достоверное снижение клинико-иммунологической активности по шкале SELENA SLEDAI, уровня АНФ, анти-дсДНК и дозы преднизолона, однако только в подгруппе больных СКВ с АФС было обнаружено значимое повышение уровня С3- и С4-компонентов комплемента через 6 месяцев терапии РТМ. Этот факт подтверждает патогенетическую роль АФА в активации системы комплемента при этой патологии. Было отмечено, что у пациентов с СКВ и АФС через 6 месяцев после введения РТМ достоверно снизился уровень ВА, аКЛ и анти-β2-ГП-I. Полученные данные дают основание полагать, что назначение РТМ ведет к снижению продукции АФА при СКВ с АФС.

Определено, что применение РТМ у больных СКВ с носительством аллельных генов HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*15 достоверно чаще приводит к снижению клинико-иммунологической активности заболевания по шкале SELENA SLEDAI ≤ 4 баллов (рисунок 5), суточной дозы преднизолона < 10 мг/сут, титра АНФ, уровня анти-дсДНК, аКЛ и анти-β2-ГП-I, чем у носителей других локусов HLA-DRB1.

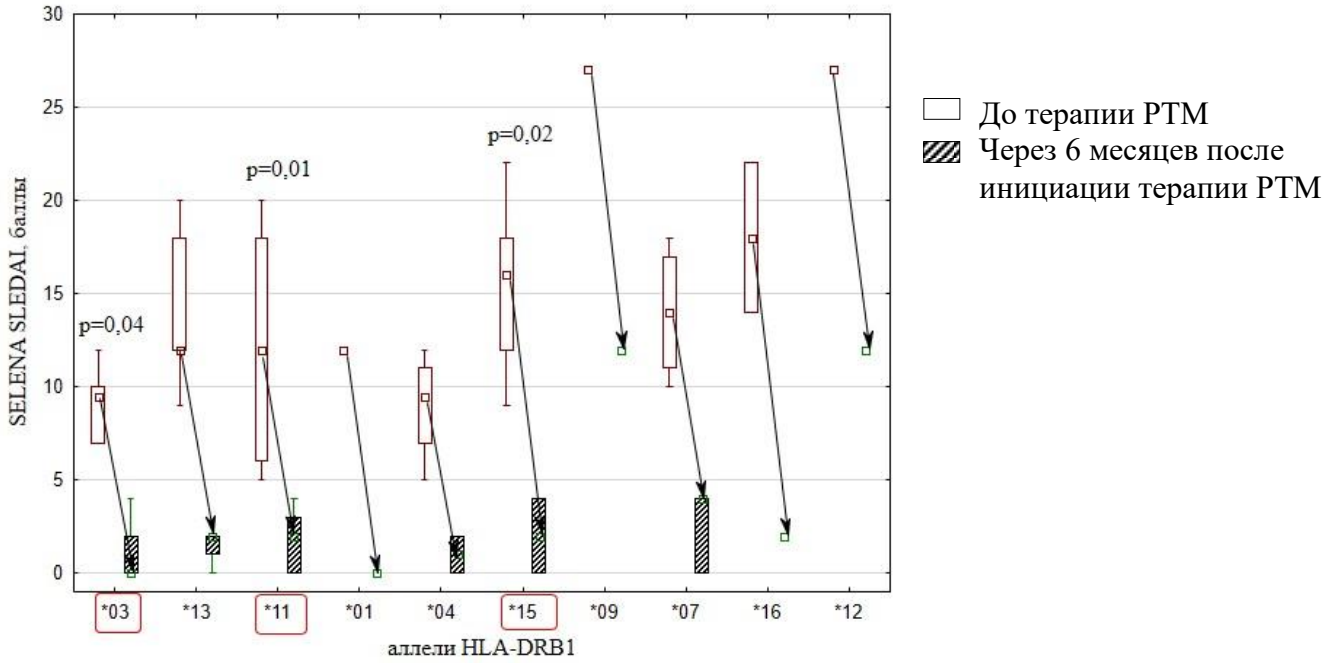

Рисунок 5 — Показатели клинико-иммунологической активности по шкале SELENA SLEDAI у больных СКВ исходно и через 6 месяцев после инициации терапии РТМ в зависимости от спектра аллельных генов HLA-DRB1 (n = 22)

Полученные результаты исследования позволили установить генетические маркеры удовлетворительного ответа на введение РТМ у обследованных с СКВ, что в дальнейшем может позволить персонифицировать терапию у этой когорты пациентов.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены особенности клинического течения СКВ с АФС и характер осложнений при этой патологии в зависимости от коморбидных состояний, определены клинико-иммунологические взаимосвязи при СКВ с АФС, свидетельствующие о том, что выявление аФК и аФИ в сыворотке крови у больных СКВ ассоциируется с увеличением риска развития акушерских и тромботических осложнений, что обосновывает их включение в дополнительные иммунологические критерии диагностики АФС. Впервые выделены генетические маркеры удовлетворительного ответа на терапию РТМ у больных СКВ и АФС. Полученные данные позволят оптимизировать диагностику и тактику ведения больных СКВ с коморбидной патологией и АФС.

ВЫВОДЫ

1. У больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом наиболее значимыми коморбидными состояниями являются артериальная гипертензия (35%), дислипидемия (18%) и сахарный диабет (10%). Наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета ассоциируются с более частым формированием хронической болезни почек и самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности, а дислипидемии — с увеличением частоты развития артериальных тромбозов у этих пациентов.
2. При системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом, в отличие от системной красной волчанки без антифосфолипидного синдрома, определяется более высокий индекс органного повреждения SLICC/ACR DI и индекс коморбидности Чарлсона, отмечается частое формирование хронической болезни почек, артериальных и/или венозных тромбозов и развитие самопроизвольных абортов на поздних сроках беременности, а также выявляются различия в спектре аллельных генов локуса HLA-DRB1: *07/*11 и *15 соответственно.
3. Развитие артериальных тромбозов с формированием острого нарушения мозгового кровообращения у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом имеет прямую корреляционную связь с выявлением аллельного гена HLA-DRB1*08, а развитие тромбозов глубоких вен конечностей и невынашивания беременности ассоциируются с HLA-DRB1*07 и *11/ *16 соответственно.
4. Сочетанное обнаружение антител к фосфатидилинозитолу и к фосфатидной кислоте у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом увеличивает относительный риск развития тромботических осложнений в 8,4 раза (OR=8,4, 95% ДИ 1,1–72,3), а изолированное обнаружение антител к фосфатидной кислоте повышает риск развития самопроизвольных абортов на поздних сроках беременности в 4,4 раза (OR=4,4, 95% ДИ 1,3–15,6).
5. Применение ритуксимаба у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом и носительством аллельных генов HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*15 достоверно чаще приводит к снижению клинико-иммунологической активности заболевания по шкале SELENA SLEDAI ≤ 4 баллов, титра антинуклеарного фактора, уровня антител к двуспиральной ДНК, кардиолипину и β2-гликопротеину I, а, следовательно, и суточной дозы преднизолона < 10 мг/сут, чем у носителей других локусов HLA-DRB1, что свидетельствует о значимости определения данных генетических маркеров в качестве предикторов удовлетворительного ответа на иммуносупрессивную терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом рекомендуется строгий контроль за течением таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет, поскольку они увеличивают риски формирования хронической болезни почек, острого нарушения мозгового кровообращения и самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности.
2. В целях оценки рисков формирования тромботических осложнений у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом наряду с определением волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и к β2-гликопротеину I рекомендуется дополнительное определение антител к фосфатидной кислоте и к фосфатидилинозитолу методом иммуноферментного анализа, а также аллелей гена HLA-DRB1 в образцах сыворотки крови с помощью HLA-типирования методом полимеразной цепной реакции.
3. В комплексном лечении больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом, при индексе активности заболевания по шкале SELENA SLEDAI > 9 баллов, рецидивирующих тромботических осложнениях, несмотря на применение варфарина под контролем МНО (от 2,0 до 3,0) и комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом, а также при выявлении аллельных генов HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*15 следует использовать два введения ритуксимаба в дозе 1000 мг в/в капельно с перерывом в две недели с оценкой эффекта проводимой терапии через 6 месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Закономерности клинического течения СКВ с АФС, выявленные в ходе диссертационного исследования, позволяют использовать эти данные как в практической деятельности, так и в определении направлений дальнейших научных исследований, касающихся вопросов коморбидности, а также выявления прогностических маркеров по оценке рисков развития тромботических и акушерских осложнений при данной группе заболеваний. Перспективным является продолжение иммуногенетических исследований и уточнение специфичности АФА, не заявленных в классификационных критериях, для диагностики АФС при СКВ. Требуют дальнейшего изучения вопросы терапии АФС при СКВ, включая выбор антитромбоцитарного или антитромбинового препарата при этой патологии, применение ингибиторов кальциневрина, генно-инженерных биологических препаратов (блокаторов рецептора ИЛ-6 и фактора активации В-клеток BAFF), а также использование таргетных средств (блокаторов JAK-киназ) при этой патологии и разработка оптимальных методов подтверждения эффективности лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Клинико-иммунологические взаимосвязи при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, В. И. Мазуров [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 7–11.**
2. **Влияние иммуносупрессивной терапии на клинико-иммунологическую активность больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, В. И. Мазуров [и др.] // Фарматека. — 2017. — № S4. — С. 46–50.**
3. Взаимосвязь клинической активности системной красной волчанки с наличием антифосфолипидных антител / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, С. В. Лапин [и др.] // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2017»: сборник тезисов / под ред. акад. РАН В. И. Мазурова — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2017. — С. 36–38.
4. Роль антител к фосфатидил-протромбиновому комплексу и аннексину V в диагностике антифосфолипидного синдрома у больных системной красной волчанкой / И. Б. Беляева, Е. А. Белолипецкая, С. В. Лапин [и др.] // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2017»: сборник тезисов / под ред. акад. РАН В. И. Мазурова — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2017. — С. 38–39.
5. Клиническое значение определения аллельных генов локуса HLA-DRB1 у больных системной красной волчанкой / И. Б. Беляева, Е. А. Белолипецкая, С. В. Лапин [и др.] // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2017»: сборник тезисов / под ред. акад. РАН В. И. Мазурова — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2017. — С. 40–41.
6. Клиническое значение определения аллельных генов локуса HLA-DRB1 и антифосфолипидных антител при системной красной волчанке / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, В. И. Мазуров [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55, № 5. — Приложение № 2: Тезисы докладов II Междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» 11–13 октября Москва, 2017 г. — С. 8.
7. **Значение определения аллельных генов HLA-DRB1 и спектра антифосфолипидных антител для прогнозирования ответа на иммуносупрессивную терапию у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, В. И. Мазуров [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2018. — Т. 4, № 1. — С. 16–21.**
8. **Дифференциальная диагностика поражения легких у больной системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом: клиническое наблюдение / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, В. И. Мазуров [и др.] // Фарматека. — 2018. — № S2. — С. 62–67.**

9. Туберкулез легких у больной с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, М. С. Петрова, Е. А. Можаровская // XV Научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии» 19–20 апреля 2018 г.: сборник научных трудов. — М.: ООО «ИнфоМедФарм Диалог», 2018. — С.73–82.
10. Белолипецкая, Е. А. Клиническое значение определения генов локуса HLA-DRB1 у больных с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом / Е. А. Белолипецкая // 6-я научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике — 2018»: сборник тезисов / под ред. д. м. н. А. В. Силина. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018. — С. 9–11.
11. Клиническое значение определения аллельных генов локуса HLA-DRB1 у больных с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, В. И. Мазуров [и др.] // Всероссийский конгресс «Боткинские чтения — 2018»: сборник тезисов / под ред. акад. РАН В. И. Мазурова, доц. Е. А. Трофимова. — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. — С. 42–43.
12. Clinical significance of the detection of HLA-DRB1 alleles in patients with systemic lupus erythematosus / E. Belolipetskaia, I. Beliaeva, V. Mazurov [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2018. — Vol. 77, N Suppl. 2: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 Amsterdam, 12–16 June 2018, abstracts. — P. 1438.
13. Antibodies to phosphatidylserine-prothrombin complex and annexin V as risk factors for the development of thrombotic complications in patients with systemic lupus erythematosus / E. Belolipetskaia, I. Beliaeva, V. Mazurov [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2018. — Vol. 77, N Suppl. 2: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 Amsterdam, 12–16 June 2018, abstracts. — P. 392.
14. Системная красная волчанка с антифосфолипидным синдромом: клинико-иммунологические взаимосвязи, диагностика и лечение: учебное пособие / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, В. И. Мазуров, С. В. Лапин. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018. — 64 с.
15. Клинико-иммунологические особенности течения системной красной волчанки с антифосфолипидным синдромом у больных с артериальными тромбозами / Е. А. Белолипецкая, И. Б. Беляева, С. В. Лапин [и др.] / Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2018»: сборник тезисов / под ред. акад. РАН В. И. Мазурова, доц. Е. А. Трофимова. — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. — С. 25–27.
16. Profiling of non-criteria antiphospholipid antibodies in patients with SLE: differentiation of thrombotic SLE patients and risk of recurrence of thrombosis / O. Tkachenko, S. Lapin, A. Mazing [et al.] // Lupus. — 2020. — № 29. — P. 490–498.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	—	артериальная гипертензия
аКЛ	—	антитела к кардиолипину
анти-β2-ГП-I	—	антитела к β2-гликопротеину I
анти-дсДНК	—	антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте
АНФ	—	антинуклеарный фактор
аПТ	—	антитела к протромбину
АРР	—	Ассоциация ревматологов России
АФА	—	антитела к фосфолипидам
аФИ	—	антитела к фосфатидилинозитолу
аФК	—	антитела к фосфатидной кислоте
АФС	—	антифосфолипидный синдром
аФС	—	антитела к фосфатидилсерину
аФС-ПТ	—	антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу
АЧТВ	—	активированное частичное тромбопластиновое время
ВА	—	волчаночный антикоагулянт
ГИБТ	—	генно-инженерная биологическая терапия
ГКС	—	глюкокортикостероиды
МНО	—	международное нормализованное отношение
ОИМ	—	острый инфаркт миокарда
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
РТМ	—	ритуксимаб
СД	—	сахарный диабет
СКВ	—	системная красная волчанка
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
ТЭЛА	—	тромбоэмболия легочной артерии
ХБП	—	хроническая болезнь почек
aAV	—	антитела к аннексину V
ACR	—	American College of Rheumatology
DRVVT	—	Dilute Russel viper venom time
EULAR	—	The European League Against Rheumatism
GAPSS	—	Global Antiphospholipid Syndrome Score
HLA	—	Human Leukocyte Antigen
IgG	—	иммуноглобулины класса G
IgM	—	иммуноглобулины класса M
SELENA SLEDAI	—	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC/ACR DI	—	Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index

Белолипецкая Е.А. Клинико-иммунологические взаимосвязи при системной красной волчанке с коморбидными состояниями и антифосфолипидным синдромом : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.04 / Белолипецкая Елизавета Александровна. – СПб., 2020. – 23 с.