

Тромботический антифосфолипидный синдром: рецидивы тромбозов

Т.М. Решетняк^{1,2}, Ф.А. Чельдиева¹, С.И. Глухова¹, К.С. Нурбаева¹, Н.В. Середавкина¹, 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

³ФГАОУ 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

Контакты:

Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
treshetnyak@yahoo.com

Тромботический антифосфолипидный синдром (АФС) — это состояние, поражающее молодых людей, у которых тромбозомболическое событие возникает в присутствии циркулирующих антифосфолипидных антител (аФЛ).

Цель исследования — оценить частоту рецидивов тромбозов и факторы их риска при антифосфолипидном синдроме.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 98 пациентов с АФС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2014 по 2023 г. Среди них было 66 (67%) женщин и 32 (33%) мужчины. Системная красная волчанка (СКВ) диагностирована у 48 (49%) из 98 больных АФС. Определялись IgG/IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ), β 2-гликопротеину 1 (а β 2ГП1), IgG-антитела к домену 1 β 2-гликопротеина 1 (а β 2ГП1-D1), IgG/IgM-антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ) и другие факторы риска тромбоза. Для определения уровня аФЛ использовался иммуноферментный (ИФА) и хемолуминесцентный (ХЛА) анализ.

Результаты. Рецидивы тромбозов были зарегистрированы у 62 (63%) из 98 больных. У 24 (38,7%) из 62 пациентов с рецидивирующими тромбозами основной причиной рецидивов была терапия прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), длительность приема которых колебалась от 6 до 24 месяцев. Отсутствие постоянной антикоагулянтной терапии у 20 (32,5%) больных было следующим по частоте фактором риска рецидивов. У 17 (27,4%) пациентов рецидивы тромбозов регистрировались на фоне приема варфарина. Рецидивы тромбозов у 10 (41,7%) из 24 пациентов, получающих ПОАК, были артериальной локализации (повторные нарушения мозгового кровообращения). Уровень позитивности по аФЛ не имел значения, но все они имели тройную позитивность по IgG аФЛ, у 5 в дебюте заболевания до назначения антикоагулянтов выявлялся волчаночный антикоагулянт (ВА). По данным ИФА наибольшее значение в отношении рецидива тромбоза имели IgG аФС/ПТ: 45 (72,6%) из 62 пациентов с рецидивами тромбозов были позитивны по IgG аФС/ПТ против 19 (52,8%) из 36 без рецидива тромбоза. При использовании ХЛА аФЛ выявлялись чаще, чем с помощью ИФА; тем не менее, в последних классификационных критериях рекомендовано определение аФЛ методом ИФА. Тройная позитивность по IgG аКЛ, IgG а β 2ГП1, IgG а β 2ГП1-D1 по данным ХЛА также оставалась фактором риска рецидива тромбоза, и риск рецидива возрастал более чем в 3 раза. Ожирение повышало риск рецидива тромбоза в 5 раз по сравнению с теми, у кого его не было ($p=0,01$).

Выводы. Рецидивирующий тромбоз при АФС в значительной степени связан с позитивностью по IgG аКЛ, IgG а β 2ГП1, IgG а β 2ГП1-D1, IgG аФС/ПТ. Риск рецидива тромбоза значительно возрастал при тройной позитивности по IgG аФЛ в любой их комбинации. Наличие IgG аФЛ любых типов, выявленных как при использовании ИФА, так и с помощью ХЛА, влияло на частоту рецидива тромбоза при АФС. Ожирение было значимым фактором риска повторного тромбоза.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, рецидивы тромбозов, системная красная волчанка, антитела к кардиолипину, антитела к бета-2-гликопротеину 1, антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин

Для цитирования: Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Глухова СИ, Нурбаева КС, Середавкина НВ, Черкасова МВ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Тромботический антифосфолипидный синдром: рецидивы тромбозов. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):408–417.

THROMBOTIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: RECURRENT THROMBOSES

Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Fariza A. Cheldieva¹, Svetlana I. Glukhova¹, Kamila S. Nurbaeva¹, Nataliya V. Seredavkina¹, Mariya V. Cherkasova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

Thrombotic antiphospholipid syndrome (APS) is a condition affecting young people in whom a thromboembolic event occurs in the presence of circulating antiphospholipid antibodies (aPL).

The aim of this study was the evaluation of the incidence of recurrent thrombosis and its risk factors in antiphospholipid syndrome.

Material and methods. The retrospective study included 98 patients with aPL who were followed up at the institute from 2014 to 2023, of whom 66 (67%) were women and 32 (33%) were men. Of the 98 patients with aPL, 48 (49%) had a diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). Antiphospholipid antibodies (aPL), including antibodies to cardiolipin (IgG/IgM aCL), antibodies to β 2-glycoprotein 1 (IgG/IgM а β 2GP1), antibodies to β 2-glycoprotein IgG against domain 1 (IgG а β 2GP1-D1), antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex (IgG/IgM aPS/PT) and other thrombotic risk factors. aPL was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and chemoluminescence assay (CHLA).

Results. Thrombosis recurrence was reported in 62 (63%) of 98 patients, and 36 (35%) did not. The main cause of recurrent thrombosis was treatment with direct oral anticoagulants (DOACs). 24 (38.7%) of 62 patients with recurrent thrombosis were treated with DOACs, the duration of which ranged from 6 to 24 months. The next most common cause of recurrent thrombosis was the lack of continuous anticoagulant therapy in 20 (32.5%) of the patients. In 17 (27.4%) of the patients, the recurrence occurred while they were still taking warfarin. In 10 (41.7%) of the 24 patients, the recurrent thrombosis was arterial in origin. This was associated with recurrent cerebral circulation problems. The level of positivity did not matter, but all had triple IgG aPL positivity. 5 had lupus anticoagulant

Contacts:

Tatiana Reshetnyak,
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 27.04.2024

Принята 05.07.2024

(LA) at the onset of the disease before anticoagulant use. IgG aPS/PT was most important in association with recurring thrombosis in the ELISA: 45 (72.6%) of 62 patients with recurring thrombosis were positive for IgG aPS/PT, compared with 19 (52.8%) of 36 patients without recurring thrombosis. The detection of all aPL was more frequent in CHMA than in ELISA. However, the definition of aPL in ELISA is recommended according to the latest classification criteria. Triple IgG positivity for aCL of IgG aβ2GPI, IgG aβ2GPI-D1 and CHMA remained a risk factor for recurrent thrombosis and increased the risk of recurrence more than threefold. Obesity was a risk factor for recurrent thrombosis, with a 5-fold increased risk of recurrent thrombosis in obese compared to non-obese patients ($p=0.01$).

Conclusions. Recurrent thrombosis in APS is largely associated with IgG aCL, IgG aβ2GPI, IgG aβ2GPI-D1, IgG aPS/PT. Triple IgG aPL positivity in any combination significantly increased recurrent thrombosis risk. The presence of any type of aPL IgG in both ELISA and CHLA influenced the recurrence rate of thrombosis in APS. Obesity was a significant risk factor for recurrent thrombosis.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, recurrent thromboses, systemic lupus erythematosus, antibodies to cardiolipin, antibodies to β2-glycoprotein 1, antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex

For citation: Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Glukhova SI, Nurbaeva KS, Seredavkina NV, Cherkasova MV, Lila AM, Nasonov EL. Thrombotic antiphospholipid syndrome: Recurrent thromboses. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):408–417 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-408-417

Тромботический антифосфолипидный синдром (АФС) — это состояние, поражающее молодых людей, у которых тромбоэмболическое событие возникает в присутствии циркулирующих антифосфолипидных антител (аФЛ). Большинство публикаций по данной проблеме посвящены наиболее распространенной клинической картине синдрома — венозной тромбоэмболии [1–4]. Несмотря на соответствующее лечение антикоагулянтами, частота рецидивов тромботических осложнений при АФС достигает 7,5 на 100 пациенто-лет в первые 5 лет после первого тромботического события [5]. Артериальный тромбоз (АТ), реже выявляемый при АФС, изучен в меньшей степени. Эта локализация в основном наблюдается у молодых людей, и клинический спектр может варьировать от бессимптомных небольших ишемических поражений, наблюдаемых при визуализации головного мозга, до полномасштабного ишемического инсульта или инфаркта других органов [6].

Факторы, влияющие на течение и прогноз АФС, четко не определены, и после постановки диагноза АФС протоколы лечения обычно следуют общим рекомендациям, включающим антиагреганты и/или антикоагулянты [7]. Рецидивирующие события, связанные с АФС, распространены и их трудно предсказать [8, 9]. Для оценки риска тромбоза при АФС был разработан общий индекс АФС (GAPSS, Global Antiphospholipid Syndrome Score). Он определяется по результатам оценки 6 факторов, включая серопозитивность по антителам к кардиолипину (аКЛ), по антителам к β2-гликопротеину 1 (аβ2ГП1), по антителам к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ) и по волчаночному антикоагулянту (ВА), а также дислипидемию и гипертоническую болезнь [10]. GAPSS используется редко из-за отсутствия некоторых показателей, чаще аФС/ПТ, у части пациентов не исследуется в динамике ВА из-за антикоагулянтной терапии, и обычно GAPSS заме-

няется модифицированным GAPSS (aGAPSS, adjusted GAPSS) [11]. Нами был валидирован этот индекс при невозможности исследования ВА [12]. AGAPSS был подтвержден в нескольких когортах; тем не менее, он имеет некоторые ограничения, такие как упрощенная оценка аФЛ без определения изотипа или их уровней, а также отсутствие некритеиальных проявлений. Другие факторы риска, такие как наличие легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) или тройной позитивности по аФЛ, были связаны с рецидивом проявлений АФС [13, 14]. Следует отметить, что возникновение АТ долгое время считалось фактором риска агрессивного течения заболевания, и некоторые эксперты выступали за более интенсивную терапию в этих случаях.

Общая частота выявления аФЛ у пациентов с инсультом и инфарктом миокарда составила 13,5% и 11% соответственно [15]. Крупное проспективное исследование, включавшее 22 071 здорового мужчину, проводившееся в течение 60,2 мес., не выявило различий в уровнях IgG аКЛ между пациентами с ишемическим инсультом и контрольной группой [16]. При обследовании 1770 пациентов с ишемическим инсультом у 720 (41%) из них обнаружены аКЛ или ВА, но не было выявлено связи изотипа аКЛ или уровня ВА с повышенным риском тромбоокклюзионных осложнений в течение 2 лет [17]. Однако вышеупомянутое исследование имело серьезные методологические проблемы, поскольку определение аФЛ проводилось только один раз за период наблюдения. Данные литературы свидетельствуют о том, что частота аФЛ возрастает при старении. Действительно, крупное исследование показало, что у трети людей старше 80 лет были аФЛ, но не было обнаружено их связи с морфологически подтвержденными инфарктами головного мозга [18]. В то же время у людей молодого и среднего возраста, аФЛ увеличивают риск первого ишемического инсульта в два раза [19]. Напротив, большинство

перекрестных исследований показали значительную связь профиля аФЛ с церебральными событиями — как с транзиторными ишемическими атаками, так и с инсультами. При отсутствии других явных причин криптогенные инсульты у молодых людей должны указывать на необходимость определения аФЛ [20]. В ретроспективном исследовании женщин с АФС была обнаружена статистически значимая связь между невынашиванием беременности и церебральными проявлениями [21]. У некоторых из этих пациенток были обнаружены депрессия и слабоумие, что указывает на возможную связь АФС с когнитивными и психическими проблемами.

Цель исследования — оценить частоту рецидивов тромбоза и факторы их риска при антифосфолипидном синдроме.

Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 98 пациентов с АФС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2014 по 2023 г. В этой группе было 66 (67%) женщин и 32 (33%) мужчины (табл. 1). Системная красная волчанка (СКВ) диагностирована у 48 (49%) из 98 пациентов с АФС.

АФС диагностировался согласно критериям международной классификации 2006 г. [2]. Первичный АФС (ПАФС) был верифицирован у пациентов при отсутствии проявлений какого-либо другого заболевания и при наличии признаков определенного АФС. Пациентки, имевшие только акушерский АФС, не были включены в это исследование. Диагноз СКВ основывался на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1997 г. [22] и/или Международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [23].

Артериальная гипертензия определялась повышением систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. и/или диастолического АД >90 мм рт. ст. по крайней мере в двух случаях или приемом пероральных антигипертензивных препаратов.

Уровни общего холестерина в сыворотке крови определяли стандартными ферментативными методами и интерпретировали в соответствии со значениями, полученными на момент включения пациентов в исследование. Гиперлипидемию регистрировали, когда уровни общего холестерина и триглицеридов превышали контрольные значения (для общего холестерина контрольные значения составляли 3,90–6,20 ммоль/л).

Мутации V Лейдена (FVL, factor V Leiden) и протромбина G20210A (FII) были исследованы с помощью полимеразной цепной реакции.

Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан для каждого пациента на момент включения в исследование. ИМТ ≥ 30 кг/м² считался признаком ожирения.

Все пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, им проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, рекомендованное Ассоциацией ревматологов России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Лабораторное обследование включало общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Параметры	Пациенты с АФС (n=98)	
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	40,0 [33,0; 47,0]	
Пол: женщины/мужчины	66 (67)/32 (33)	
Длительность АФС (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [3,6; 16,0]	
Длительность СКВ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=48)	14,0 [4,8; 20,0]	
Тромбозы в анамнезе	артериальные	33 (34)
	венозные	44 (45)
	артериальные + венозные	21 (21)
Рецидив тромбозов	62 (63)	
Акушерская патология*, n (%) / n	36 (86) / 42	
IgG aКЛ	ИФА	70 (71)
	ХЛА	85 (87)
IgM aКЛ	ИФА	16 (16)
	ХЛА	33 (34)
IgG aβ2ГП1	ИФА	73 (74)
	ХЛА	81 (83) / 97
IgM aβ2ГП1	ИФА	20 (20)
	ХЛА	33 (34)
Волчаночный антикоагулянт, n (%) / n**	20 (71,4) / 28	
IgG aФС/ПТ (ИФА)	64 (65)	
IgM aФС/ПТ (ИФА)	32 (33)	
IgA aКЛ (ХЛА), n (%) / n**	51 (54) / 95	
IgA aβ2ГП1 (ХЛА)	44 (46) / 95	
IgG aβ2ГП1 (ХЛА)	69 (73) / 94	
Артериальная гипертензия	50 (51)	
Гиперхолестеринемия, n (%) / n**	10 (11) / 94	
Активные курильщики	9 (9)	
Сахарный диабет 2-го типа	1 (1)	
Ожирение	23 (23)	
Пре-/постоперационное состояние	0	
Заместительная гормональная терапия	0	
G20210A протромбин (FII) мутация, n (%) / n**	3 (5,2) / 58	
V Leiden мутация, n (%) / n	1 (2) / 58	
Терапия	прямые оральные антикоагулянты	46 (47)
	варфарин	23 (23,4)
	низкомолекулярные гепарины	13 (13)
	без антикоагулянтной терапии	20 (32,5)
	низкие дозы аспирина (≤ 100 мг/сут.)	36 (37)
	гидроксихлорохин	42 (43)

Примечание: данные представлены как n (%), если не указано иначе; АФС – антифосфолипидный синдром; aКЛ – антитела к кардиолипину; ИФА – иммуноферментный анализ; ХЛА – хемилюминесцентный анализ; aβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1; aФС/ПТ – антитела к комплексу фосфотидилсерин/протромбин; * – частота акушерской патологии была рассчитана у женщин, имевших беременность во время заболевания (в числителе количество и процент женщин с акушерской патологией, в знаменателе количество женщин, имевших беременность во время заболевания); ** – в числителе число и процент позитивных пациентов, в знаменателе число больных, которым проводилось исследование

Иммунологическое исследование включало определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточной линии Нер-2, антител к двуспиральной ДНК (адНК), С3-, С4- компонентов комплемента, антител к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A), La/SS-B (анти-La/SS-B) и Sm-антигену (aSm).

Определялись также IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM а β 2ГП1 и IgG/IgM аФС/ПТ методом иммуноферментного анализа (ИФА), IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA а β 2ГП1 и IgG-антитела к домену 1 β 2ГП1 (а β 2ГП1-D1) методом хемилюминесцентного анализа (ХЛА). Определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM а β 2ГП1 методом ИФА проводилось на автоматическом анализаторе Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Содержание IgG аКЛ измерялось в фосфолипидсвязывающей активности IgG аКЛ на 1 мкг/мл в единицах GPL, а IgM аКЛ – в фосфолипидсвязывающей активности IgM аКЛ на 1 мкг/мл в MPL. IgG/IgM а β 2ГП1 измеряли в Ед/мл. Границы позитивности результатов определения аФЛ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Границы степеней позитивности при оценке результатов определения антител к кардиолипину и антител к β 2-гликопротеину 1 в иммуноферментном анализе

Степень позитивности	аКЛ		а β 2ГП1	
	IgG аКЛ, GPL	IgM аКЛ, MPL	IgG а β 2ГП1, Ед/мл	IgM а β 2ГП1, Ед/мл
Высокая	>66,0	>46,0	>61,0	>61,0
Средняя	36,0–65,0	36,0–45,0	31,0–60,0	31,0–60,0
Низкая	25,0–35,0	25,7–35,0	15,4–30,0	17,1–30,0
Негативный результат	<25,0	<24,7	≤15,3	≤17,0

Примечание: аКЛ – антитела к кардиолипину; а β 2ГП1 – антитела к β 2-гликопротеину 1; GPL (IgG phospholipid binding units) – фосфолипид-связывающая активность IgG-антител к кардиолипину; MPL (IgM phospholipid binding units) – фосфолипид-связывающая активность IgM-антител к кардиолипину

IgG/IgM аФС/ПТ определяли методом ИФА с использованием абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов AESKULISA Serin-Prothrombin-GM (Aesku.Diagnostics GmbH, Германия) для определения антител, описанных нами ранее [24]. IgG/IgM аФС/ПТ измеряли в МЕ/мл. Были определены уровни позитивности: для IgG аФС/ПТ >73,6 МЕ/мл (М + 5 SD), для IgM аФС/ПТ >18,0 МЕ/мл (М + 5 SD) (данные производителя реагента).

Были исследованы IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA а β 2ГП1 методом ХЛА с использованием анализатора BIO-FLASH® (Biokit S.A., Испания). Применялись наборы реагентов AcuStar (Испания) для определения IgG/IgM а β 2ГП1 и IgG/IgM аКЛ и QUANTA Flash® (США) для определения IgA аКЛ, IgA а β 2ГП1 и IgG а β 2ГП1-D1. Уровни этих антител были измерены в хемилюминесцентных единицах (CU). Наличие ВА не анализировалось в связи с малым количеством пациентов, у которых проводилось исследование. Большинство больных принимали антикоагулянты, и концентрацию ВА у них не измеряли. До включения в исследование 22 пациента были позитивны по ВА. У всех пациентов оценивался GAPSS.

Статистический анализ

Частота клинических проявлений, соответствующих каждому классификационному критерию у всех пациентов, оценивалась с помощью отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа влияния независимых факторов на исследуемую переменную использовался метод построения диаграммы форест-плот.

Качество классификационной функции оценивалось с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristics curve, кривая рабочих характеристик приемника), чувствительности и специфичности. Клиническая информативность определялась областью под кривой (AUC, area under curve).

Результаты

Рецидив тромбоза и антитромботическая терапия

Рецидивы тромбозов были зарегистрированы у 62 (63%) из 98 пациентов. Тромбозы рецидивировали в той же локализации, где они возникали исходно. Повторные случаи АТ регистрировались у 21 пациента, венозных тромбозов – у 23, сочетанных тромбозов – у 18 (исходная частота тромбозов представлена в таблице 1). Один случай рецидива тромбоза был у 24 (38,7%) из 62 пациентов, 2 – у 16 (25,8%), 3 – у 8 (12,9%), 4 – у 7 (11,3%), 5 и более – у 7 (11,3%). У 24 (38,7%) из 62 пациентов основной причиной рецидива тромбоза была терапия прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), 15 из них получали дабигатран этексилат, 9 – ривароксабан, длительность приема этих препаратов колебалась от 6 до 24 мес. Рецидивы тромбозов у 10 (41,7%) из 24 больных, принимавших ПОАК, имели артериальную локализацию (повторные нарушения мозгового кровообращения). Уровень позитивности не имел значения, но все они имели тройную позитивность по IgG аФЛ, у 5 в дебюте заболевания до назначения антикоагулянтов выявлялся ВА. Отсутствие постоянной антикоагулянтной терапии у 20 (32,5%) пациентов было следующим по частоте фактором риска рецидива тромбоза. Пациенты не принимали антикоагулянты по разным причинам, в основном прием антикоагулянтов был эпизодическим при отсутствии конкретного диагноза. У 17 (27,4%) пациентов рецидивы регистрировались на фоне приема варфарина. У 7 из них, по данным дневника пациента, международное нормализованное отношение (МНО) держалось на уровне 2,7–3,0, у оставшихся 10 терапевтический диапазон не был достигнут, и МНО колебалось в пределах 1,8–2,4. Все 17 пациентов, получавших варфарин, имели сочетанную локализацию тромбозов и были высокопозитивными по IgG аФЛ. 1 из 62 пациентов с рецидивами тромбоза получал низкомолекулярный гепарин, тромбоз произошел из-за неадекватной дозы препарата при длительной иммобилизации.

GAPSS был статистически значимо выше у пациентов с рецидивами тромбозов ($p < 0,0001$; рис. 1).

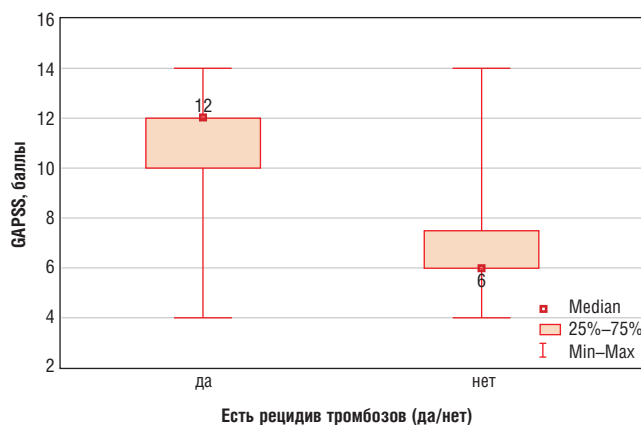


Рис. 1. GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score) у пациентов с антифосфолипидным синдромом в зависимости от наличия рецидива тромбоза

Рецидивы тромбозов и антифосфолипидные антитела

Как видно из таблицы 3, при проведении ИФА наибольшее значение в отношении рецидива тромбоза имели IgG аФС/ПТ. 45 (72,6%) из 62 пациентов с рецидивами тромбозов были позитивны по IgG аФС/ПТ против 19 (52,8%) из 36 без рецидивов (табл. 3).

Все аФЛ при использовании ХЛА выявлялись чаще, чем по данным ИФА; тем не менее, по последним классификационным критериям рекомендовано определение аФЛ методом ИФА [25]. Как видно из таблицы 3, наличие позитивности по IgG-аКЛ/аβ2ГП1 и их сочетание с другими IgG аФЛ были наиболее статистически значимыми факторами риска рецидива тромбоза. Тройная позитивность по IgG аКЛ с IgG аβ2ГП1 и с IgG аβ2ГП1-D1 по данным ХЛА оставалась фактором риска рецидива тромбоза и ассоциировалась с его увеличением более чем в 3 раза.

На рисунке 2 видно, что наличие любых IgG аФЛ при ИФА влияет на частоту рецидива тромбоза при АФС (смещение ромбиков вправо от оси). Подобная картина наблюдалась и при построении диаграммы форест-плот по данным ХЛА (рис. 2).

Диагностическая ценность исследованных аФЛ изучалась в ROC-анализе (рис. 3, табл. 4).

До включения в исследование ВА выявлялся у 22 пациентов, 19 из которых имели высокопозитивные уровни IgG аКЛ и IgG аβ2ГП1 по данным ИФА и ХЛА. Трое пациентов были позитивны только по ВА, и в последующем у них выявлялись IgG аФС/ПТ.

Таблица 3. Рецидивы тромбозов и антифосфолипидные антитела

Антитела	Группа 1 (n=62), n/%	Группа 2 (n=36), n/%	ОШ [95% ДИ]	p
Имуноферментный анализ				
IgG аКЛ	48/77,4	22/61,1	2,182 [0,89; 5,35]	0,088
IgM аКЛ	10/16,1	6/16,7	0,962 [0,318; 2,910]	0,94
IgG+IgM аКЛ	48/77,4	25/69,4	1,509 [0,598; 3,808]	0,384
IgG аβ2ГП1	12/19,3	13/36,1	0,425 [0,168; 1,073]	0,07
IgM аβ2ГП1	49/79,0	29/80,5	0,910 [0,326; 2,541]	0,857
IgG+IgM аβ2ГП1	13/21,0	7/19,4	1,099 [0,393; 3,070]	0,857
IgM/IgG аβ2ГП1	50/80,6	23/63,9	2,355 [0,932; 5,952]	0,07
аКЛ и аβ2ГП1	45/72,6	23/63,9	1,496 [0,621; 3,606]	0,369
IgG аФС/ПТ	45/72,6	19/52,8	2,368 [1,002; 5,597]	0,049
IgM аФС/ПТ	20/32,3	12/33,3	0,952 [0,397; 2,282]	0,913
Хемолюминесцентный анализ				
IgG аКЛ	59/95,2	26/72,2	7,564 [1,92; 29,77]	0,004
IgM аКЛ	22/35,5	11/30,5	1,250 [0,52; 3,01]	н/з
IgG+IgM аКЛ	22/35,5	7/19,4	2,28 [0,86; 6,04]	н/з
IgG аβ2ГП1	58/93,5	23/63,9	10,93 [2,85; 41,95]	0,001
IgM аβ2ГП1	20/32,3	13/36,1	0,84 [0,35; 1,99]	н/з
IgG+IgM аβ2ГП1	14/22,6	8/22,2	1,021 [0,38; 2,74]	н/з
аКЛ и аβ2ГП1	58/93,5	27/19,4	4,83 [1,37; 17,09]	0,015
IgA аКЛ	35/56,4	16/44,4	1,66 [0,72; 3,85]	н/з
IgA аβ2ГП1	30/48,4	21/58,3	0,67 [0,29; 1,55]	н/з
IgG аβ2ГП1-D1	48/77,4	21/58,3	2,91 [1,13; 7,46]	0,026
IgG аКЛ с IgG аβ2ГП1 с IgG аβ2ГП1-D1	48/77,4	20/55,5	3,273 [1,27; 8,35]	0,013

Примечание: группа 1 – пациенты с рецидивом тромбозов; группа 2 – пациенты без рецидива тромбоза; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1; аФС/ПТ – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; н/з – статистически не значимо; аβ2ГП1-D1 – антитела к домену 1 β2-гликопротеина 1

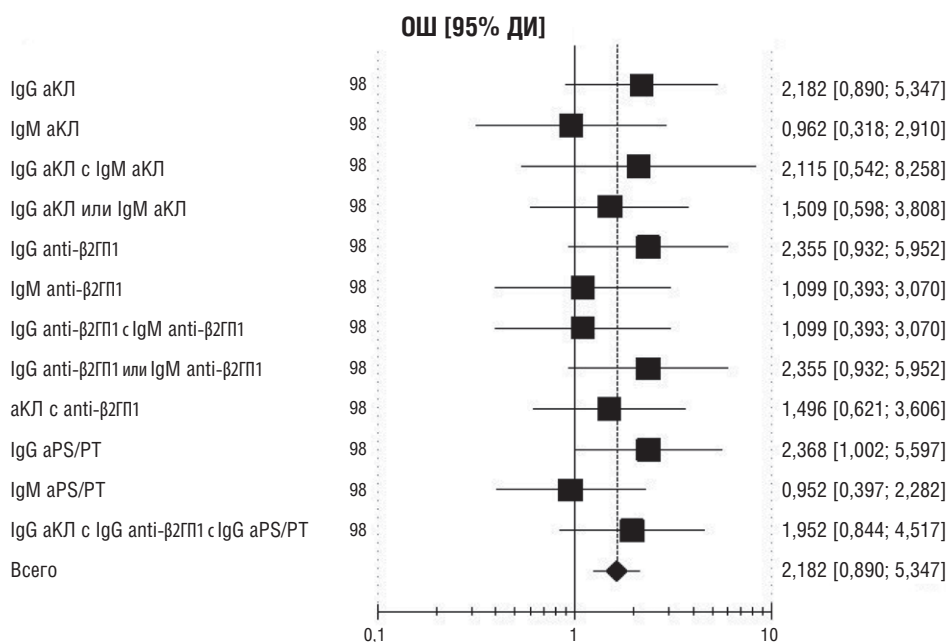


Рис. 2. Отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) частоты рецидива тромбоза в зависимости от выявления антифосфолипидных антител (аФЛ) в иммуноферментном анализе: аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1; аPS/PT – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин. Для анализа влияния независимых факторов (рецидив тромбоза) на исследуемые переменные (аФЛ) использовался метод построения диаграммы форест-плот; квадраты обозначающие аФЛ, которые характерны для антифосфолипидного синдрома, расположены правее от вертикальной черты, проходящей через 1; ромб – средний параметр по всем показателям (если он пересекает вертикальную линию, значит результат, включающий данные всех исследований, статистически не значим; если ромб смещен вправо и не пересекает вертикальную линию, значит событий больше в группе с рецидивом тромбоза)

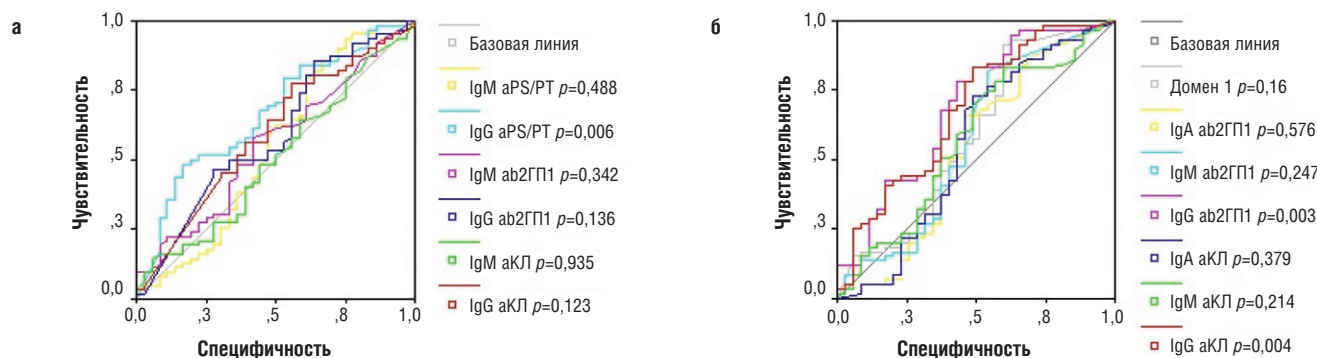


Рис. 3. ROC-анализ связи антифосфолипидных антител (аФЛ) с рецидивами тромбоза при определении IgG аФЛ с помощью иммуноферментного (а) и хемилюминесцентного (б) анализа: аPS/PT – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1, аКЛ – антитела к кардиолипину

Таблица 4. Площадь под ROC-кривой для всех исследованных антител

аФЛ	AUC	p; 95% ДИ	ППЦ	ОПЦ
Имуноферментный анализ				
IgG аКЛ	0,594	0,123; [0,476; 0,711]	77	39
IgM аКЛ	0,505	0,935; [0,386; 0,624]	16	83
IgG аβ2ГП1	0,591	0,136; [0,472; 0,710]	19	64
IgM аβ2ГП1	0,558	0,342; [0,440; 0,675]	79	19
IgG аФС/ПТ	0,667	0,006; [0,557; 0,778]	73	47
IgM аФС/ПТ	0,542	0,488; [0,415; 0,669]	32	67
Хемилюминесцентный анализ				
IgG аКЛ	0,679	0,004; [0,564; 0,795]	100	26
IgM аКЛ	0,577	0,214; [0,453; 0,701]	37	69
IgA аКЛ	0,554	0,379; [0,423; 0,686]	59	54
IgG аβ2ГП1	0,686	0,003; [0,571; 0,802]	98	34
IgM аβ2ГП1	0,572	0,247; [0,443; 0,701]	34	63
IgA аβ2ГП1	0,535	0,576; [0,403; 0,666]	51	40

Примечание: аФЛ – антифосфолипидные антитела; AUC – площадь под кривой (area under curve); ДИ – доверительный интервал; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1; аФС/ПТ – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом

Таблица 5. Частота факторов риска тромбозов в зависимости от их рецидива

Факторы риска тромбоза	Группа 1 (n=62), n	Группа 2 (n=36), n	ОШ [95% ДИ]	p
Артериальная гипертензия	35	15	1,815 [0,79; 4,17]	н/з
Гиперхолестеринемия	5	5	0,56 [0,15; 0,38]	н/з
Активные курильщики	3	6	0,56 [0,05; 1,09]	н/з
Сахарный диабет 2 типа	1	0	1,79 [0,07; 44,86]	н/з
Ожирение	20	3	5,24 [1,43; 19,149]	0,01

Примечание: группа 1 – пациенты с рецидивами тромбозов; группа 2 – пациенты без рецидива тромбоза; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; н/з – связь статистически не значима

Взаимосвязь рецидива тромбоза с факторами риска тромботических осложнений

Артериальная гипертензия наблюдалась у 35 (56,4%) из 62 больных АФС с рецидивами тромбозов и не была связана с рецидивами (табл. 5). Не было выявлено статистически значимой связи курения и сахарного диабета с рецидивирующим тромбозом. При ожирении риск рецидива тромбоза был в 5 раз выше, чем у больных без ожирения ($p=0,01$). На рисунке 3 четко видна связь ожирения с рецидивами тромбоза и тенденция к рецидивам при наличии сахарного диабета.

У 58 (59,1%) из 98 пациентов были исследованы мутации в генах свертывания крови *G20210A FII* и *FV Leiden (FVL)*. У троих из них была гетерозиготная мутация *G20210A FII*, у одного – мутации *FVL*. У этих четырех пациентов с мутациями *G20210A FII* и *FV Leiden* был рецидивирующий тромбоз. Они имели стабильно высокие уровни IgG аКЛ и IgG аβ2ГП1 (тройная позитивность в анамнезе).

В нашем исследовании не было пациенток с длительным применением гормональных контрацептивов и в периоперационном периоде.

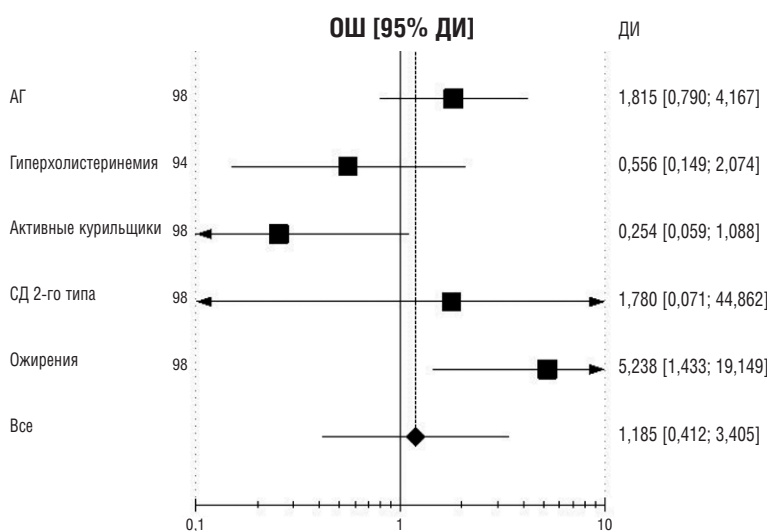


Рис. 4. Отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) частоты рецидива тромбоза в зависимости от факторов риска тромбозов: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет

Обсуждение

АФС не может диагностироваться без наличия серологических маркеров — аФЛ; их обнаружение в крови имеет первостепенное значение в диагностике заболевания, поскольку тромбоз и патология беременности также встречаются при многих других заболеваниях [1, 3]. Кроме того, результаты лабораторных исследований имеют решающее значение для прогнозирования и стратификации риска развития клинических проявлений АФС [26–29].

Согласно критериям 2006 г., рекомендуется стратифицировать больных АФС на имеющих только один тип аФЛ и пациентов с двойной/тройной позитивностью. Необходимость такой стратификации обусловлена доказательствами того, что пациенты с единственным типом аФЛ подвергаются более низкому риску тромбоза по сравнению с теми, кто имеет двойную и/или тройную позитивность [30]. Наши результаты согласуются с данными С. Keaton и соавт. [29], которые показали, что пациенты, у которых была выявлена позитивность более чем по одному типу аФЛ, одномоментно или в разное время, имели примерно в три раза более высокий риск рецидива, чем пациенты, имевшие только один тип аФЛ.

В 2023 г. опубликованы новые классификационные критерии АФС с высокой специфичностью для использования в наблюдательных исследованиях при совместной поддержке Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) (табл. 6) [31]. Эти критерии были разработаны с применением строгой методологии при участии междисциплинарных международных организаций. Иерархически сгруппированные, взвешенные и стратифицированные по риску критерии отражают современное представление об АФС, обеспечивая высокую специфичность и прочную основу для будущих исследований АФС. Критерием включения для диагностики АФС является наличие по крайней мере одного положительного теста на аФЛ в течение 3 лет после выявления клинического проявления, связанного с аФЛ, что позволяет использовать критерии (каждый из них оценивается от 1 до 7 баллов), которые сгруппированы в шесть клинических (вензная тромбоземболия, макрососудистый артериальный тромбоз, микрососудистые тромбозы, акушерская, клапанная и гематологическая патология) и два лабораторных раздела (анализы функционального свертывания крови в исследовании ВА и твердофазные иммуноферментные анализы на наличие IgG/IgM аКЛ и/или IgG/IgM аβ2ГП1). Пациенты, набравшие по меньшей мере три балла по клиническому и лабораторному разделам, классифицируются как имеющие АФС. В группе валидации новые критерии АФС по сравнению с пересмотренными критериями Сапоро 2006 г. имели специфичность 99% против 86% и чувствительность 84% против 99%.

Целью нашего исследования была оценка частоты рецидивирующих тромбозов у пациентов с АФС и их взаимосвязи с наличием различных аФЛ и известных факторов риска тромбоза. Ранее нами была отмечена высокая частота рецидивов тромбоза у 65% пациентов с ПАФС [32]. В данном исследовании были объединены все пациенты с АФС, первичным и вторичным на фоне СКВ. Оценивалась связь каждого типа аФЛ с рецидивом тромбоза у каждого пациента с АФС. Основной причиной рецидивов тром-

Таблица 6. Клинические классификационные критерии антифосфолипидного синдрома 2023 г. ACR/EULAR [31]

Входной критерий ≥1 задокументированного клинического критерия + ≥1 лабораторного маркера	
Клинические критерии	Баллы
1. Вензная тромбоземболия	
– с высоким риском вензной тромбоземболии	1
– с низким риском вензной тромбоземболии	3
2. Артериальные тромбозы	
– с высоким профилем сердечно-сосудистых осложнений	2
– без высокого профиля сердечно-сосудистых осложнений	4
3. Микроциркуляторные нарушения*	
– подозрение	2
– установленные	5
4. Акушерская патология	
– ≥3 последовательных случаев потери (<10 нед.) и/или гибели плода (< 16 нед.)	1
– гибель плода (≥16 нед. и <34 нед.) без преэклампсии/эклампсии (ПЭ/Э) с тяжелыми проявлениями	1
– тяжелая преэклампсия или тяжелая эклампсия (<34 нед.)	3
– тяжелая преэклампсия или тяжелая эклампсия (<34 нед.)	4
5. Поражение клапанов сердца	
– утолщение клапанов	2
– вегетация на клапанах	4
6. Гематологические нарушения: тромбоцитопения (20–130×10 ⁹ /л)	2
Лабораторные маркеры в новых критериях антифосфолипидного синдрома (домен 7)	
Волчаночный антикоагулянт	
– выявлен однократно	1
– персистирующая позитивность	5
Позитивность по аКЛ и ав2ГП1	
Только IgM: средне-, высокопозитивные уровни аКЛ и/или аβ2ГП1	1
Наличие IgG:	
– среднепозитивный уровень аКЛ и/или ав2ГП1	4
– высокопозитивный уровень аКЛ или ав2ГП1	5
– высокопозитивный уровень аКЛ и аβ2ГП1	7

Примечание: аКЛ – антитела к кардиолипину; аβ2ГП1 – антитела к β2-гликопротеину 1. Учитывается только критерий с наибольшим значением в каждом разделе; признак не учитывается, если для него есть более вероятное объяснение, чем антифосфолипидный синдром. * – микроциркуляторные нарушения (лифедо рацемоза, ливедоидная васкулопатия, антифосфолипидная нефропатия, легочное кровотечение, заболевания миокарда, заболевания надпочечников). Антифосфолипидные антитела определяются с помощью иммуноферментного анализа: среднепозитивные уровни ≥40–79 МЕ/мл; высокопозитивные ≥80 МЕ/мл. Диагноз антифосфолипидного синдрома достоверен при наличии ≥3 баллов из клинических критериев и ≥3 баллов из лабораторных маркеров

боза была терапия ПОАК. Эти результаты подтверждают опубликованные ранее данные [33, 34]. В систематическом обзоре, включавшем применение ПОАК у 447 пациентов с АФС, рецидив тромбоза наблюдался у 16% из них [35]. Отсутствие антикоагулянтной терапии (32,5%) было следующей по частоте причиной рецидива тромбоза. Пациенты не принимали антикоагулянты по разным причинам, в основном из-за отсутствия конкретного диагноза, и прием антикоагулянтов был эпизодическим. У 27,4% пациентов рецидивы регистрировались на фоне приема варфарина, который не обеспечивал терапевтического диапазона МНО.

Согласно всем имеющимся рекомендациям, уровень МНО на фоне терапии варфарином у пациентов с высоким риском тромбоза по GAPSS или по профилю аФЛ должен составлять 3,5, или препарат следует использовать в сочетании с низкими дозами аспирина [36].

Статистически значимым фактором риска рецидива тромбоза было сочетание различных аФЛ и, в частности, тройная позитивность по аФЛ, представленная комбинацией IgG аКЛ + IgG аβ2ГП1 + IgG аФС/ПТ. Для комбинации IgG аКЛ + IgG аβ2ГП1 + IgG аβ2ГП1-D1 риск рецидива тромбоза был более чем в 3 раза выше, чем для IgG аКЛ + IgG аβ2ГП1 + IgG аФС/ПТ. Взаимосвязь IgG аКЛ, IgG аβ2ГП1, IgG аФС/ПТ и IgG аβ2ГП1-D1 с рецидивирующим тромбозом подтверждается также построением диаграммы форест-плот и результатами ROC-анализа. Оценка по GAPSS внесла свой вклад при подсчете риска рецидива, высокие значения данного индекса статистически значимо ассоциировались с рецидивами тромбоза.

Стоит отметить, что медиана возраста наших пациентов составила 40 [33–47] лет. Это довольно молодой возраст для развития сопутствующей патологии, что, скорее всего, стало причиной низкой заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа у наших больных (1%). У них также отмечалась низкая частота гиперхолестеринемии (11%) и курения (9%). С одной стороны, наши данные согласуются с результатами D. Navarro-Carpentieri и соавт. [37], которые не выявили связи между курением и АТ. Это позволило авторам предположить, что тромботические осложнения при АФС в значительной степени связаны с механизмами, опосредованными аФЛ. В нашем раннем исследовании мы отметили отсутствие связи тромбоза с развитием атеросклероза при АФС; наличие атеросклеротических бляшек ассоциировалось с возрастом [38].

Ожирение было значимым фактором рецидива тромбоза в нашем исследовании среди других классических факторов риска тромбоза.

Н. Berman и соавт. [39] при обследовании 35 пациентов с мутацией FII наблюдали у них некоторое повышение частоты венозного тромбоза, которое, однако, не достигало статистической значимости (80% против 47,9%; $p=0,35$). Не было выявлено различий по частоте рецидивирующего тромбоза до или после постановки диагноза АФС

у пациентов с мутацией FII или без нее. R. Diz-Kucukkaya и соавт. [40] показали, что частота мутации G20210A FII не была значительно увеличена у больных АФС с тромбозом по сравнению с пациентами без тромбоза (соответственно 2,7% и 1,25%). В нашем исследовании у 3 (5,17%) из 58 пациентов была гетерозиготная мутация G20210A FII, и у одного из них она сочеталась с мутацией FVL. У троих пациентов был рецидивирующий тромбоз и наблюдались стойко положительные уровни IgG аКЛ и IgG аβ2ГП1 (тройная позитивность в анамнезе). В нашем исследовании ранее [41], где было обследовано 108 пациентов с АФС, включая 45 (42%) с ПАФС и 63 (58%) – с СКВ + АФС, отмечено, что частота мутаций G20210A FII и FVL у пациентов с АФС не превышает таковой в популяции с тромбозом и рассматривается как независимый фактор риска развития тромбоза.

Заключение

Рецидивирующий тромбоз при АФС в значительной степени связан с IgG аКЛ, IgG аβ2ГП1, IgG аβ2ГП1-D1, IgG аФС/ПТ. Риск рецидива тромбоза значительно возрастает при тройной позитивности по IgG аФЛ в любой их комбинации и ассоциировался с высоким значением GAPSS. Наличие IgG аФЛ любых типов, выявленных как при ИФА, так и при ХЛА, влияло на частоту рецидива тромбоза при АФС. Из классических факторов риска тромбоза ожирение ассоциировалось со статистически значимым повышением вероятности его рецидива.

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003 (№ 122040400024-7), и исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Прозрачность исследования

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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, 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
- 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, Nurbaeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Thrombosis, Haemostasis and Rheology*. 2020;4:4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020.4.0940.
- Bazzan M, Vaccarino A, Stella S, Sciascia S, Montaruli B, Bertero MT, et al.; Piedmont APS Consortium. Patients with antiphospholipid syndrome and thrombotic recurrences: A real world observation (the Piedmont cohort study). *Lupus*. 2016;25(5):479-485. doi: 10.1177/0961203315617538
- Brey RL, Muscal E, Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: A consensus report. *Lupus*. 2011;20(2):153-157. doi: 10.1177/0961203310396748
- Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717
- Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: A retrospective multicenter study. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1165-1172. doi: 10.3899/jrheum.161364
- Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, Erkan D, DeSancho MT; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. Recurrent thrombosis in patients

- with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv.* 2017;1(25):2320-2324. doi: 10.1182/bloodadvances.2017008185
10. 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
 11. Radin M, Schreiber K, Costanzo P, Cecchi I, Roccatello D, Baldovino S, et al. The adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) for risk stratification in young APS patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017;240:72-77. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.155
 12. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Лиля АМ, и др. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60(5):546-553. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, et al. Global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):546-553 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-546-553
 13. Abu-Zeinah G, Oromendia C, DeSancho MT. Thrombotic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome: A single center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(2):233-239. doi: 10.1007/s11239-019-01836-7
 14. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-1832. doi: 10.1182/blood-2002-02-0441
 15. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramirez de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: A critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(11):1869-1873. doi: 10.1002/acr.22066
 16. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):997-1002. doi: 10.7326/0003-4819-117-12-997
 17. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al.; APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291(5):576-584. doi: 10.1001/jama.291.5.576
 18. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham cohort and offspring study. *Stroke*. 2004;35(3):736-741. doi: 10.1161/01.STR.0000117575.48205.2D
 19. Arvanitakis Z, Brey RL, Rand JH, Schneider JA, Capuano AW, Yu L, et al. Relation of antiphospholipid antibodies to postmortem brain infarcts in older people. *Circulation*. 2015;131(2):182-189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012479
 20. Anand P, Mann SK, Fischbein NJ, Lansberg MG. Bilateral internal carotid artery occlusion associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Case Rep Neurol*. 2014;6(1):50-54. doi: 10.1159/000360473
 21. Etemadifar M, Dehghani L, Tahani S, Toghiani N, Rahaimi M, Eskandari N. Neurological manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Iran J Neurol*. 2013;12(4):172-175.
 22. 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
 23. 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
 24. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Черкасова МВ, Лиля АМ. Клиническое значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин. *Современная ревматология*. 2022;16(2):81-86. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Cherkasova MV, Lila AM. Clinical significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):81-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-81-86
 25. Barbaia M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al.; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624
 26. Zhang S, Wu Z, Li P, Bai Y, Zhang F, et al. Evaluation of the clinical performance of a novel chemiluminescent immunoassay for detection of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein 1 antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e2059. doi: 10.1097/MD.0000000000002059
 27. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75-84. doi: 10.5152/eurjrh.2015.0085
 28. 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
 29. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131(19):2151-2160. doi: 10.1182/blood-2017-09-805689
 30. 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
 31. Foddai SG, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Barinotti A, Alba P, et al. 2023 ACR/EULAR classification criteria in existing research cohorts: An international study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jan 30;kea058. doi: 10.1093/rheumatology/kea058
 32. Cheldieva FA, Shumilova AA, Cherkasova MV, Glukhova SI, Lila AM, Nasonov EL, et al. Risk factors and recurrent thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Explor Immunol*. 2023;3:475-489. doi: 10.37349/ei.2023.00114
 33. Dufrost V, Darnige L, Reshetnyak T, Vorobyeva M, Jiang X, Yan XX, et al. New insights into the use of direct oral anticoagulants in non-high risk thrombotic APS patients: Literature review and subgroup analysis from a meta-analysis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(7):25. doi: 10.1007/s11926-020-00901-y
 34. Correa RCR, Franco CJV, Muñoz-Grajales C, Peñaranda LFP, Hernández JD, Padilla LMR, et al. Use of factor Xa inhibitors in antiphospholipid antibodies syndrome: A series of seven cases. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2018;25(1):16-21. doi: 10.1016/j.rcreu.2017.07.004
 35. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009
 36. Селиверстов ЕИ, Лобастов КВ, Илюхин ЕА, Апханова ТВ, Ахметзянов РВ, Ахтямов ИФ, и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296. [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilukhin EA, Apkhanova TV, Akhmetzyanov RV, Akhtyamov IF, et al. Prevention, diagnosis and treatment of deep vein thrombosis. Recommendations of Russian experts. *Phlebology*. 2023;17(3):152-296 (In Russ.)]. doi: 10.17116/flebo202317031152

- or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):834-840. doi: 10.1177/1076029617727859
38. Решетняк ТМ, Середавкина НВ, Мач ЭС, Александрова ЕН, Новиков АА, Черкасова МВ, и др. Субклинические и клинические проявления атеросклероза при антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):60-67. [Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Mach ES, Alexandrova EN, Novikov AA, Cherkasova MV, et al. Subclinical and clinical manifestations of atherosclerosis in antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(10):60-67 (In Russ.)].
 39. Berman H, Ugarte-Gil MF, Espinosa G, Tassies D, Monteagudo J, Reverter JC, et al. Can inherited thrombophilia modulate the clinical phenotype of patients with antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):926-932.
 40. Diz-Kucukkaya R, Hancer VS, Artim-Esen B, Pekcelen Y, Inanc M. The prevalence and clinical significance of inherited thrombophilic risk factors in patients with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(3):303-309. doi: 10.1007/s11239-009-0356-9
 41. Решетняк ТМ, Патрушев ЛИ, Стукачева ЕА, Мирошников АИ, Тихонова ТЛ, Насонов ЕЛ, и др. Мутации Leiden, G 20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2000;72(5):34-38. [Reshetnyak TM, Patrushev MI, Stukacheva EA, Miroshnikov AI, Tikhonova TL, Nasonov EL, et al. Leiden, G20210A mutations in the prothrombin gene and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2000;72(5):34-38 (In Russ.)].

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

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

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

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

Середавкина Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>

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>