

Антитела к домену I β_2 -гликопротеина 1 у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой

Ф.А. Чельдиева^{1,2}, Т.М. Решетняк^{1,2}, М.В. Черкасова¹, С.И. Глухова¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — определить клиническую значимость IgG-антител к домену I β_2 -гликопротеина 1 (анти- β_2 -ГП1DI), не входящих в классификационные критерии, при антифосфолипидном синдроме (АФС) в сочетании с системной красной волчанкой (СКВ) и при первичном АФС (пАФС).

Материалы и методы. В основную группу были включены 187 пациентов, имевших пАФС, АФС в сочетании с СКВ либо СКВ без АФС: 52 пациента — с пАФС; 12 — с «вероятным» АФС; 59 — с СКВ+АФС; 64 — с СКВ без АФС. В группу сравнения вошли 49 пациентов с амбулаторного приема с направительным диагнозом АФС, который не был подтвержден. 100 относительно здоровых лиц составили группу контроля. Пациентам с пАФС, АФС+СКВ и СКВ без АФС проводилось определение IgG/IgM-антител к кардиолипину и IgG/IgM-антител к β_2 -гликопротеину 1 с использованием иммуноферментного анализа. У всех пациентов и в группе контроля определялось содержание IgG анти- β_2 -ГП1DI с помощью хемилюминесцентного анализа.

Результаты. IgG анти- β_2 -ГП1DI выявлялись у 37 (71%) из 52 пациентов с первичным пАФС, у 6 (50%) из 12 пациентов с вероятным АФС, у 42 (71%) из 59 пациентов с СКВ+АФС, у 17 (26%) из 64 пациентов с СКВ, у 1 (2%) пациента из группы сравнения и ни у одного — из группы контроля. При пАФС и СКВ+АФС IgG анти- β_2 -ГП1DI встречались статистически значимо чаще, чем при СКВ без АФС ($p=0,0002$ и $p=0,0001$ соответственно). Выявлена взаимосвязь анти- β_2 -ГП1DI с клиническими проявлениями АФС (тромбозами ($p=0,001$) и акушерской патологией ($p=0,04$)). Позитивные значения IgG анти- β_2 -ГП1DI статистически значимо чаще выявлялись у пациентов с артериальными тромбозами ($p=0,002$) и с акушерской патологией на поздних сроках гестации ($p=0,01$). Отмечается высокая специфичность анти- β_2 -ГП1DI для диагноза и клинических проявлений АФС несмотря на низкую чувствительность: специфичность для тромбозов составила 84%, для акушерской патологии — 94%, для диагноза АФС — 89%. Изолированная позитивность по IgG анти- β_2 -ГП1DI выявлялась редко (в 2% случаев) и не ассоциировалась с проявлениями АФС.

Заключение. Частота выявления IgG анти- β_2 -ГП1DI у пациентов с АФС была выше, чем при СКВ без АФС, в группе сравнения и в контроле. Позитивные значения IgG анти- β_2 -ГП1DI статистически значимо ассоциировались с тромботическими осложнениями и с акушерской патологией. Специфичность IgG анти- β_2 -ГП1DI для АФС и его клинических проявлений (тромбозов и акушерской патологии) была выше чувствительности и составляла 89%, 84% и 94% соответственно.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, антитела к домену I β_2 -гликопротеина 1, патология беременности, тромбозы

Для цитирования: Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Черкасова МВ, Глухова СИ, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Антитела к домену I β_2 -гликопротеина 1 у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):353–359.

ANTIBODIES TO DOMAIN I β_2 -GLYCOPROTEIN 1 IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Fariza A. Cheldieva^{1,2}, Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Mariya V. Cherkasova¹, Svetlana I. Glukhova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov¹

The study of antiphospholipid antibodies (aPL), not included in the Sydney diagnostic criteria, in antiphospholipid syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE) is poorly understood.

The aim of this study — to determine the clinical significance of IgG antibody testing for domain I β_2 -glycoprotein 1 (β_2 -GP1DI) — IgG anti- β_2 -GP1DI in patients with APS with and without SLE.

Materials and methods. The study included 187 patients with APS with or without SLE, 49 patients formed a comparison group, and 100 relatively healthy individuals formed a control group. IgG/IgM antibodies to cardiolipin and IgG/IgM anti- β_2 -GP1 were determined by enzyme immunoassay (ELISA) in patients with or without APS, and IgG anti- β_2 -GP1DI was determined by chemiluminescence assay in all patients and controls.

Results. IgG anti- β_2 -GP1DI was detected in 37 (71%) of 52 patients with primary APS (PAPS), in 6 (50%) of 12 patients with probable APS, in 42 (71%) of 59 patients with SLE+APS, in 17 (26%) of 64 patients with SLE, in 1 (2%) of comparison group and in none of control group. IgG anti- β_2 -GP1DI was significantly associated with PAPS and SLE+APS compared with patients with SLE ($p=0.0002$ and $p=0.0001$, respectively). The association of IgG anti- β_2 -GP1DI with clinical manifestations of APS (thrombosis ($\chi^2=9.69$; $p=0.001$) and obstetric pathology ($\chi^2=4.19$; $p=0.04$)) was detected. There was a significant association of IgG anti- β_2 -GP1DI with arterial thrombosis ($\chi^2=8.84$; $p=0.002$) and with late gestational obstetric pathology ($\chi^2=6.35$; $p=0.01$). High specificity of IgG anti- β_2 -GP1DI depending on the diagnosis and clinical manifestations of APS was noted despite low sensitivity: specificity for thrombosis was 84%, for obstetric pathology — 94%, for APS — 89%. Isolated IgG anti- β_2 -GP1DI positivity was reported in 2% of 50 aPL negative patients and was not associated with APS manifestations.

Conclusion. The frequency of IgG anti- β_2 -GP1DI detection was higher in patients with APS compared to patients with SLE, comparison group and control ($p<0.05$). Positive IgG anti- β_2 -GP1DI values were significantly associated with thrombotic complications and with obstetric pathology ($\chi^2=8.84$; $p=0.002$ and $\chi^2=6.35$; $p=0.01$). Specificity

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1
³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты:

Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
t_reshetnyak@yahoo.com
Contacts:
Tatyana Reshetnyak,
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 20.02.2022

Принята 23.05.2022

of IgG anti- β_2 -GPIIb/IIIa for APS and its clinical manifestations (thrombosis and obstetric pathology) was higher than sensitivity: 89%, 94%, and 84%, respectively.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, antibodies to domain I β_2 -glycoprotein 1, pregnancy morbidity, thrombosis

For citation: Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Glukhova SI, Lila AM, Nasonov EL. Antibodies to domain I β_2 -glycoprotein 1 in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):353–359 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-353-359

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, представленный рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными) и акушерской патологией (чаще – синдромом потери плода), связанный с синтезом антител, реагирующих с широким спектром фосфолипидов (ФЛ) и ФЛ-связывающих белков [1–4]. Для диагностики АФС разработаны классификационные критерии, включающие, наряду с клиническими проявлениями (тромбозы, акушерская патология), обнаружение антител к ФЛ (аФЛ), к которым относятся IgG/IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG/IgM-антитела к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА) [5, 6]. Определение перечисленных аФЛ имеет значение не только для подтверждения диагноза АФС, но и для оценки риска рецидивирования тромбозов [7–9]. Для улучшения лабораторной диагностики АФС и стратификации риска развития тромбозов активно изучаются так называемые «некритериальные» аФЛ, к которым в первую очередь относятся антитела к домену I β_2 -гликопротеина 1 (анти- β_2 -ГП1DI) [10–25]. β_2 -гликопротеин 1 (β_2 -ГП1), или аполипопротеин Н, являющийся

«кофактором» при определении аКЛ, состоит из 5 доменов [2_3 – 2_5]. Антитела, распознающие специфический эпитоп (G40-R43) домена I, ассоциируются с развитием АФС [11–13, 15, 16, 19, 22].

Целью исследования было изучение клинического значения IgG-антител к домену I β_2 -гликопротеина 1 при антифосфолипидном синдроме в сочетании с системной красной волчанкой и при первичном антифосфолипидном синдроме.

Материалы и методы

В основную группу включено 187 пациентов, имевших первичный АФС (пАФС), АФС в сочетании с системной красной волчанкой (СКВ) или СКВ без АФС: 52 пациента с пАФС; 12 – с «вероятным» АФС; 59 – с СКВ+АФС; 64 – с СКВ без АФС (табл. 1). Группу контроля составили 100 здоровых доноров. В группу сравнения вошли 49 пациентов с амбулаторного приёма с направительным диагнозом АФС, который не был подтвержден: у 7 из них был тромбоз без аФЛ; у 10 – ревматоидный артрит; у 15 – болезнь Бехчета; у 12 – системная склеродермия; у 2 – беременность;

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы

Параметры	пАФС (n=52)	Вероятный АФС (n=12)	СКВ+АФС (n=59)	СКВ (n=64)
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [32,5–43,0]	34,0 [29,5–44,5]	40,0 [33,0–47,0]	31,5 [24,0–40,5]*
Длительность заболевания (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,4 [3,1–13,5]	0,9 [0,3–2,1]**	15,0 [7,3–21,0]	4,0 [1,6–8,0]***
Пол: женщины/мужчины, n (%)	29 (56)/23 (44)	10 (83)/2 (17)	47 (80)/12 (20)	56 (87,5)/8 (12,5)
Тромбоз в анамнезе, n (%)	Артериальный	26 (50)	1 (8)	27 (46)
	Венозный	31 (60)	1 (8)	36 (61)
Акушерская патология****, n (%)	19 (95)/20	1 (50)/2	26 (84)/31	7 (44)/16
IgG аКЛ, n (%)	37 (71)	7 (58)	39 (66)	8 (12,5)
IgM аКЛ, n (%)	12 (23)	3 (25)	10 (17)	7 (11)
IgG анти- β_2 -ГП1, n (%)	36 (69)	7 (58)	44 (75)	9 (14)
IgM анти- β_2 -ГП1, n (%)	12 (23)	5 (42)	12 (20)	7 (11)
Волчаночный антикоагулянт*****, n (%)	7 (87,5)/8	8 (89)/9	10 (71)/14	5 (21)/24

Примечание: пАФС – первичный антифосфолипидный синдром; АФС – антифосфолипидный синдром; СКВ – системная красная волчанка; аКЛ – антитела к кардиолипину; анти- β_2 -ГП1 – антитела к β_2 -гликопротеину 1; * – $p=0,01$ по сравнению с СКВ+АФС; ** – $p=0,01$ по сравнению с пАФС и $p=0,000001$ по сравнению с СКВ+АФС; *** – $p=0,000001$ по сравнению с СКВ+АФС; **** – акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания (до косой черты – число и % женщин с акушерской патологией, после косой черты – число женщин, имевших беременность на фоне заболевания); ***** – исследование волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию (до косой черты – число и % пациентов, позитивных по ВА, после косой черты – число пациентов, которым проводилось определение ВА); позитивность по IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- β_2 -ГП1 приведена по данным иммуноферментного анализа

у 2 — полимиозит; у 1 — эндартериит Бюргера. Диагноз СКВ соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов 1997 г. [26], диагноз АФС — международным критериям [5]. При отсутствии признаков других заболеваний у больных, соответствующих критериям АФС, ставился диагноз пАФС. При стойкой позитивности по аФЛ и/или наличии внекритериальных проявлений заболевания (ливе-до, тромбоцитопения, микроангиопатия головного мозга и др.) при исключении других ревматических заболеваний и заболеваний, способствующих выработке аФЛ, диагностировался вероятный АФС.

Всем пациентам проводилось определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- β_2 -ГП1Д1 методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител производства «Orgentec Diagnostika GmbH» (Германия) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

IgG анти- β_2 -ГП1Д1 определяли методом хемилюминесцентного анализа (ХЛА) с помощью аппарата BIO-FLASH® (Biokit S.A., Испания). Для определения IgG анти- β_2 -ГП1Д1 использовался набор реагентов QUANTA Flash® (США). IgG анти- β_2 -ГП1Д1 измерялись в хемилюминесцентных единицах (CU, chemiluminescent units). Позитивными, согласно рекомендации фирмы-изготовителя реагентов, считались уровни >19 CU.

Исследование ВА проводилось на автоматическом коагулометре фирмы «Siemens Healthcare» (Германия) с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов. ВА определялся только у 55 пациентов (у оставшихся 132 пациентов определение ВА было невозможно в связи с терапией антикоагулянтами).

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовалась медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных — частота. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении двух групп, использовали критерий Манна — Уитни. Для оценки различий по частоте признаков использовали χ^2 (критерий Пирсона). Позитивная предсказательная ценность (ППЦ) рассчитывалась по формуле [27]:

$$\text{ППЦ} = \frac{\text{число истинно положительных результатов}}{\text{число истинно положительных результатов} + \text{число ложноположительных результатов}}.$$

Отрицательная предсказательная ценность (ОПЦ) рассчитывалась по формуле [27]:

$$\text{ОПЦ} = \frac{\text{число истинно отрицательных результатов}}{\text{число истинно отрицательных результатов} + \text{число ложноотрицательных результатов}}.$$

Отношение правдоподобия (ОП) для положительного результата теста рассчитывалось по формуле [28]:

$$\text{ОП} = \frac{\text{чувствительность}}{1 - \text{специфичность}}.$$

ОП, равное 1, означает, что вероятность положительного результата теста у больного такая же, как и вероятность положительного результата теста у здорового.

Использовался пакет статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corp., США), VassarStats (США).

Результаты

IgG анти- β_2 -ГП1Д1 выявлялись у 37 (71%) из 52 пациентов с пАФС; у 6 (50%) из 12 — с вероятным АФС; у 42 (71%) из 59 — с СКВ+АФС; у 17 (26%) из 64 с СКВ; у 1 (2%) из группы сравнения (пациент с высокой активностью ревматоидного артрита); ни у одного человека из группы контроля. У пациентов с первичным АФС и СКВ+АФС позитивные значения IgG анти- β_2 -ГП1Д1 выявлялись статистически значимо чаще, чем у пациентов с СКВ без АФС ($p=0,0002$ и $p=0,0001$ соответственно). Уровни IgG анти- β_2 -ГП1Д1 у пациентов с пАФС, вероятным АФС, СКВ+АФС, и СКВ были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,000001$, $p=0,03$, $p<0,000001$ и $p=0,02$ соответственно) (рис. 1). У пациентов с пАФС и СКВ+АФС уровни IgG анти- β_2 -ГП1Д1 были статистически значимо выше, чем при СКВ без АФС ($p=0,001$ и $p=0,000005$ соответственно) и в группе сравнения ($p<0,05$).

В зависимости от обнаружения IgG анти- β_2 -ГП1Д1 пациенты с АФС были разделены на две группы: первая включала пациентов с положительными, вторая —

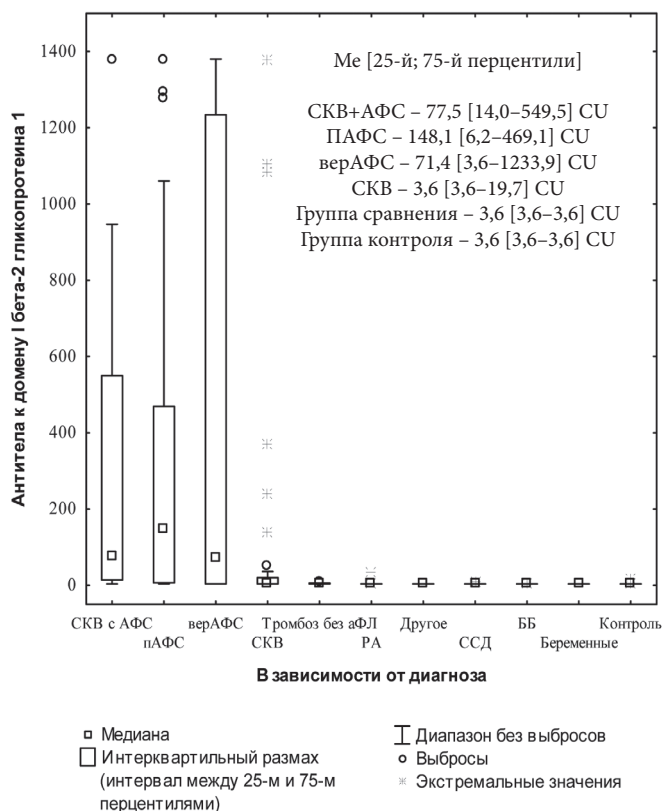


Рис. 1. Уровни IgG анти- β_2 -ГП1Д1: СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром; пАФС — первичный антифосфолипидный синдром; верАФС — вероятный антифосфолипидный синдром; аФЛ — антифосфолипидные антитела; РА — ревматоидный артрит; ССД — системная склеродермия; ББ — болезнь Бехчета; другое — 2 пациента с полимиозитом (у одного из которых был тромбоз) и 1 пациент с эндартериитом Бюргера

с отрицательными результатами определения IgG анти- β_2 -ГП1DI (табл. 2).

Таблица 2. Клинические признаки АФС в зависимости от результатов определения IgG анти- β_2 -ГП1DI

Клинические проявления		IgG анти- β_2 -ГП1DI (+), n (%) (n=102)	IgG анти- β_2 -ГП1DI (-), n (%) (n=85)	χ^2 ; p ОШ [95% ДИ]
Тромбоз	есть	72 (71)	41 (48)	9,69; 0,001
	нет	30 (29)	44 (52)	2,63 [1,42–4,76]
Артериальные тромбозы	есть	41 (40)	17 (20)	8,84; 0,002
	нет	61 (60)	68 (80)	2,70 [1,38–5,26]
Венозные тромбозы	есть	49 (48)	31 (36)	2,53; 0,11
	нет	53 (52)	54 (64)	1,61 [0,90–2,94]
Акушерская патология*	есть	32 (86); n=37	21 (66); n=32	4,19; 0,04
	нет	5 (14)	11 (34)	3,44 [1,02–11,11]

Примечание: анти- β_2 -ГП1DI – антитела к домену I β_2 -гликопротеина 1; n – число пациентов; χ^2 – критерий согласия Пирсона; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; * – акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания

Обнаружение IgG анти- β_2 -ГП1DI ассоциировалось с тромбозами и акушерской патологией; риск развития клинических проявлений АФС составил соответственно 2,63 и 3,44 (табл. 2). Прослеживается статистически значимая связь между обнаружением IgG анти- β_2 -ГП1DI и развитием артериальных тромбозов, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения ($p=0,003$), а также с развитием акушерской патологии ($p=0,04$), в первую очередь эклампсии/преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности на поздних сроках гестации ($p=0,01$).

В целом обнаружение IgG анти- β_2 -ГП1DI статистически значимо ассоциировалось с АФС ($p<0,0001$). Риск развития АФС у позитивных по IgG анти- β_2 -ГП1DI пациентов был в 5,88 раза выше, чем у пациентов с отрицательными результатами определения этих антител.

Чувствительность и специфичность IgG анти- β_2 -ГП1DI была оценена по ROC-кривым (рис. 2) в зависимости от наличия тромбозов, акушерской патологии и достоверного АФС. Площадь под ROC-кривой в зависимости от тромбозов составила 0,777 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,720–0,835), от акушерской

патологии – 0,814 (95% ДИ: 0,732–0,897), от диагноза АФС – 0,838 (95% ДИ: 0,787–0,889) ($p=0,0001$).

По данным ROC-кривых были рассчитаны чувствительность и специфичность, позитивная и отрицательная предсказательные ценности (ППЦ и ОПЦ) и отношение правдоподобия (ОП) для АФС и его клинических проявлений – тромбоза и акушерской патологии (табл. 3).

Таблица 3. Результаты ROC-анализа

Показатели	Тромбозы	Акушерская патология	Диагноз АФС
IgG анти- β_2 -ГП1DI	Чувствительность (%)	54	53
	Специфичность (%)	84	94
	ОП	3,705	12,5
	ППЦ (%)	70	86
	ОПЦ (%)	77	72

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром; анти- β_2 -ГП1DI – антитела к домену I β_2 -гликопротеина 1; ОП – отношение правдоподобия; ППЦ – позитивная предсказательная ценность; ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность

Обнаружение IgG анти- β_2 -ГП1DI для акушерской патологии имело более высокую специфичность, чем для тромбозов и достоверного диагноза АФС. Вероятность акушерской патологии у пациентов, позитивных по IgG анти- β_2 -ГП1DI, по ОП была выше в 12,5 раза, по ППЦ – на 86%, чем при их отсутствии (табл. 3). Риск тромбоза у позитивных по IgG анти- β_2 -ГП1DI пациентов был в 3,7 раза выше, чем при отсутствии этих антител. Вероятность АФС при наличии IgG анти- β_2 -ГП1DI была в 5,461 раза выше, чем при их отсутствии. Вероятность наличия АФС при позитивности по IgG анти- β_2 -ГП1DI составляет 71%, а вероятность отсутствия АФС при отрицательных результатах определения IgG анти- β_2 -ГП1DI – 87%.

У 50 (29%) из 187 пациентов основной группы аФЛ, входящие в критерии АФС, отсутствовали. Изолированная позитивность IgG анти- β_2 -ГП1DI у пациентов, не имеющих классических аФЛ, встречалась в 2% (у 1 пациента из 50) в ХЛА. У 1 больной СКВ с негативными результатами определения классических аФЛ в ХЛА уровень IgG анти- β_2 -ГП1DI составил 36,0 CU. У нее не отмечалось клинических проявлений АФС и регистрировалась панцитопения в рамках активности СКВ.

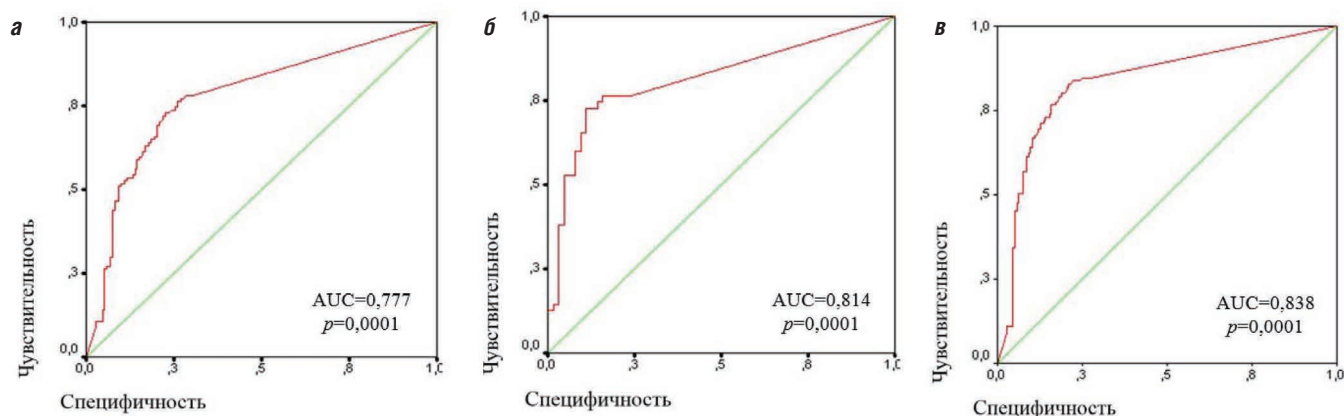


Рис. 2. ROC-кривые в зависимости от тромбозов (а), акушерской патологии (б), достоверного антифосфолипидного синдрома (в): AUC – площадь под кривой (area under curve)

Обсуждение

Анти- β_2 -ГП1 представляют собой гетерогенную популяцию аутоантител, реагирующую с самым β_2 -ГП1 или комплексом β_2 -ГП1 с анионными ФЛ [23, 29]. β_2 -ГП1 – высококонсервативный белок плазмы (содержит 326 аминокислот, составляющих 5 доменов (short consensus repeat) и в зависимости от характера связывания с анионными ФЛ образует циркулярную или линейную формы [25, 29, 30]. Домен 5 содержит несколько гидрофобных остатков и обладает высокой гибкостью, благодаря чему имеет способность взаимодействовать с анионными ФЛ, экспрессирующимися на плазматической мембране. Это приводит к высвобождению «скрытого» (cryptic) эпитопа в домене I, обладающего потенциальной «аутоантигенной» активностью [30, 31], поскольку аутоантитела, присутствующие в сыворотках пациентов с АФС, реагируют с этим эпитопом в большей степени, чем с антигенными детерминантами, присутствующими в других доменах β_2 -ГП1 [32–36]. По данным экспериментальных исследований, область, состоящая из глутамина 40-аргинина 43 (G40-R43) в домене I β_2 -ГП1 является критической с точки зрения индукции синтеза антител, вызывающих тромбообразование и акушерскую патологию [10]. Предполагается, что, поскольку β_2 -ГП1DI имеет высокую гомологию с внеклеточным участком Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), патогенный потенциал анти- β_2 -ГП1DI может быть обусловлен их способностью активировать сигнальный путь, включающий TLR4 и NF- κ B (nuclear factor kappa B) [37].

В настоящее время для определения анти- β_2 -ГП1DI используют ИФА и ХЛА [38, 39]. По нашим данным, при использовании ХЛА IgG анти- β_2 -ГП1DI выявлялись у 71% пациентов с первичным АФС, у 50% – с вероятным АФС и у 26% – с СКВ. В исследованиях других авторов IgG анти- β_2 -ГП1DI обнаружены у 31–48,6% пациентов с первичным и у 46% – с вероятным АФС [38, 40]. Еще в одном исследовании анти- β_2 -ГП1DI были выявлены у 69% пациентов с первичным и у 56% – с вероятным АФС. По данным систематического обзора, в 4 из 5 исследований была обнаружена статистически значимая ассоциация между обнаружением IgG анти- β_2 -ГП1DI и развитием тромбозов [16]. По данным метаанализа, частота обнаружения IgG анти- β_2 -ГП1DI у пациентов с АФС составляет 44,0% [41]. Материалы проспективного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с АФС увеличение концентрации IgG анти- β_2 -ГП1DI является независимым фактором риска тромбоза [42]. Данные, касающиеся связи между наличием IgG анти- β_2 -ГП1DI и развитием акушерской патологии, противоречивы. S. Zhang и соавт. [40], наблюдавшие 229 пациентов (35 – с первичным АФС; 51 – с вторичным АФС; 30 – с тромбозами, не связанными с АФС; 32 – с патологией беременности, не связанной с АФС; 42 – с СКВ; 39 – из группы контроля), связи между обнаружением IgG анти- β_2 -ГП1DI и акушерской патологией не наблюдали. В то же время, согласно материалам нашего исследования, акушерская патология в анамнезе у женщин, позитивных по IgG анти- β_2 -ГП1DI, выявлялась чаще,

чем при отсутствии этих антител ($p=0,04$). Связь между обнаружением IgG анти- β_2 -ГП1DI и акушерской патологией на поздних сроках гестации подтверждена в исследованиях других авторов [43]. Кроме того, по данным ретроспективного анализа результатов обследования 135 женщин с акушерской патологией со стойко позитивными средними или высокими уровнями IgG анти- β_2 -ГП1DI, без сопутствующих системных аутоиммунных заболеваний и как минимум с одной беременностью в анамнезе, обнаружение IgG анти- β_2 -ГП1DI было предиктором преэклампсии (отношение шансов – 2,4; 95% ДИ: 1,2–5,0; $p=0,017$) [18]. Выявленная нами ассоциация между обнаружением IgG анти- β_2 -ГП1DI и развитием акушерской патологии на поздних сроках гестации свидетельствует о целесообразности динамического исследования этих антител во второй половине гестации для своевременной профилактики осложнений.

Вопрос о чувствительности и специфичности IgG анти- β_2 -ГП1DI для диагностики АФС остается открытым. Высокие титры IgG анти- β_2 -ГП1DI часто обнаруживаются у пациентов с «тройной позитивностью» по аФЛ [11–15] и ассоциируются с тромбозом и акушерской патологией [16–18]. В то же время, по данным T. Liu и соавт. [44], IgG анти- β_2 -ГП1DI являются перспективным биомаркером для диагностики АФС с высокой специфичностью (97%) и умеренной чувствительностью (64%). Чувствительность и специфичность IgG анти- β_2 -ГП1DI, по нашим данным, для диагностики АФС составили 71% и 89% соответственно. При оценке клинических проявлений АФС специфичность была выше чувствительности: для тромбозов – 84% и 54%, для акушерской патологии – 94% и 53% соответственно. Предполагается также, что определение IgG анти- β_2 -ГП1DI может быть полезным тестом «второй линии» у пациентов с изолированным увеличением концентрации анти- β_2 -ГП1DI или «двойной позитивностью» по аФЛ для выявления «патогенной» популяции анти- β_2 -ГП1 [9, 45], поскольку изолированное увеличение концентрации этих антител не ассоциируется с развитием тромбозов [22]. Однако, по данным ряда авторов, обнаружение IgG анти- β_2 -ГП1DI не является независимым фактором риска АФС, по сравнению с аФЛ, входящими в критерии АФС [11, 12, 14, 19].

В целом результаты нашего исследования свидетельствуют о потенциальном значении определения IgG анти- β_2 -ГП1DI для выявления пациентов с АФС с высоким риском тромбоза и акушерской патологии.

Прозрачность исследования

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 122040400024-7. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-1509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X
- Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbayeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Tromboz, gemostaz i reologia*. 2020;(4):4-21 (In Russ)]. doi: 10.25555/THR.2020.4.0940
- Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):809-813. doi: 10.1111/jth.13976
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
- Vandeveld A, Devreese KMJ. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: Insights and hindrances. *J Clin Med*. 2022;11(8):2164. doi: 10.3390/jcm11082164
- Devreese KMJ, Zuily S, Meroni PL. Role of antiphospholipid antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100134. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100134
- de Laat B, Derksen RH, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta 2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood*. 2005;105(4):1540-1545. doi: 10.1182/blood-2004-09-3387
- Yin D, de Laat B, Devreese KMJ, Kelchtermans H. The clinical value of assays detecting antibodies against domain I of β_2 -glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1210-1218. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.011
- De Craemer AS, Musial J, Devreese KM. Role of anti-domain 1- β_2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1779-1787. doi: 10.1111/jth.13389
- Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A, Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to domain I of β_2 -glycoprotein I correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):782-787. doi: 10.1111/jth.12865
- Yin D, Chayoua W, Kelchtermans H, de Groot PG, Moore GW, Gris JC, et al. Detection of anti-domain I antibodies by chemiluminescence enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: A multicenter multiplatform study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):463-478. doi: 10.1111/jth.14682
- Nascimento IS, Radin M, Gândara APR, Sciascia S, de Andrade DCO. Global antiphospholipid syndrome score and anti- β_2 -glycoprotein I domain I for thrombotic risk stratification in antiphospholipid syndrome: A four-year prospective study. *Lupus*. 2020;29(7):676-685. doi: 10.1177/096120320916527
- Radin M, Cecchi I, Roccatello D, Meroni PL, Sciascia S. Prevalence and thrombotic risk assessment of anti- β_2 glycoprotein I domain I antibodies: A systematic review. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(5):466-474. doi: 10.1055/s-0037-1603936
- Zuily S, de Laat B, Guillemin F, Kelchtermans H, Magy-Bertrand N, Desmurs-Clavel H, et al. Anti-domain I β_2 -glycoprotein I antibodies and activated protein C resistance predict thrombosis in antiphospholipid syndrome: TAC(I)T study. *J Appl Lab Med*. 2020;5(6):1242-1252. doi: 10.1093/jalm/jfaa072
- Chighizola CB, Pregnolato F, Andreoli L, Bodio C, Cesana L, Comerio C, et al. Beyond thrombosis: Anti- β_2 GPI domain I antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2018;90:76-83. doi: 10.1016/j.jaut.2018.02.002
- Iwaniec T, Kaczor MP, Celińska-Löwenhoff M, Polański S, Musiał J. Clinical significance of anti-domain 1 β_2 -glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;153:90-94. doi: 10.1016/j.thromres.2017.02.019
- Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562-572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945
- Bradacova P, Slavik L, Ulehlova J, Skoumalova A, Ullrychova J, Prochazkova J, et al. Current promising biomarkers and methods in the diagnostics of antiphospholipid syndrome: A review. *Biomedicines*. 2021;9(2):166. doi: 10.3390/biomedicines9020166
- Jiang D, Lim W, Crowther M, Garcia D. A systematic review of the association between anti- β_2 glycoprotein I antibodies and APS manifestations. *Blood Adv*. 2021;5(20):3931-3936. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005205
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: Understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):330-339. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52
- Палькеева МЕ, Сидорова МВ, Кузнецова ТВ, Кобылянский АГ, Тищенко ВА, Насонов ЕЛ, и др. Синтез и исследование антигенных свойств пептидных фрагментов бета2-гликопротеина-1. *Биоорганическая химия*. 1996;9:678-685. [Pal'keeva ME, Sidorova MV, Kuznetsova TV, Kobylanskiy AG, Tishchenko VA, Nasonov EL, et al. Synthesis and antigenic properties of peptide fragments of β_2 -glycoprotein-I. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1996;9:678-685 (In Russ.)].
- McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev*. 2020;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Корнеев АА, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЭ. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Медицинский совет*. 2019;(20):45-51. [Korneev AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Medical Council*. 2019;(20):45-51 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51
- Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: МедиаСфера; 1998. [Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine. Moscow: MediaSfera; 1998 (In Russ.)].
- Weaver JC, Krilis SA, Giannakopoulos B. Oxidative post-translational modification of beta 2-glycoprotein I in the pathophysiology of the anti-phospholipid syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:98-103. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.048
- de Groot PG, Meijers JC. β_2 (I)-glycoprotein I: Evolution, structure and function. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1275-1284. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04327.x

31. de Laat B, Derksen RH, van Lummel M, Pennings MT, de Groot PG. Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood*. 2006;107(5):1916-1924. doi: 10.1182/blood-2005-05-1943
32. Iverson GM, Victoria EJ, Marquis DM. Anti-beta2 glycoprotein I (beta2GPI) autoantibodies recognize an epitope on the first domain of beta2GPI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(26):15542-15546. doi: 10.1073/pnas.95.26.15542
33. Mahler M, Norman GL, Meroni PL, Khamashta M. Autoantibodies to domain I of beta 2 glycoprotein I: A promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):313-317. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.006
34. Chighizola CB, Gerosa M, Meroni PL. New tests to detect antiphospholipid antibodies: Anti-domain I beta-2-glycoprotein-I antibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):402. doi: 10.1007/s11926-013-0402-7
35. Ioannou Y, Romay-Penabad Z, Pericleous C, Giles I, Papalardo E, Vargas G, et al. In vivo inhibition of antiphospholipid antibody-induced pathogenicity utilizing the antigenic target peptide domain I of beta2-glycoprotein I: Proof of concept. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):833-842. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03316.x
36. Pericleous C, Ruiz-Limón P, Romay-Penabad Z, Marín AC, Garza-García A, Murfitt L, et al. Proof-of-concept study demonstrating the pathogenicity of affinity-purified IgG antibodies directed to domain I of β 2-glycoprotein I in a mouse model of anti-phospholipid antibody-induced thrombosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):722-727. doi: 10.1093/rheumatology/keu360
37. Colasanti T, Alessandri C, Capozzi A, Sorice M, Delunardo F, Longo A, et al. Autoantibodies specific to a peptide of β 2-glycoprotein I cross-react with TLR4, inducing a proinflammatory phenotype in endothelial cells and monocytes. *Blood*. 2012;120(16):3360-3370. doi: 10.1182/blood-2011-09-378851
38. Mondejar R, González-Rodríguez C, Toyos-Sáenz de Miera FJ, Melguizo-Madrid E, Zohoury N, Mahler M, et al. Role of antiphospholipid score and anti- β 2-glycoprotein I domain I autoantibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta*. 2014;431:174-178. doi: 10.1016/j.cca.2014.01.047
39. Zhang S, Wu Z, Li P, Bai Y, Zhang F, Li Y. Evaluation of the clinical performance of a novel chemiluminescent immunoassay for detection of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e2059. doi: 10.1097/MD.0000000000002059
40. Zhang S, Wu Z, Chen S, Li J, Wen X, Li L, et al. Evaluation of the diagnostic potential of antibodies to beta2-glycoprotein I domain I in Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Sci Rep*. 2016;6:23839. doi: 10.1038/srep23839
41. Rodríguez-García V, Ioannou Y, Fernández-Nebro A, Isenberg DA, Giles IP. Examining the prevalence of non-criteria anti-phospholipid antibodies in patients with anti-phospholipid syndrome: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2042-2050. doi: 10.1093/rheumatology/kev226
42. Tonello M, Mattia E, Del Ross T, Favaro M, Calligaro A, Hoxha A, et al. Clinical value of anti-domain I- β 2Glycoprotein I antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study. *Clin Chim Acta*. 2018;485:74-78. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.037
43. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. Anti- β 2GPI domain I antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2020;185:142-149. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.029
44. Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):33. doi: 10.1186/s13075-020-2131-4
45. Pengo V. Additional laboratory tests to improve on the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1846-1848. doi: 10.1111/jth.14896

Чельдиева Ф.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>