

Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой

Ф.А. Чельдиева¹, Т.М. Решетняк¹, А.А. Шумилова¹, К.С. Нурбаева¹, М.В. Черкасова¹, А.М. Лиля^{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
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Введение. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS, Global Antiphospholipid Syndrome Score) — это инструмент, предложенный для количественной оценки риска клинических проявлений, связанных с антифосфолипидными антителами (аФЛ) и некоторыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — сравнить информативность определения высокого риска рецидива тромбозов и/или акушерской патологии с помощью индекса GAPSS в российской когорте пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) при использовании пороговых значений GAPSS ≥ 6 и ≥ 10 .

Материал и методы. В исследование были включены 115 пациентов. У 50 (44%) из них была СКВ, у 51 (44%) — СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС) и у 14 (12%) — СКВ с антифосфолипидными антителами.

Результаты. У 58 из 115 (50%) пациентов в анамнезе были тромбозы, в том числе у 14 (24%) — артериальные, у 29 (50%) — венозные, у 15 (26%) — сочетанные. Беременность на фоне заболевания отмечалась у 43 женщин, включенных в исследование, и у 29 (67%) из них была акушерская патология. У пациентов с тромбозами и акушерской патологией GAPSS составил в среднем $7,17 \pm 5,64$ балла, при отсутствии этих проявлений — $4,48 \pm 4,55$ балла ($p=0,0003$). Отмечена статистически значимая связь между GAPSS и тромбозами: при их наличии GAPSS составил в среднем $7,31 \pm 5,70$ балла, при отсутствии — $4,00 \pm 4,81$ балла ($p=0,001$). При артериальных тромбозах значения GAPSS были выше, чем при венозных (соответственно $10,42 \pm 5,30$ и $5,82 \pm 5,28$ балла; $p=0,01$).

Для выбора диапазона значений GAPSS, при котором можно говорить о высоком риске рецидива тромбозов и/или акушерской патологии, была проанализирована симптоматика заболевания у пациентов с GAPSS ≥ 6 и ≥ 10 . В обеих группах отмечалась статистически значимая связь GAPSS с клиническими проявлениями АФС.

Заключение. GAPSS ≥ 6 является показателем высокого риска рецидива сосудистых осложнений у больных СКВ.
Ключевые слова: активность заболевания, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, антифосфолипидные антитела, тромбоз, акушерская патология
Для цитирования: Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):546–553.

GLOBAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME SCORE (GAPSS) IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Fariza A. Cheldieva¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Anastasiia A. Shumilova¹, Kamila S. Nurbaeva¹, Mariya V. Cherkasova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

Introduction. The Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) is a tool proposed to quantify the risk of clinical manifestations associated with antiphospholipid antibodies (aPL) and certain cardiovascular risk factors.

Objective. To validate GAPSS in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus in Russia.

Material and methods. 115 patients with SLE were included in the study, including 51 (44%) patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with antiphospholipid syndrome (APS), 14 (12%) — SLE with aPL, and 50 (44%) — SLE.

Results. There was a history of thrombosis in 58 (50%) patients with 115, of them 14 (24%) had arterial thrombosis, 29 (50%) — venous, 15 (26%) — combined. Pregnancy against the background of the disease occurred in 43 women included in the study. Of them, 29 (67%) had obstetric pathology. Patients with thrombosis and obstetric pathology had a GAPSS score of 7.17 ± 5.64 , versus 4.48 ± 4.55 without these manifestations ($p=0.0003$). There was a significant association between GAPSS levels and thrombosis — patients with thrombosis had a GAPSS of 7.31 ± 5.70 , those without thrombosis — 4.00 ± 4.81 ($p=0.001$). GAPSS values were higher in arterial thrombosis compared to venous thrombosis (10.40 ± 5.30 versus 5.82 ± 5.28 ; $p=0.01$).

GAPSS levels ≥ 6 and ≥ 10 were analyzed to select GAPSS values at which a high risk of recurrent thrombosis and/or obstetric pathology could be indicated. All GAPSS levels had a significant association with clinical manifestations of APS. The quality of GAPSS by ROC analysis showed an area under the curve (AUC) for GAPSS of 0.697.

Conclusion. GAPSS can be used to assess the risk of recurrence or development of thrombosis and/or obstetric pathology in patients with SLE in the Russian Federation. The GAPSS ≥ 6 values should be used to stratify patients with SLE into high risk group for recurrence of vascular complications. Further prospective follow-up is needed to confirm the value of GAPSS.

Key words: disease activity, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, thrombosis, obstetric pathology

For citation: Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, Nasonov EL. Global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):546–553 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-546-553

Контакты: Чельдиева
Фарица Алановна,
fariza_cheldieva@mail.ru;
Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
t_reshetnyak@yahoo.com
Contacts:
Fariza Cheldieva,
fariza_cheldieva@mail.ru;
Tatiana Reshetnyak;
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 29.08.2022

Принята 13.09.2022

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – приобретенное тромбофилическое состояние, основными клиническими проявлениями которого являются тромбозы сосудов любой локализации и калибра и акушерская патология – рецидивирующий синдром потери плода [1]. Серологическими маркерами АФС считаются антифосфолипидные антитела (аФЛ), к которым, согласно международным классификационным критериям, относят IgG/IgM антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG/IgM антитела к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА) [2]. Долгосрочный прогноз для пациентов с АФС в значительной мере зависит от риска возникновения рецидивирующих тромбозов и наличия других клинических проявлений и лабораторных маркеров, включенных в число экстракритериальных проявлений заболевания [3–5]. К ним относят сетчатое ливедо (livedo reticularis), кожные язвы, тромбоцитопению, микроангиоэнцефалопатию, нефропатию (при исключении других заболеваний), патологию клапанного аппарата сердца (неинфекционный эндокардит Либмана – Сакса), антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/Пт), антитела к домену I β_2 -гликопротеина 1 (β_2 ГП1), IgA аФЛ, антитела к аннексину и др. [3, 6]. Один из этих признаков может быть в дебюте единственным проявлением, определяющим тактику лечения и последующий исход заболевания.

По мнению Е.Р. Grika и соавт. [7], по мере прогрессирования болезни распространенность начальных клинических признаков АФС увеличивалась, несмотря на терапию. В ряде работ показано, что тромботические проявления АФС являются основными предикторами необратимого повреждения органов и смерти у пациентов с СКВ [8]. Прогрессирование заболевания во многом зависит от профиля и уровня аФЛ. Несмотря на наличие лабораторных рекомендаций по исследованию аФЛ, сохраняются межлабораторные расхождения в оценке результатов их определения. Отсутствие стандартизации диагностических систем приводит к неоднородным результатам, в связи с чем до настоящего времени в полной мере не проведена стратификация различных аФЛ по их виду и уровням. Эту проблему можно решить путем разработки количественного метода оценки риска рецидива клинических проявлений АФС. На сегодняшний день не существует такого общепринятого показателя для АФС, несмотря на широкое использование разнообразных оценочных индексов при других ревматических заболеваниях.

В 2013 г. S. Sciascia и соавт. [9] разработали общий индекс АФС (GAPSS, Global Antiphospholipid Syndrome Score), в котором объединены профиль аФЛ и традиционные

факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. GAPSS позволяет оценить риск развития клинических проявлений у больных АФС с учетом экстракритериальных признаков заболевания, в частности аФС/Пт. GAPSS вычисляется для каждого пациента как сумма оценок различных факторов риска тромбоза и сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1). При GAPSS ≥ 10 риск тромбоза считается высоким, максимальное значение индекса – 20.

Таблица 1. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) [9]

Признаки	Оценка
IgG или IgM антитела к кардиолипину	5
IgG или IgM антитела к β_2 -гликопротеину 1	4
Волчаночный антикоагулянт	4
IgG или IgM антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1

Примечание: IgG – иммуноглобулин G; IgM – иммуноглобулин M.

Необходимость оценки с помощью GAPSS риска осложнений АФС была подтверждена в проспективных исследованиях на отдельной когорте больных СКВ [10] и в группе пациентов с первичным АФС [11]. Другие исследователи указали на необходимость применения GAPSS при АФС в качестве потенциального инструмента количественной оценки риска рецидива клинических проявлений АФС [12, 13].

Цель исследования

Сравнить информативность определения высокого риска рецидива тромбозов и/или акушерской патологии с помощью индекса GAPSS в российской когорте пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) при использовании пороговых значений GAPSS ≥ 6 и ≥ 10 .

Материал и методы

В исследование были включены 115 пациентов. У 50 (44%) из них была СКВ, у 51 (44%) – СКВ с АФС (СКВ+АФС) и у 14 (12%) – СКВ с аФЛ (СКВ+аФЛ) (табл. 2). Пациенты с СКВ без аФЛ имели меньшую продолжительность заболевания ($p < 0,0001$) и были моложе больных СКВ+АФС ($p = 0,003$). Длительность болезни и возраст в группе СКВ+аФЛ были меньше ($p = 0,0006$ и $p = 0,03$ соответственно), чем при СКВ+АФС. У пациентов с СКВ+АФС тромбозы встречались чаще, чем при СКВ без аФЛ ($p < 0,0001$). Статистически значимых различий по частоте акушерской патологии при СКВ+АФС и СКВ без аФЛ не было ($p = 0,07$).

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	СКВ с АФС (n=51)	СКВ с аФЛ (n=14)	СКВ без аФЛ (n=50)	Всего (n=115)	
Возраст (лет), Ме [25–75-й перцентили]	41,0 [34,0–47,0]	35,0 [20,0–37,0]*	30,5 [24,0–42,0]**	36,0 [27,0–45,0]	
Длительность заболевания (лет), Ме [25–75-й перцентили]	16,0 [8,0–20,0]	4,5 [2,0–7,0]***	4,0 [1,5–8,6]****	7,3 [2,5–17,0]	
Пол: женщины / мужчины, n (%)	40 (78) / 11 (22)	14 (100) / 0 (0)	42 (84) / 8 (16)	96 (83) / 19 (17)	
Тромбоз в анамнезе, n (%)	44 (86)*****	0 (0)	14 (27)	58 (50,4)	
Акушерская патология*****, n (%) / n	22 (79) / 28	0 (0) / 0	7 (47) / 15	29 (67) / 43	
аКЛ, n (%)	IgG	31 (61)	8 (57)	0 (0)	39 (34)
	IgM	8 (16)	6 (43)	0 (0)	14 (12)
	IgG+IgM	5 (10)	5 (36)	0 (0)	10 (9)
анти-β ₂ -ГП1, n (%)	IgG	36 (71)	9 (64)	0 (0)	45 (39)
	IgM	10 (20)	7 (50)	0 (0)	17 (15)
	IgG+IgM	9 (18)	6 (43)	0 (0)	15 (13)
аФс/Пт, n (%)	IgG	25 (49)	6 (43)	3 (6)	34 (30)
	IgM	14 (27)	9 (64)	2 (4)	25 (22)
	IgG+IgM	9 (18)	6 (43)	0 (0)	15 (13)
Волчаночный антикоагулянт*****, n (%)	8 (73) / 11	4 (44) / 9	0 (0) / 15	12 (34) / 35	
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (53)	4 (29)	14 (28)	45 (39)	
Гиперлипидемия, n (%)	12 (24)	1 (7)	11 (22)	24 (21)	
Терапия, n (%)	Антикоагулянты	41 (80)	2 (14)	16 (32)	59 (51)
	Низкие дозы аспирина	18 (35)	5 (36)	12 (24)	35 (30)
	Гидрохлорохин	46 (90)	10 (71)	46 (92)	102 (89)
	Глюкокортикоиды	42 (82)	8 (57)	47 (94)	97 (84)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; аФЛ – антифосфолипидные антитела; аКЛ – антитела к кардиолипину; IgG – иммуноглобулин G; IgM – иммуноглобулин M; анти-β₂-ГП1 – антитела к β₂-гликопротеину 1; аФс/Пт – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; * – p=0,03 по сравнению с СКВ+АФС; ** – p=0,003 по сравнению с СКВ+АФС; *** – p=0,0006 по сравнению с СКВ+АФС; **** – p<0,0001 по сравнению с СКВ+АФС; ***** – акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания; ***** – до косой черты указано число пациентов, позитивных по волчаночному антикоагулянту, после – общее количество пациентов, которым проводилось определение волчаночного антикоагулянта.

Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям международной организации сотрудничества клиник СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [14]. Диагноз АФС соответствовал международным классификационным критериям 2006 г. [2]. Для оценки активности СКВ использовался индекс активности системной красной волчанки (SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [15]. За отсутствие активности СКВ принималось значение 0 баллов, за низкую активность – 1–5 баллов, за среднюю – 6–10 баллов, за высокую – 11–19 баллов, за очень высокую – ≥20 баллов. Повреждение органов оценивалось по индексу повреждения (ИП) SLICC/ACR [16]. За отсутствие повреждений принималось значение 0 баллов, за низкий ИП – 1 балл, за средний – 2–4 балла, за высокий – более 4 баллов.

Медиана индекса SLEDAI составила 4,00 [2,00–11,00], а ИП SLICC – 0,00 [0,00–2,00]. При СКВ+АФС индекс SLEDAI был статистически значимо ниже (4,00 [2,00–8,00] и 6,50 [2,00–16,00] соответственно; p=0,004), а ИП – статистически значимо выше, чем при с СКВ без аФЛ (1,00 [0,00–3,00] и 0,0 [0,00–1,00] соответственно; p=0,005).

Все пациенты, включенные в исследование, обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Всем больным до включения в исследование и в процессе наблюдения проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Иммунологическое исследование включало определение антиядерного фактора (АНФ) на клеточной линии her-2, антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), С3-, С4-компонентов комплемента, антител к цитоплазматическому антигену SSA (Ro, анти Ro/SSA), к цитоплазматическому антигену SSB (La, анти La/SSB), к Sm-антигену, ВА, аКЛ, анти-β₂ГП1.

Определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти-β₂ГП1 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). IgG аКЛ определялись в фосфолипидсвязывающей активности IgG аКЛ на 1 мкг/мл в единицах GPL, а IgM аКЛ – в фосфолипид-связывающей активности IgM аКЛ на 1 мкг/мл в MPL. Уровень IgG/IgM анти-β₂ГП1 измеряли в Ед/мл. Позитивными считались значения >25,00 GPL для IgG аКЛ, >24,70 MPL – для IgM аКЛ, >15,30 Ед/мл – для IgG анти-β₂ГП1 и >17,00 – для IgM анти-β₂ГП1 [17].

Определение IgG/IgM анти-Фс/Пт проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA Serin-Prothrombin-GM. IgG/IgM аФс/Пт измерялись в Ед/мл. На основании средних значений IgG/IgM аФс/Пт в группе контроля были выделены уровни позитивности по формулам: среднее арифметическое (M) + 3

или 5 стандартных отклонений (SD): M+3SD и M+5SD. Была проведена оценка диагностической ценности выделенных уровней позитивности и уровней, предложенных производителями реагентов (>18,0 Ед/мл) [18, 19]. На основании проведенного анализа были приняты уровни позитивности: для IgG аФс/Пт >73,60 Ед/мл (M+5SD), для IgM аФс/Пт >18,00 Ме/мл.

Исследование ВА проводилось на автоматическом коагулометре фирмы Siemens Healthcare (Германия) с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов. ВА определялся у пациентов, не получавших антикоагулянты. Определение ВА проводилось у 35 из 115 пациентов, включенных в исследование. В связи с малым числом пациентов, которым определялся ВА, в нашем исследовании при вычислении GAPSS этот показатель, который оценивается в 4 балла, не использовался.

Артериальная гипертензия диагностировалась при повышении систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. и/или диастолического АД >90 мм рт. ст. по результатам как минимум двух измерений или при использовании пероральных антигипертензивных препаратов.

Уровень общего холестерина в сыворотке крови определялся стандартным энзимным методом и интерпретировался в соответствии со значениями, полученными на момент включения пациентов в исследование. Гиперлипидемия регистрировалась при повышении уровня общего холестерина и триглицеридов выше референсных значений (для общего холестерина – 3,90–6,20 ммоль/л, для триглицеридов – 0,00–2,30 ммоль/л).

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (M), стан-

дартное отклонение (δ), медиана, 25 и 75-й процентиля; 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 анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования использовали χ^2 (критерий Пирсона). Для определения чувствительности и специфичности GAPSS применялся ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC, area under the curve) оценивалась в диапазоне 0–1: <0,60 – низкая; 0,61–0,80 – умеренная; $\geq 0,81$ – высокая диагностическая точность [18, 19]. ROC-кривые строились в пакете программы SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corp., США). Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corp., США), VassarStats.

Результаты

У 58 из 115 (50%) пациентов в анамнезе выявлены тромбозы, в том числе у 14 (24%) – артериальные, у 29 (50%) – венозные, у 15 (26%) – сочетанные. Беременность на фоне заболевания была у 43 женщин, включенных в исследование. У 29 (67%) из них отмечалась акушерская патология (см. табл. 2). У пациентов с тромбозами и акушерской патологией GAPSS был статистически значимо выше, чем при отсутствии таких нарушений ($p = 0,001$; табл. 3).

У пациентов с акушерской патологией и без неё индекс GAPSS статистически значимо не различался (табл. 3).

Таблица 3. Оценка GAPSS у пациентов с системной красной волчанкой и клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома (тромбозами и/или акушерской патологией)

Пациенты с СКВ	GAPSS	
	M±SD	Разброс
<i>При основных клинических проявлениях АФС</i>		
С тромбозами и/или акушерской патологией (n=68)	7,17±5,64*	0,00–16,00
Без тромбозов и/или акушерской патологии (n=47)	4,48±4,55	0,00–13,00
<i>При тромбозах</i>		
С тромбозами (n=58)	7,31±5,70**	0,00–16,00
Без тромбозов (n=57)	4,00±4,81	0,00–13,00
Только с артериальными тромбозами (n=14)	10,42±5,30***	0,00–16,00
Только с венозными тромбозами (n=29)	5,82±5,28	0,00–13,00
С сочетанными тромбозами (n=15)	7,26±6,00	0,00–16,00
Пациенты с одним тромботическим событием (n=22)	6,00±5,60	0,00–16,00
Пациенты с рецидивами тромбозов (2 и более) (n=36)	7,94±5,76	0,00–16,00
<i>При акушерской патологии</i>		
С акушерской патологией (n=29)	6,68±5,69	0,00–16,00
– возникшей до 10-й недели гестации (n=22)	6,63±5,66	0,00–16,00
– возникшей после 10-й недели гестации (n=17)	8,00±5,90	0,00–16,00
С преэклампсией/эклампсией или фетоплацентарной недостаточностью (n=12)	7,25±5,83	0,00–13,00
Без акушерской патологии (n=14)	5,50±5,93	0,00–13,00

Примечание: GAPSS – общий индекс антифосфолипидного синдрома (Global Antiphospholipid Syndrome Score); СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; частота акушерской патологии определялась у женщин, имевших беременность на фоне заболевания (n=43); * – $p = 0,0003$ по сравнению с пациентами с СКВ без тромбозов и/или акушерской патологии; ** – $p = 0,001$ по сравнению с пациентами без тромбозов; *** – $p = 0,01$ по сравнению с только венозными тромбозами.

Для стратификации пациентов на группы низкого и высокого риска рецидива сосудистых осложнений использовалось пороговое значение GAPSS ≥ 10 , предложенное при разработке данного индекса S. Sciascia и соавт. [9], и GAPSS ≥ 6 (10 минус 4, так как результат определения ВА при вычислении GAPSS не использовался) (табл. 4). При обоих пороговых значениях отмечалась статистически значимая взаимосвязь GAPSS с клиническими проявлениями АФС.

Таблица 4. Взаимосвязь GAPSS с тромбозами и акушерской патологией при пороговых значениях ≥ 6 и ≥ 10 , n (%)

GAPSS	Тромбоз и/или акушерская патология		p ОШ [25–75-й процентиля]
	Есть (n=68)	Нет (n=47)	
≥ 6	35 (51)	10 (21)	0,001
< 6	33 (49)	37 (79)	4,00 [1,69–10,00]
≥ 10	32 (47)	8 (17)	0,001
< 10	36 (53)	39 (83)	4,30 [1,78–11,11]

Примечание: GAPSS – общий индекс антифосфолипидного синдрома (Global Antiphospholipid Syndrome Score); ОШ – отношение шансов

По данным ROC-анализа, AUC для GAPSS составила 0,697 (табл. 5). Наглядно ROC-кривые представлены на рисунке 1.

По результатам ROC-анализа отмечено, что пороговые значения GAPSS ≥ 6 и ≥ 10 имели умеренную диагностическую точность (табл. 5).

Таблица 5. Некоторые параметры GAPSS и предложенные пороговые значения по данным ROC-анализа

Переменные	AUC	p	ДИ		Se	Sp	ППЦ	ОПЦ
			25%	75%				
GAPSS	0,697	0,0001	0,601	0,793	–	–	–	–
GAPSS ≥ 6	0,651	0,006	0,550	0,752	51	78	77	52
GAPSS ≥ 10	0,650	0,006	0,550	0,751	47	82	80	51

Примечание: AUC – площадь под кривой (area under curve); ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность (sensitivity); Sp – специфичность (specificity); ППЦ – положительная предсказательная ценность; ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность; GAPSS – общий индекс антифосфолипидного синдрома (Global Antiphospholipid Syndrome Score).

Обсуждение

АФС является гетерогенным заболеванием с широкой вариабельностью клинического течения и лабораторного профиля. Сложность всех проводимых исследований, связанных с аФЛ, заключается в колебании уровней этих антител с течением времени от высокопозитивных до низких. У некоторых пациентов после верификации АФС результат определения аФЛ может стать негативным [2]. Кроме того, при выявлении АФС пациентам назначаются антикоагулянты, которые препятствуют развитию тромбозов и акушерской патологии, и оценка влияния аФЛ также затруднена в связи с терапией. Судить о воздействии аФЛ мы можем только при поздней диагностике заболевания, когда у пациента в анамнезе (до назначения антикоагулянтов) отмечаются рецидивирующие тромбозы или рецидивирующий синдром потери плода. Однако не всегда антикоагулянтная терапия предохраняет от сосудистых осложнений. Во многом это зависит от подбора антикоагулянтов, приверженности пациента лечению,

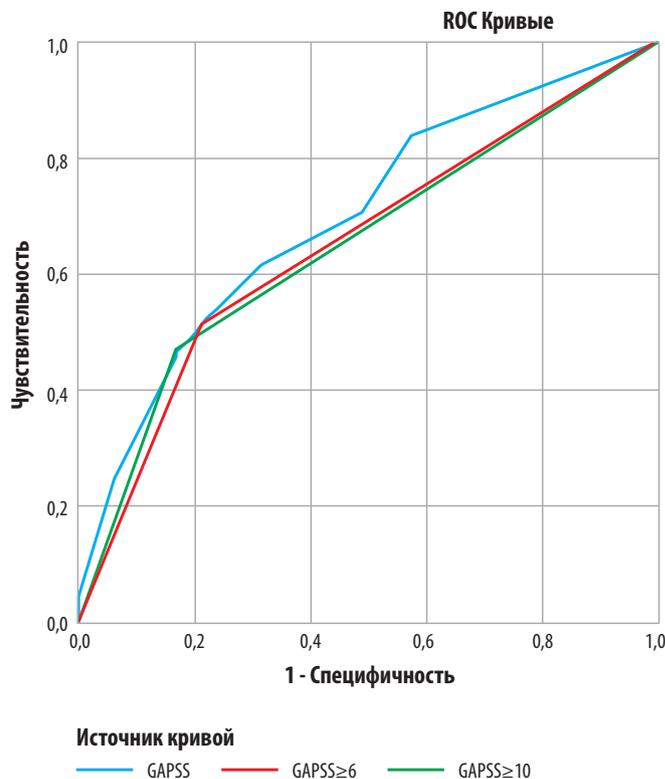


Рис. 1. ROC-кривые для GAPSS в зависимости от тромбозов и/или акушерской патологии при пороговых значениях ≥ 6 и ≥ 10

а также от развития осложнений, вызванных антикоагулянтной терапией. Оценка риска рецидива или развития клинических проявлений АФС во многом позволяет определить успех дальнейшей терапии. Поэтому необходимо иметь инструмент, позволяющий стратифицировать пациентов на группы высокого и низкого риска развития тромбозов и/или акушерской патологии.

В ряде клинических исследований была доказана клиническая значимость разработанного S. Sciascia и соавт. индекса GAPSS [10–13, 20, 21]. Соответствующие результаты были получены в многофакторном регрессионном анализе. Авторы для разработки GAPSS значимость факторов риска, выявленных с помощью многофакторного анализа, выразили в баллах пропорционально величине соответствующего коэффициента β -регрессии (округленной до ближайшего целого числа) с помощью его линейного преобразования. Коэффициент каждой переменной был разделен на 0,54 (наименьшее значение β , соответствующее в их когорте артериальной гипертензии)

и округлен до ближайшего целого числа. Использованная формула была представлена следующим образом: точка GAPSS = $\lceil \beta x / \beta_{\min} \rceil$, где βx – коэффициент β -регрессии для учитываемой переменной x , а β_{\min} – наименьшее значение β среди значимых переменных после многофакторного анализа. Например, в их когорте оценка GAPSS для гиперлипидемии равна 3, так как $GAPSS = \lceil \text{гиперлипидемия/артериальная гипертензия} \rceil = \lceil 1,73/0,54 \rceil = \lceil 3,20 \rceil = 3$, округлено до ближайшего целого числа.

В нашем исследовании использовалась неполная версия данного индекса, так как определение ВА у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, нецелесообразно из-за ложноположительного результата теста. Также нецелесообразно использовать анамнестические данные, так как уровни аФЛ могут меняться, а оценка риска рецидива клинических проявлений должна проводиться на момент обследования больного. Временная отмена антикоагулянтов для исследования ВА сопряжена с рисками тромбоза. В некоторых странах используются нейтрализаторы гепарина и DOAC-Stop® (Direct Oral Anticoagulants-Stop), при применении которых возможно исследование ВА на фоне антикоагулянтной терапии и подсчет GAPSS с ВА. В нашей лаборатории нейтрализаторы гепарина и DOAC-Stop® не используются.

Мы оценили GAPSS у 115 пациентов с СКВ, не включая в число исходных параметров ВА. Ограничения, связанные с возможностью определения аФЛ, коснулись также исследований M. Radin и соавт. [20] и N. Fernandez Mosteirín и соавт. [21]. Поскольку аФс/Пт не входят в классификационные критерии АФС и их определение не является рутинным тестом в большинстве клинических лабораторий, авторы использовали GAPSS, исключив аФс/Пт (упрощенная, или скорректированная, версия GAPSS – adjusted GAPSS, aGAPSS). По результатам обеих работ было отмечено, что, несмотря на исключение аФс/Пт, GAPSS представляет собой валидный и простой инструмент для стратификации риска развития тромбозов у пациентов с АФС и/или другими аутоиммунными заболеваниями в повседневной клинической практике.

Примечательно, что GAPSS, помимо профиля аФЛ, учитывает и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, что согласуется с теорией «двойного удара» (англ. two-hit hypothesis) в патогенезе АФС. Согласно этой теории, аФЛ (первый удар) создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами (второй удар), усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ. В качестве дополнительных медиаторов в GAPSS выступают традиционные сердечно-сосудистые факторы риска. В работе M. Radin и соавт. [20] не выявлено независимой взаимосвязи между позитивностью по аФЛ и сердечно-сосудистыми факторами риска, а при определении GAPSS оба фактора вносят вклад в развитие клинических проявлений АФС. A. Varinotti и соавт. [22] оценили кардиоваскулярный риск у больных СКВ с АФС и без него, сравнив между собой GAPSS (без аФс/Пт – aGAPSS) и калькулятор по оценке риска инфаркта и инсульта (Cardiovascular Risk – QRISK3). Авторы исследовали 142 пациента с СКВ в возрасте от 25 до 85 лет. У 34 (23,9%) из них была СКВ с АФС и у 108 (76,1%) – СКВ без АФС. При рассмотрении всей когорты у пациентов с цереброваскулярными/коронарными событиями отмечались более высокие значения aGAPSS, чем

при отсутствии таких нарушений ($10,10 \pm 6,20$ и $5,80 \pm 6,10$ соответственно; $p=0,007$), но по QRISK3 существенных различий между ними не выявлено. Более того, наблюдалась значимая связь между возникновением этих событий и высоким риском по aGAPSS: $p=0,03$ для $aGAPSS \geq 8$; $p=0,01$ для $aGAPSS \geq 9$; $p=0,008$ для $aGAPSS \geq 10$. Сфокусировавшись на профиле аФЛ, независимо от диагноза, авторы обнаружили статистически значимые различия aGAPSS только между позитивными и негативными по аФЛ пациентами ($9,60 \pm 6,30$ и $4,10 \pm 5,10$ соответственно; $p < 0,001$). По результатам работы A. Varinotti и соавт. [23] был сделан вывод о том, что, хотя QRISK3 позволяет более точно, чем традиционный показатель, прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СКВ, aGAPSS представляется наиболее ценным инструментом для этой цели.

GAPSS оценивался ретроспективно у 143 больных СКВ с беременностями в анамнезе [23]. Пациентки с 3 или более последовательными ранними выкидышами (на сроках < 10 недель), с гибелью плода на сроках > 10 недель, преждевременными родами (< 34 недель), преэклампсией (< 34 недель), мертворождением и инфарктом плаценты имели значительно более высокие значения GAPSS по сравнению с пациентками, не имевшими осложненной беременности. Отношение шансов (ОШ) наличия какого-либо заболевания во время беременности при значении GAPSS=8 составило 20 по сравнению с теми, у кого GAPSS=1 ($p < 0,001$). S. Del Barrio-Longarela и соавт. [24] пришли к выводу, что aGAPSS не является ценным инструментом для выявления пациенток с риском акушерских осложнений. Авторы включили в исследование 137 женщин с аФЛ и беременностью в анамнезе, из которых 65 соответствовали классификационным критериям АФС. У 61 женщины были акушерские проявления, связанные с АФС, и 11 были бессимптомными носителями аФЛ. Риск у пациенток расценивался как низкий при $aGAPSS < 6$ ($n=73$), как средний – при $6 \leq aGAPSS \leq 11$ ($n=40$), как высокий – при $aGAPSS \geq 12$ ($n=24$). Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия в данной популяции встречались нечасто ($< 10\%$), поэтому оценка aGAPSS в основном определялась профилем аФЛ. При рассмотрении пациенток в соответствии с aGAPSS (высокий, средний и низкий риск) не было обнаружено существенных различий по частоте потери беременности (29, 25 и 22% соответственно) или ее неблагоприятного исхода (33, 47 и 33% соответственно).

При анализе взаимосвязи тромбозов по локализации нами было отмечено, что более высокие значения GAPSS ассоциируются с артериальными тромбозами, что вполне можно объяснить профилем аФЛ. Вероятность развития артериальных тромбозов выше при тройной позитивности по аФЛ, что отражает величина GAPSS.

Мы не выявили связи более высоких значений GAPSS с рецидивами тромбозов и/или акушерской патологией, что, вероятнее всего, обусловлено проводимой терапией, препятствующей развитию повторных эпизодов тромбозов. Кроме того, имеются пациенты, у которых на момент тромбозов и/или акушерской патологии были высокие уровни аФЛ и тройная позитивность, а на момент включения в исследование уровни аФЛ ниже и/или отмечается одиночная позитивность по аФЛ, что существенно снижает GAPSS. Кроме того, у пациентов с СКВ+АФС не стоит забывать о проводимой терапии СКВ, поскольку иммуносупрессанты оказывают влияние на уровни аФЛ.

По мнению N. Fernandez Mosteirín и соавт. [21] и K. Oku и соавт. [12], пороговые значения GAPSS могут отличаться в зависимости от когорты от предложенных S. Sciascia и соавт. [9]. В более поздней работе S. Sciascia и соавт. [11] показали, что у пациентов с ПАФС высокий риск рецидива тромбозов отмечается при GAPSS \geq 11. M. Radin и соавт. [20] в качестве порогового значения предложили использовать 10 баллов, несмотря на отсутствие определения аФС/Пт. L. García и соавт. [25] оценивали результаты использования аGAPSS в многоцентровой когорте больных СКВ в Аргентине. В исследование были включены 296 пациентов с СКВ. У 121 (41%) из них наблюдались тромбозы и/или акушерская патология. Лучшим показателем для определения риска тромбоза и/или осложнений беременности, согласно полученным результатам, был GAPSS \geq 4. Авторы провели многомерный логистический регрессионный анализ, результаты которого согласовались с этим выводом: аКЛ явились независимым фактором риска тромботических событий (ОШ=2,1 (95%-й доверительный интервал: 1,16–3,90); $p=0,015$).

Принимая во внимание эти данные и отсутствие ВА при вычислении GAPSS, мы проанализировали пороговые уровни GAPSS \geq 6 и \geq 10. Эти значения индекса имели умеренную диагностическую точность. Согласно рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [26], к профилю аФЛ высокого риска относят: положительный результат теста на ВА (определяется в соответствии с требованиями Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза), или двойную

позитивность по аФЛ (любая комбинация двух из трех аФЛ, включая ВА, аКЛ или анти- β_2 -2ГП1), или тройную позитивность по аФЛ (позитивность по всем 3 видам аФЛ или наличие устойчиво высоких уровней аФЛ). Исходя из этих рекомендаций, а также учитывая полученные нами результаты, без определения ВА представляется более целесообразным использование 6 баллов в качестве порогового значения для выявления пациентов с низким и высоким риском рецидива сосудистых осложнений.

Заключение

Значения GAPSS \geq 6 следует использовать для включения пациентов с СКВ в группу высокого риска рецидива сосудистых осложнений. Необходимы дальнейшие проспективные наблюдения для подтверждения ценности GAPSS.

Прозрачность исследования

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003. Исследование ретроспективное, одобрено комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 25 от 19.12.2019).

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.)].
- 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
- Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):117–120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006
- Alarcon-Segovia D, Pe'rez-Ruiz A, Villa AR. Long-term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2000;15(2):157–161. doi: 10.1006/jaut.2000.0402
- Amigo MC. Prognosis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(3):661–669. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70227-1
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома и его некритерияльные проявления. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(4):4–12. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome and its non-criterial manifestations. *Tromboz, gemostaz i reologia*. 2021;(4):4–12 (In Russ.)].
- Griks EP, Ziakas PD, Zintzaras E, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 2012;39(3):516–523. doi: 10.3899/jrheum.110800
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):77–82. doi: 10.1001/archinte.164.1.77
- Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397–1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
- Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: Validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1915–1920. doi: 10.1002/acr.22388
- Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):134–138. doi: 10.1093/rheumatology/keu307
- Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus*. 2015;24(7):774–775. doi: 10.1177/0961203314561284
- Zuo Y, Li C, Karp DR, Li Z. Clinical and epidemiological correlates of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a large cohort of chinese APS patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10):2183.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–2686. doi: 10.1002/art.34473

15. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630–640. doi: 10.1002/art.1780350606
16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363–369. doi: 10.1002/art.1780390303
17. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ, Ключкина НГ, Решетняк ДВ, Насонов ЕЛ. Антитела к β2-гликопротеину 1 и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. *Клиническая медицина.* 2003;81(9):25–31. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, Klykvina NG, Reshetnyak DV, Nasonov EL. Antibodies to beta2-glycoprotein and antibodies to cardiolipin in antiphospholipid syndrome: Analysis of sensitivity and specificity. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2003;81(9): 25–31 (In Russ.)].
18. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. Moscow: MediaSfera; 2002 (In Russ.)].
19. Морозов СП. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Препринт № ЦДТ-2019-1. *Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики.* М.; 2019; 23. [Morozov SP. Clinical trials of software based on intelligent technologies (radiation diagnostics). Preprint No. CDT-2019-1. *Best Practices in Radiation and Instrumental Diagnostics.* Moscow; 2019; 23 (In Russ.)].
20. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarate A, et al.; APS ACTION. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):464–468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.009
21. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, Calvo Villas JM, Velilla Marco J. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus.* 2017;26(12):1328–1332. doi: 10.1177/0961203317703493
22. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Arbrile M, Rubini E, et al. Assessing the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus: QRISK and GAPSS scores head-to-head. *Int J Cardiol.* 2022;363:185–189. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.040
23. Schreiber K, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Roccatello D, Jacobsen S, et al. The global antiphospholipid syndrome score in women with systemic lupus erythematosus and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1071–1076. doi: 10.55563/clinexprheumatol/c96ief
24. Del Barrio-Longarela S, Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Merino A, Riancho-Zarrabeitia L, Comins-Boo A, et al. Does adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) predict the obstetric outcome in antiphospholipid antibody carriers? A single-center study. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(2):297–310. doi: 10.1007/s12016-021-08915-9
25. Garcia L, Velloso MS, Martire MV, Savy F, Arizpe F, Garcia N, et al. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in systemic lupus erythematosus patients in Argentina. *Lupus.* 2020;29(14):1866–1872. doi: 10.1177/0961203320960814
26. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213

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

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

Шумилова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Нурбаева К.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

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

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

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