

Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023

Т.М. Решетняк

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A Russian 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

Контакты:

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

Поступила 28.08.2024

Принята 27.12.2024

Многие ревматические заболевания являются моделями патологии человека. Это воспалительные ревматические заболевания, аутовоспалительные и аутоиммунные болезни. Моделью антитело-индуцированного тромбоза или приобретенной тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС). В 2023 г. опубликованы классификационные критерии АФС, которые разрабатывались совместно Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и отражают полиорганность и мультидисциплинарность этого симптомокомплекса. В данном обзоре обсуждаются существовавшие до 2023 г. классификационные критерии АФС и критерии 2023 г.

Для цитирования: Решетняк ТМ. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):12–23.

CLASSIFICATION CRITERIA OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME ACR/EULAR 2023 AND COMMENTS ON THEM

Tatiana M. Reshetnyak

Many rheumatic diseases are a model of human pathology disease. These are inflammatory rheumatic diseases, autoinflammatory and autoimmune diseases. Antiphospholipid syndrome (APS) is a model of antibody-induced thrombosis or acquired thrombophilia. In 2023, classification criteria were published, which were developed jointly by the American College of Rheumatology (ACR) and EULAR (European League against Rheumatism) and included a four-stage methodology. This review presents the existing APS classification criteria until 2023 and the 2023 criteria with their explanation.

Conclusion. The classification criteria of ACR/EULAR 2023 reflect the multi-organicity and multidisciplinary of this symptom complex. At the same time, like all classification criteria, they are designed to select homogeneous groups in clinical trials.

For citation: Reshetnyak TM. Classification criteria of antiphospholipid syndrome ACR/EULAR 2023 and comments on them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):12-23 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-12-23

Многие ревматические заболевания являются моделями патологии человека. Это воспалительные ревматические заболевания, аутовоспалительные и аутоиммунные болезни. Моделью антитело-индуцированного тромбоза или приобретенной тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС) [1–3]. Факт, что АФС является наиболее распространенной излечимой причиной повторных потерь беременности, произвел революцию в мире акушерства. Первые публикации после выделения АФС [3, 4] прогнозировали снижение частоты потерь беременностей при определении антифосфолипидных антител (аФЛ) у женщин с рецидивами потерь плода благодаря регулярному скринингу женщин с акушерской патологией на аФЛ и назначением анти-тромботической терапии. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что аФЛ являются фактором риска как венозных, так и артериальных тромботических осложнений. Изучение парадоксальной ассоциации клинических проявлений АФС, таких как рецидивирующий тромбоз и самопроизвольный аборт, с тромбоцитопенией, удлинением времени свертывания крови в фосфолипид-зависимых тестах и биологической ложноположитель-

ной реакцией на сифилис продолжают [5, 6]. Доказано, что аФЛ, такие как волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГПИ), играют определенную роль в реализации этого парадокса. Кроме того, другие кожные сосудистые проявления, такие как сетчатое ливедо и болезнь Дегоса, также могут быть связаны с этим типом аутоиммунной реакции. Создание диагностических критериев со 100%-й специфичностью и чувствительностью остается целью исследований по этой проблеме.

Первые классификационные критерии были предложены сразу после выделения АФС [7], затем мексиканской группой исследователей [8] были разработаны критерии АФС при СКВ. Авторами в результате проспективного исследования 500 пациентов с СКВ и повторного исследования аФЛ в среднем через 8 месяцев были выделены признаки достоверного, вероятного и сомнительного АФС. Было отмечено, что наличие и уровни аКЛ ассоциировались с активностью СКВ и снижались в результате лечения, особенно содержание IgM аКЛ. У пациентов, перенесших в ходе исследования тромботический эпизод, наблюдалось одновременное

снижение уровней аКЛ, что, по мнению авторов, могло указывать на потребление антител во время этого события [8]. Лечение и, как следствие, снижение активности заболевания, по-видимому, оказывали независимое влияние на уровни аКЛ. Поэтому врачам следует проявлять осторожность при назначении высоких доз глюкокортикоидов (ГК) и иммунодепрессантов пациентам с СКВ только потому, что у них высокие уровни аКЛ.

Следующие классификационные критерии АФС были приняты в 1999 г. на Международной конференции по аФЛ в японском городе Саппоро [9] и модифицированы в 2005 г. на 11-м Международном конгрессе по аФЛ в Сиднее. Тогда были внесены некоторые поправки (табл. 1) [10]. В частности, к лабораторным критериям АФС добавлены IgG/IgM анти-β2-ГПП, и сроки повторного исследования аФЛ были удлинены с 6 до 12 недель для исключения ложно-положительных результатов. Были внесены уточнения в отношении некоторых клинических проявлений, таких как патология клапанов сердца, сетчатое ливедо, тромбоцитопения, нефропатия, неврологические проявления. Эти изменения ранее во многих исследованиях ассоциировались с аФЛ, и обсуждалась возможность включения их в классификационные критерии АФС [11–13]. Эксперты рекомендовали при наличии средних и высоких уровней аФЛ в сочетании с вышеперечисленными

клиническими признаками, но при отсутствии тромбозов, акушерской патологии или других причин (например, СКВ) расценивать состояние больных как аФЛ-ассоциированное (аФЛ-ассоциированная тромбоцитопения или аФЛ-ассоциированная нефропатия и т. д.) или «вероятный» АФС [13]. Подобные больные нуждаются в диспансерном наблюдении и антитромботической терапии.

В 2016 г. на 15-м Международном конгрессе по аФЛ Целевая группа по классификации АФС провела опрос врачей, имеющих опыт работы в этой области, по оценке необходимости обновления классификационных критериев АФС. Респонденты указали на потребность включения следующих компонентов в новую систему критериев классификации АФС: а) учет всего спектра клинических и лабораторных проявлений заболевания; б) проведение различия между АФС и другими сопутствующими заболеваниями; в) придание большего значения определенным клиническим факторам, чем другим; г) обеспечение надежной доказательной базы для определений о положительном результате аФЛ или о заболеваемости во время беременности [14].

Таким образом, были предприняты международные усилия с общей целью разработать новые критерии АФС в классификационной системе, которая поддерживается совместно Американской коллегией ревматологов (ACR,

Таблица 1. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома 2006 г. (Австралийские, или Сиднейские критерии) [10]

Клинические критерии	Описание и комментарии
1. Сосудистый тромбоз ¹	Один или несколько эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден КТ/МРТ, доплеровским исследованием или морфологически. Выявляемые при морфологическом исследовании признаки тромбоза не должны сочетаться с воспалительными изменениями стенки сосуда.
2. Невынашивание беременности	(а) Одна или более смерть плода на сроке 10 и более недель беременности при нормальной морфологии плода, подтвержденной при ультразвуковом или морфологическом исследовании;
	либо
	(б) Одни или более преждевременные роды морфологически нормального новорожденного на сроке от 34 недель беременности в результате тяжелой преэклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности;
	либо
	(с) Три или более необъяснимых спонтанных аборта на сроке до 10 недель беременности при исключении анатомических, гормональных и генетических причин невынашивания.
Лабораторные критерии	
1. Волчаночный антикоагулянт	Положительный лабораторный тест на ВА, полученный два или более раз с промежутком между исследованиями не менее 12 недель, с помощью комплекса из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов в соответствии с требованиями Международного общества изучения тромбозов и гемостаза.
2. Антитела к кардиолипину	Наличие аКЛ классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре (т. е. >40 GPL или MPL, или более 99-го перцентиля здоровой популяции), повторно обнаруженных не менее чем через 12 недель, выявленных с помощью стандартизированной ИФА-тест системы.
3. Анти-β2-ГПП	Наличие в крови анти-β2-ГПП классов IgG и/или IgM в сыворотке или плазме в титре более 99-го перцентиля здоровой популяции, выявленные с помощью стандартизированной ИФА-тест системы.

Примечание: КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ВА – волчаночный антикоагулянт; аКЛ – антитела к кардиолипину; ИФА – иммуноферментный анализ; анти-β2-ГПП – антитела к β2-гликопротеину I; ¹ – необходимо избегать верификации антифосфолипидного синдрома, если менее 12 недель или более 5 лет имеются только положительные лабораторные результаты и/или только клинические проявления; антифосфолипидный синдром может быть диагностирован при наличии у больного одного клинического и одного лабораторного критерия заболевания; присутствующие врожденные или приобретенные факторы риска тромбоза не являются причиной исключения антифосфолипидного синдрома у больного, однако рекомендуется выделять отдельные группы пациентов в зависимости от (а) отсутствия или (б) наличия дополнительных факторов риска тромбоза, таких как возраст >55 лет у мужчин и >65 лет у женщин и наличие любых установленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензии, сахарного диабета, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности или низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, курения, наследственности, указывающей на раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний в семье, индекса массы тела более 30 кг/м², микроальбуминурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, врожденных тромбофилий, приема пероральных контрацептивов, нефритического синдрома, опухолей, иммобилизации и хирургического вмешательства); эпизод тромбоза в прошлом может рассматриваться как положительный критерий, если он был объективно подтвержден клинически; тромбоз поверхностных вен не включен в клинические критерии; общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают (1) отсутствие признаков жизнедеятельности плода, (2) неблагоприятные формы кри-вой доплерограммы сосудов, указывающие на признаки гипоксемии плода, (3) олигогидрамнион с индексом амниотической жидкости менее 5 см, (4) постнатальный вес плода менее 10-го перцентиля для соответствующего срока гестации; эксперты рекомендуют отдельно классифицировать больных антифосфолипидным синдромом на следующие категории (1) присутствует более 1 лабораторного критерия в любой комбинации, (2а) изолированный волчаночный антикоагулянт, (2б) только антитела к кардиолипину, (2с) только антитела к β2-гликопротеину I

American College of Rheumatology) и Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology). Эти критерии обладают значительно большей специфичностью (99%) по сравнению с пересмотренными критериями 2006 г. (86%) и, отражая современные представления об АФС, обеспечивают новую основу для будущих исследований по проблеме [13]. Новые критерии содержат иерархически сгруппированные и взвешенные независимые клинические и лабораторные домены и требуют достижения порогового значения [14–16].

Классификационные критерии АФС ACR/EULAR 2023 [15] требуют для подтверждения диагноза наличия как мини-

мум одного положительного результата исследования аФЛ в течение 3 лет после выявления клинического критерия, связанного с аФЛ, за которым следуют дополнительные взвешенные критерии (1–7 баллов каждый), сгруппированные в шесть клинических областей (венозная тромбоэмболия, артериальный тромбоз, патология клапанов сердца, микрососудистые, акушерские и гематологические нарушения) и две лабораторные области (функциональные тесты свертывания крови с использованием волчаночных антикоагулянтов и твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) для IgG/IgM аКЛ и/или IgG/IgM анти-β2-ГПИ (табл. 2). Пациенты, набравшие по меньшей мере по 3 балла в клинической и лабораторной областях, классифицируются как имеющие АФС.

Таблица 2. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023 [15]

Критерии включения^(а)	
По крайней мере один документально подтвержденный клинический критерий ^(б) (приведены ниже)	
плюс	
Положительный тест на аФЛ (ВА или аКЛ (умеренные или высокие титры) или анти-β2-ГПИ (IgG или IgM), обнаруженные в течение трех лет ^(б) от возникновения клинического критерия.	
↓	
Если критерии включения отсутствуют, диагноз АФС исключается.	
Если есть критерии включения, применяются дополнительные критерии.	
↓	
Дополнительные клинические и лабораторные критерии^(а)	
Клинический критерий не засчитывается, если данные проявления с равной или большей степенью вероятности могут быть объяснены другим заболеванием. В каждом разделе учитывается только одна позиция с наибольшим количеством баллов.	
Клинические критерии	Баллы
1. Поражение крупных сосудов: ВТЭ	
с высоким риском ВТЭ ^(с)	1
с низким риском ВТЭ ^(с)	3
2. Поражение крупных сосудов: артериальные тромбозы	
с высоким риском ССО ^(с)	2
без высокого риска ССО ^(с)	4
3. Микроциркуляторные нарушения	
предполагаемые микроциркуляторные нарушения (одно или несколько из перечисленных ниже): <i>livedo racemosa</i> (при объективном исследовании); <i>ливедоидная васкулопатия</i> (при объективном исследовании); <i>острая или хроническая аФЛ-ассоциированная нефропатия</i> (по данным объективного или лабораторного исследования); <i>легочное кровотечение</i> (симптомы или визуализирующие методы исследования)	2
доказанные микроциркуляторные нарушения (одно или несколько из перечисленных ниже): <i>ливедоидная васкулопатия</i> (подтвержденная гистологически) ^(д) ; <i>острая или хроническая аФЛ-ассоциированная нефропатия</i> (подтвержденная гистологически) ^(д) ; <i>легочное кровотечение</i> (подтвержденное данными бронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж) или гистологически) ^(д) ; <i>поражение миокарда</i> (подтвержденное визуализирующими методами или гистологически); <i>кровотечение в надпочечники</i> (подтвержденное визуализирующими методами или гистологически)	5
4. Акушерская патология	
≥3 последовательных потерь (<10 нед.) и/или гибель плода (10 нед. 0 дн. – 15 нед. 6 дн.)	1
гибель плода (16 нед. 0 дн. – 33 нед. 6 дн.) при отсутствии тяжелой ПЭ или тяжелой ФПН	1
тяжелая ПЭ (<34 нед. 0 дн.) или тяжелая ФПН с гибелью плода или без нее	3
тяжелая ПЭ (<34 нед. 0 дн.) и тяжелая ФПН с гибелью плода или без нее	4
5. Поражение клапанов сердца	
утолщение створок клапанов	2
вегетации на створках клапанов	4
6. Гематологические нарушения	
тромбоцитопения (20–130×10 ⁹ /л)	2

Лабораторные критерии ^(e)	Баллы
1. Определение ВА	
положительный тест на ВА (однократно)	1
устойчивая позитивность по ВА	5
2. Определение аКЛ методом ИФА и/или анти-β2-ГПИ методом ИФА (постоянно)	
средне- или высокопозитивные уровни IgM (аКЛ и/или анти-β2-ГПИ)	1
среднепозитивные уровни IgG (аКЛ и/или анти-β2-ГПИ)	4
высокопозитивные уровни IgG (аКЛ или анти-β2-ГПИ)	5
высокопозитивные уровни IgG (аКЛ и анти-β2-ГПИ)	7

↓

АФС может быть диагностирован при наличии как минимум 3 баллов на основании клинических критериев и как минимум 3 баллов на основании лабораторных критериев.

Примечание: аФЛ – антифосфолипидные антитела; ВА – волчаночный антикоагулянт; аКЛ – антитела к кардиолипину; анти-β2-ГПИ – антитела к β2-гликопротеину I; АФС – антифосфолипидный синдром; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ПЭ – преэклампсия; ФПН – фетоплацентарная недостаточность; ИФА – иммуноферментный анализ; ^(a) – определения клинических и лабораторных критериев, включая умеренный и высокий уровень IgG/IgM антител к кардиолипину или IgG/IgM антител к β2-гликопротеину I, см. в разделе «Пояснения и комментарии к классификационным критериям» (приведено ниже); ^(b) – позитивность по антифосфолипидным антителам должна быть подтверждена в течение трех лет после документально подтвержденного (в медицинской документации) клинического критерия; ^(c) – определения профилей высокого риска венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистых заболеваний см. в разделе «Пояснения и комментарии к классификационным критериям» (приведено ниже); ^(d) – сначала должна быть проведена объективная и/или лабораторная оценка для каждого соответствующего пункта; ^(e) – для оценки лабораторных показателей: 1) устойчивые результаты исследования антифосфолипидных антител (с разницей не менее 12 нед.) должны оцениваться на основании двух последовательных положительных результатов определения волчаночного антикоагулянта, двух последовательных самых высоких результатов определения антител к β2-гликопротеину I (два последовательных результата с одним умеренно положительным и одним высокоположительным тестом на антитела к кардиолипину/антитела к β2-гликопротеину I должны быть отмечены как «умеренно положительные», если нет дополнительных последовательных высоких результатов); 2) для проспективного сбора данных необходимы два последовательных положительных результата определения антифосфолипидных антител в течение трех лет после регистрации клинического критерия; 3) для ретроспективного сбора данных необходимы два последовательных положительных результата определения антифосфолипидных антител и хотя бы один положительный результат определения антифосфолипидных антител в течение трех лет после появления клинического критерия; 4) если у пациентов, получающих антикоагулянты (антагонисты витамина К, гепарин, прямые пероральные антикоагулянты, непрямой ингибитор фактора Ха), было проведено несколько анализов для определения волчаночного антикоагулянта, в оценку следует включать результаты анализов, проведенных без антикоагулянтов, если только результаты анализов, проведенных с антикоагулянтами, не были пересмотрены/подтверждены лицом, обладающим опытом проведения/интерпретации анализа волчаночного антикоагулянта (см. пояснения к классификационным критериям для более подробной информации); 5) умеренный (40–79 ЕД) и высокий (>80 ЕД) уровень антител к кардиолипину/антитела к β2-гликопротеину I определяется с помощью иммуноферментного анализа (подробнее см. пояснения к классификационным критериям); 6) для проспективных исследований самый последний тест на антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт и/или умеренный и высокий уровень антител к кардиолипину/антитела к β2-гликопротеину I) должен быть положительным для поддержания однородности исследовательских когорт

Пояснения и комментарии к классификационным критериям ACR/EULAR 2023

АФС представлен тромботическими, нетромботическими и акушерскими клиническими проявлениями, развивающимися у лиц, устойчиво позитивных по аФЛ [1, 2, 17, 18]. В статье D. Erkan [18] приводится калькулятор критериев АФС, размещенный онлайн на сайте ACR (<https://rheumatology.org/criteria>). Остается вопрос о целесообразности их использования и конкретных ситуациях, в которых их следует применять [16, 18]. D. Erkan [18] отмечает потребность разъяснения двух возможных недоразумений как для научных исследований, так и для клинической практики: 1) несоответствие пациента критериям АФС ACR/EULAR 2023, т. е. оценка ниже пороговых значений (менее 3 баллов по клиническим и по лабораторным маркерам), не означает отсутствия у него АФС, и этих пациентов необходимо анализировать отдельно, т. е. не объединять с пациентами, соответствующими критериям ACR/EULAR 2023; 2) соответствие пациента указанным критериям – это основание для включения его в однородную группу исследования, а не для принятия клинического решения по терапии.

С публикацией в 2023 г. классификационных критериев АФС появилась возможность переосмыслить вопросы его диагностики, чтобы заложить основу для субфенотипирования с помощью новых подходов, основанных на патофизиологии, и определить будущую программу исследований АФС, позволяющую учитывать неудовлетворенные потребности в лечении [18]. Остаются вопросы и по интер-

претации лабораторных маркеров АФС, в связи с чем вышла обновленная информация о лабораторном выявлении и интерпретации аФЛ для диагностики АФС: рекомендации подкомитета ISTH-SSC (Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis) и Научного и стандартизирующего комитета (Scientific and Standardization Committee) по аФЛ [19].

Валидация критериев ACR/EULAR 2023 проведена в ряде центров [20–22]. Китайская совместная группа по борьбе с АФС (APSCC, Antiphospholipid Syndrome Chinese Collaborative) оценила эффективность новых классификационных критериев у 427 китайских пациентов с АФС, 256 из которых имели достоверный диагноз АФС [22]. У 167 из 256 пациентов АФС был классифицирован как тромботический и у 41 – как акушерский. Для общей группы пациентов с АФС критерии ACR/EULAR 2023 показали более низкую чувствительность, чем критерии 2006 г. (78% против 87% соответственно), но более высокую специфичность (98% против 92% соответственно). У пациенток с акушерским АФС чувствительность была заметно ниже (56% против 93% соответственно) при более высокой специфичности (100% против 92% соответственно) [22]. Еще одно исследование, включавшее 526 пациентов, у 407 из которых был достоверный АФС, также показало более низкую чувствительность критериев 2023 г. по сравнению с вариантом 2006 г. Снижение чувствительности авторы связали с отсутствием определенных микрососудистых проявлений, более строгим определением заболеваемости во время беременности и исключением изолированной тромбоцитопении

(оценка меньше 3 баллов) и изолированной позитивности по IgM-аФЛ из клинических и лабораторных доменов соответственно [20]. Интересным представляется исследование S.G. Foddai и соавт. [23], в котором анализировались данные 249 пациентов (185 с АФС и 64 носителя аФЛ в соответствии с Сиднейскими критериями), имевших за последние 3 года стабильно положительные результаты по крайней мере по одному из аФЛ. Венозный тромбоз выявлен у 55 (29,8%), артериальный – у 63 (34%), осложнения во время беременности – у 67 (36,2%) из 185 пациентов. Использование критериев АФС 2023 г. выявило существенные различия в классификации пациентов, и 90 (48,7%) пациентов не смогли набрать необходимого количества баллов. Частота тромботического АФС по сравнению с результатами применения Сиднейских критериев снизилась с 47,3% до 34,9% из-за высокого сердечно-сосудистого риска в 23 случаях, профиля IgM аФЛ – в 6 случаях, у 2 пациентов – по обоим причинам. Доля пациенток с осложнениями беременности уменьшилась с 26,9% до 3,2% (39 случаев повторной потери беременности на ранних сроках и 20 случаев потери плода). Поэтому количество носителей аФЛ увеличилось с 26% до 61%. В ходе последующего наблюдения в связи с развитием дополнительных клинических проявлений после первого события диагноз АФС по критериям 2023 г. был подтвержден еще у 32 (35,6%) из 90 пациентов.

Авторы другого исследования, наблюдавшие 45 пациентов с первичным АФС (73% женщин; средний возраст – 49 лет) оценили риск осложнений с помощью скорректированной глобальной шкалы антифосфолипидного синдрома (aGAPSS, adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score) [24]. Обоим вариантам критериев АФС соответствовали 36 пациентов. Еще 5 пациентов соответствовали критериям 2006 г., а 4 – критериям ACR/EULAR 2023. Уровень соответствия между двумя вариантами классификационных критериев составлял 91%, индекс κ Коэна – 0,66. Пациенты, соответствовавшие критериям ACR/EULAR 2023, имели значительно более

высокие показатели aGAPSS по сравнению с остальными ($p=0,005$). Кроме того, 55% пациентов, имевших АФС по критериям ACR/EULAR 2023, были отнесены к категории высокого риска АФС на основе счета aGAPSS, в то время как те, кто не соответствовал критериям, в основном вошли в категорию низкого риска (77%). Критерии ACR/EULAR 2023 продемонстрировали корреляцию с aGAPSS, в большей степени – с лабораторными областями, в меньшей – с клиническими доменами.

Одним из заметных достижений в обновленной классификации АФС является четкое рассмотрение потенциальных причин, помимо аФЛ, как для артериального, так и для венозного тромбоза. Это включает определение высокого риска ВТЭ или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для предотвращения переоценки вклада аФЛ в развитие тромбоза. Новые критерии включают стратификацию риска тромбоза, основанную на сопутствующих факторах ВТЭ, а также на факторах риска ССЗ.

При оценке вероятности ВТЭ крупных сосудов необходимо учитывать факторы их риска [15, 25] (табл. 3). ВТЭ включает тромбоэмболию ветвей легочной артерии, тромбоз глубоких вен рук/ног, висцеральный тромбоз, тромбоз почечных вен, тромбоз церебральных вен и тромбоз/окклюзию вен сетчатки. По данным анамнеза и медицинской документации необходимо определить, произошел ли тромботический эпизод у пациента с высоким риском ВТЭ и/или ССЗ. Если у пациента был тромботический эпизод в анамнезе, но клинически значимые факторы риска ВТЭ или ССЗ известны, то макрососудистому событию следует присвоить минимально возможный отличный от нуля балл, чтобы избежать переоценки вклада аФЛ в патогенез тромбоза, и, наоборот, при отсутствии этих факторов риска присваивается максимальный балл – 3 для ВТЭ и 4 для артериальных тромбозов.

Высокий риск ВТЭ определяется на основании 1 и более большого фактора риска или 2 и более малых факторов риска (табл. 3).

Таблица 3. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений [15, 25]

Большие факторы риска ВТЭ (любой из нижеследующих факторов на момент тромботического события)	Малые факторы риска ВТЭ (2 или более из нижеследующих факторов на момент события)
1. Активное злокачественное новообразование, по поводу которого не проводилось лечение (или лечение проводилось, но не была достигнута эрадикация), или продолжается лечение (включая гормональную терапию), или рецидив/прогрессирование заболевания, несмотря на лечение на момент события.	1. Активное системное аутоиммунное заболевание или активное воспалительное заболевание кишечника (активность определяется по современным критериям и рекомендациям).
2. Госпитализация с острым заболеванием с соблюдением строгого постельного режима в течение как минимум 3 дней в течение 3 мес. до события.	2. Острая/активная тяжелая инфекция, например, сепсис, пневмония, SARS-CoV-2 (активность определяется по современным критериям и рекомендациям).
3. Серьезная травма с переломами или повреждением спинного мозга в течение 1 мес. до события.	3. Центральный венозный катетер в том же сосудистом русле.
4. Хирургическое вмешательство под общей/спинальной/эпидуральной анестезией продолжительностью >30 мин в течение 3 мес. до события.	4. Заместительная гормональная терапия, эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы или выполнение экстракорпорального оплодотворения
	5. Дальние путешествия (≥ 8 ч).
	6. Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²).
	7. Беременность или послеродовой период (6 нед. после родов)
	8. Длительная иммобилизация по причинам, не указанным выше (например, травма ноги), с которой связано ограничение подвижности, или постельный режим вне больницы в течение как минимум 3 дней.
	9. Хирургическое вмешательство под общей/спинальной/эпидуральной анестезией продолжительностью <30 мин в течение 3 мес. до события.

Примечание: ВТЭ – венозные тромбоэмболические осложнения

Таблица 4. Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний при артериальных тромбозах [15]

Факторы высокого риска ССЗ (любой из перечисленных ниже на момент события)	Факторы умеренного риска ССЗ (>3 из перечисленных ниже на момент события)
Артериальная гипертензия с систолическим АД \geq 180 мм рт. ст. или диастолическим АД \geq 110 мм рт. ст.	Артериальная гипертензия на фоне лечения или при постоянном систолическом АД \geq 140 мм рт. ст. или диастолическом АД \geq 90 мм рт. ст.
Хроническое заболевание почек с предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации \leq 60 мл/мин в течение более 3 мес. Курение в настоящее время. Сахарный диабет с поражением органов или большой длительностью заболевания (1-й тип \geq 20 лет; 2-й тип \geq 10 лет).	Продолжение курения Сахарный диабет без поражения органов и с небольшой продолжительностью заболевания (1-й тип <20 лет; 2-й тип <10 лет).
Гиперлипидемия (тяжелая) с уровнем общего холестерина \geq 310 мг/дл (8 ммоль/л) или холестерина ЛПНП >190 мг/дл (4,9 ммоль/л).	Гиперлипидемия (умеренная) на фоне лечения или при уровне общего холестерина выше нормы и <310 мг/дл (8 ммоль/л), или при уровне холестерина ЛПНП выше нормы и <190 мг/дл (4,9 ммоль/л). Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²).

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АД – артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела

При поражении крупных артериальных сосудов важным вопросом является определение высокого риска ССЗ для выявления альтернативной причины артериального тромбоза. В обновленной классификации предлагается схема определения высокого и умеренного риска ССЗ (табл. 4) [15, 23, 26–29].

К артериальным тромбозам относятся инфаркт миокарда (тромбоз коронарных артерий), тромбозы периферических/висцеральных артерий/артерий сетчатки, инсульт (диагноз ставится по международным критериям [27, 28]) и инфаркты других органов (например, почек, печени или селезенки) при отсутствии визуализируемого тромба. Разделение тромбоза на макрососудистый и микрососудистый имеет практическое значение так же, как и выделение пациентов с традиционными факторами риска тромбоза. Это разделение способствует более конкретному процессу оценки клинических проявлений, хотя и потенциально привносит субъективные факторы, когда обследование касается пациентов с высоким артериальным давлением, сахарным диабетом или другими заболеваниями [28, 29].

Заметным обновлением, включенным в новые критерии ACR/EULAR, является более точное определение микрососудистых проявлений АФС с использованием таких признаков, как ливедоидная васкулопатия, аФЛ-нефропатия, легочное кровотечение и ишемия миокарда, при которой нормальные коронарные артерии теперь определяются в рамках микрососудистой области. Эти сосудистые проявления АФС, как правило, наименее чувствительны к антикоагулянтам, и для их лечения крайне необходимы новые подходы. Микротромботический АФС чаще всего трансформируется в катастрофический АФС, который трудно поддается лечению. С клинической точки зрения очевидно, что люди с микрососудистыми заболеваниями, как правило, попадают в группы пациентов с самым высоким риском развития осложнений и повреждений, несмотря на традиционное лечение [30–34]. Введение этих признаков в критерии помогает выявлять пациентов, которым ранее ставился диагноз «вероятный АФС». Эти пациенты являются носителями аФЛ, но имеют клинические симптомы, которые не соответствуют критериям 2006 г.

Микроциркуляторные нарушения (домен 3; табл. 2) разделяются на предполагаемые и подтвержденные признаки. Интересно, что домен 3 не включает никаких нейрососудистых проявлений, и в нем нет пунктов, относящихся к экстракраниальным и внутричерепным сосудам – ни к крупным, ни к мелким. Микрососудистые на-

рушения при АФС были впервые выявлены и до сих пор лучше всего обнаруживаются в почечном микроциркуляторном русле; окклюзионные поражения в других тканях, вероятно, недостаточно хорошо распознаются. Это относится в особенности к тем органам, которые обычно не подвергаются биопсии, таким как головной мозг, сердце и брыжейка. Хроническая васкулопатия при АФС характеризуется прогрессирующим расширением интимы, что приводит к образованию тромбов и частично связано с пролиферацией эндотелиальных клеток, но может также протекать с пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и отложением богатого протеогликанами внеклеточного матрикса [33–35]. Молекулярные пути, которые вызывают эти сосудистые изменения, подробно не изучались, хотя сообщалось, что внеклеточный сигнальный путь mTOR/Akt является важным медиатором развития нефропатии при АФС и, следовательно, потенциальной фармакологической мишенью [35].

Предполагаемые признаки микрососудистого поражения включают древовидное ливедо (LR, livedo racimosum), ливедоидную васкулопатию, тромботическую нефропатию и легочное кровотечение.

LR при объективном исследовании выглядит как ничем иначе не объяснимое фиолетовое, «сетчатое», пятнистое поражение кожи. При оценке признаков в этом домене следует учитывать LR с неоднородным, необратимым и асимметричным стойким изменением цвета; LR с равномерным, обратимым и симметричным изменением цвета учитывать не следует.

Ливедоидная васкулопатия проявляется как ничем иначе не объяснимые болезненные папулы и эритематозно-фиолетовые пурпурные бляшки. Они способны быстро трансформироваться в геморрагические везикулы или буллы, которые в случае разрыва могут превращаться в небольшие болезненные язвы или сетчатые, сливные и болезненные язвы.

Острая или хроническая аФЛ-ассоциированная нефропатия может быть диагностирована при появлении следующих ничем иначе не объяснимых признаков: а) впервые возникшая артериальная гипертензия или ухудшение ранее хорошо контролируемой артериальной гипертензии; б) протеинурия \geq 0,5 г в суточной моче или соотношение в моче белок/креатинин \geq 0,5 мг/мг (50 мг/ммоль); в) острая почечная недостаточность (повышение уровня креатинина в сыворотке крови выше нормы) или г) клубочковая микроскопическая гематурия.

Легочное кровотечение выявляется по наличию клинической симптоматики или по данным визуализирующих методов исследования. Оно также относится к микрососудистым нарушениям, и к числу его признаков относятся респираторные симптомы (например, одышка, кашель, кровохарканье) и никак иначе не объяснимые легочные инфильтраты, указывающие на легочное кровотечение, которые могут быть обнаружены при визуализирующих исследованиях. Диагноз легочного кровотечения подтверждается по данным бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) или гистологически. Исследование выполняется при наличии признаков легочного кровотечения. К ним относится никак иначе не объяснимое повторное выявление геморрагической жидкости при БАЛ с аликвотами или макрофагами, нагруженными гемосидерином (>20%). В биоптате легкого выявляется капиллярит или микротромбоз.

К подтвержденным признакам микрососудистых нарушений относятся те, которые выявляются при биопсии органов или кожно-мышечного лоскута.

Ливедоидная васкулопатия. При гистологическом исследовании выявляется никак иначе не объяснимый тромбоз мелких сосудов дермы и/или пролиферация эндотелия (исследование выполняется при наличии клинических признаков ливедоидной васкулопатии, описанных выше).

Острая или хроническая аФЛ-ассоциированная нефропатия. Биопсия почки выполняется при наличии признаков АФС-нефропатии, описанных выше. Гистологические признаки включают: а) острые почечные сосудистые или гломерулярные тромботические микроангиопатические очаги с фибриновыми тромбами в артериолах или клубочках без воспалительных клеток или иммунных комплексов; б) хроническое поражение сосудов почек или клубочков, описываемое как артериальные или артериоларные организованные микротромбы с реканализацией или без нее, фиброзные и фиброзно-клеточные (артериальные или артериоларные) окклюзии, фокальная кортикальная атрофия с тиреоидизацией или без нее, фиброзная гиперплазия интимы или хронические/организованные клубочковые тромбы [35]. У пациентов с СКВ аФЛ-нефропатия выявляется независимо от признаков, связанных с волчаночным нефритом [35, 36].

В число подтвержденных микрососудистых проявлений включено и поражение миокарда, выявленное при помощи визуализирующих методов исследования или гистологически. Это никак иначе не объяснимый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST с нормальными данными коронарографии (инфаркт миокарда без структурного поражения коронарных артерий (MINOCA, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)), и изменения, обнаруженные при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, в число которых, согласно консенсусу экспертов CMRI (cardiac magnetic resonance imaging) 2018 г. [27], входит: а) позднее усиление гадолиниевого сигнала трансмурально или субэндокардиально; б) аномалии T2 (взвешенная визуализация или картирование); или в) аномалии перфузионной МРТ или гистологически подтвержденный тромбоз мелких сосудов сердца.

Ещё одно проявление, включенное в домен оценки микрососудистых нарушений, ранее фигурировавшее в проявлениях катастрофического АФС, — кровоизлияние в надпочечники (подтвержденное визуализирующими методами исследования или гистологически): никак иначе не объ-

яснимое кровоизлияние по данным компьютерной томографии или МРТ или гистологически подтвержденный тромбоз (микро)сосудистой сети надпочечников, например, надпочечникового сплетения, надпочечниковой вены.

Отличительной особенностью АФС является наличие акушерской патологии. В общей акушерской популяции 10–15% беременностей заканчивается ранними потерями, при этом 1–2% женщин имеют повторные выкидыши на ранних сроках беременности. У части женщин с повторными ранними выкидышами причины потери беременности остаются неизвестными. В 25–60% случаев повторных ранних выкидышей один из партнеров имеет аномальный кариотип [37–39]. У большинства женщин с ранними выкидышами может наступить успешная беременность без какого-либо специфического лечения [37]. Поздние потери плода (гибель плода) в общей акушерской популяции встречаются в 1–2% случаев [38]. В акушерстве потери плода уже давно используются в качестве критерия диагностики АФС [39, 40]. Однако прямая связь между аФЛ и повторным случаем потери плода независимо от того, происходит ли она на ранних или поздних сроках беременности, долгое время была предметом споров [40–42]. Кроме того, оценка других потенциальных причин потери беременности остается сложной и вызывающей вопросы. Существует более четкая связь между аФЛ и такими состояниями, как плацентарная недостаточность, преэклампсия или эклампсия. Следовательно, эти состояния проявляют большую специфичность в контексте АФС [41–43]. Согласно критериям 2023 г., у пациенток с ранними выкидышами без преэклампсии или плацентарной недостаточности диагноз АФС не подтверждается [4, 15]. Эти строгие критерии действительно повышают специфичность, однако в клинических исследованиях возникает проблема, связанная с исключением тяжелых патологических проявлений беременности, при которых отсутствуют преэклампсия и/или плацентарная недостаточность, несмотря на наличие высоких уровней аКЛ. Кроме того, в ряде исследований было показано значение для акушерской патологии не только IgG, но и IgM-аКЛ/анти-β2-ГПИ [38].

В критериях ACR/EULAR 2023 пересмотрена заболеваемость во время беременности с акцентом на поздние сроки в контексте основных сосудистых проблем и представлены разъяснения всех признаков, входящих в акушерский домен.

Выкидыш эмбриона — никак иначе не объяснимое самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш) на сроке до 10 нед. 0 дн. беременности.

Гибель плода — никак иначе не объяснимое самопроизвольное прерывание беременности на сроке от 10 нед. 0 дн. до 15 нед. 6 дн. (ранняя внутриутробная смерть) или от 16 нед. 0 дн. до 34 нед. 0 дн.

Тяжелая преэклампсия [43]

Преэклампсия определяется как повышение систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. в двух измерениях с интервалом не менее 4 часов после 20 недель беременности у ранее нормотензивной пациентки или у пациентки с хронической гипертензией¹ и появление одного

¹ У пациенток с хронической гипертензией можно диагностировать «наложившуюся преэклампсию», если после 20 недель беременности происходит внезапное нарастание исходной гипертензии и/или протеинурии.

из признаков: а) протеинурия $\geq 0,3$ мг/л (30 ммоль /л) в случайном образце мочи или б) уровень белка $\geq 2+$, если количественные измерения недоступны и имеется один или несколько из следующих «серьезных признаков»:

- значительное повышение АД: систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст. в двух измерениях с интервалом не менее 4 ч, пока пациентка соблюдает постельный режим (антигипертензивная терапия может быть начата сразу при подтверждении тяжелой гипертонии, и в этом случае критерии серьезного повышения АД уже имеются, нет необходимости ждать 4 часа);

- осложнения со стороны центральной нервной системы: впервые возникшая головная боль, не поддающаяся лечению и не предполагающая альтернативных диагнозов;

- нарушение зрения;

- отек легких;

- нарушение функции печени: повышение концентрации печеночных ферментов более чем в 2 раза от верхней границы нормы или сильная постоянная боль в правом подреберье/эпигастриальной области, не поддающаяся лечению и не предполагающая альтернативных диагнозов;

- нарушение функции почек: концентрация креатинина в сыворотке $> 1,1$ мг/дл или удвоение концентрации креатинина в сыворотке при отсутствии других заболеваний почек;

- тромбоцитопения: количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л.

Тяжелая плацентарная недостаточность: задержка внутриутробного развития плода диагностируется при расчетной массе плода менее 10-го перцентиля для гестационного возраста или при массе тела при рождении менее 10-го перцентиля для гестационного возраста при отсутствии фетально-неонатальных синдромов или генетических состояний, связанных с задержкой роста, и наличии одного или нескольких из следующих «серьезных признаков»:

- отклонения от нормы в тестах наблюдения за плодом, указывающие на гипоксемию плода (например, нерезультативный нестрессовый тест);

- отклонения от нормы при доплеровском исследовании, указывающие на гипоксемию плода, например, отсутствие конечно-диастолического кровотока в пупочной артерии;

- тяжелая задержка внутриутробного развития плода, предполагаемая по данным биометрии плода и указывающая на то, что предполагаемая масса плода или постнатальная масса тела при рождении меньше 3-го перцентиля для гестационного возраста;

- маловодие: индекс околоплодных вод ≤ 5 см или максимальный вертикальный карман < 2 см;

- нарушение кровообращения у матери (материнская сосудистая мальперфузия) по данным гистологического исследования плаценты. Данный диагноз подозревается при наличии тромбоза/инфаркта плаценты, неадекватного ремоделирования спиральных маточных артерий (децидуальная васкулопатия), уменьшения васкулосинцитиальных мембран, увеличения синцитиальных узлов или децидуального воспаления. *Нарушение кровообращения у матери при гистологическом исследовании плаценты может быть обнаружено у пациенток и при отсутствии аФЛ, но с задержкой внутриутробного развития плода и/или преэклампсией и даже при нормальной беременности; таким образом, это состояние не является специфичным для АФС.*

Домен, относящийся к акушерской патологии, вызывает наибольшее количество споров. В ретроспективном когортном исследовании [44] критериев 2006 г. и 2023 г., где анализировались данные 93 беременных женщин с первичным АФС, наблюдавшихся за период с 2005 по 2023 г., только 24 (25,8%) из них соответствовали критериям ACR/EULAR 2023. Пациентки, которые соответствовали новым классификационным критериям, были схожи с теми, кто не соответствовал, за исключением того, что они были моложе ($p < 0,001$) и имели меньшее число клинических беременностей ($p = 0,004$). Акушерская патология значительно реже встречалась у женщин, которые соответствовали критериям ACR/EULAR 2023 ($p < 0,001$). Пациентки, соответствующие новым критериям, в первую очередь характеризовались преждевременными родами до 34 недель из-за тяжелой плацентарной недостаточности ($p = 0,004$). Женщин с ранней и поздней потерей плода было значительно меньше ($p < 0,0001$ и $p < 0,03$ соответственно). Почти у половины этих пациенток наблюдалась тромбоцитопения ($p < 0,001$). Из серологических маркеров у этих пациентов чаще выявлялась позитивность по ВА ($p = 0,02$) и реже – по IgM аФЛ ($p = 0,05$). Авторы отметили, что почти три четверти пациенток, включенных в исследование, не соответствовали критериям ACR/EULAR 2023. В большинстве случаев новым критериям не соответствовали пациентки с ранней и/или поздней гибелью плода, а также те, у кого были обнаружены только IgM аКЛ/анти- $\beta 2$ -ГП1.

Высокая специфичность критериев ACR/EULAR 2023, ограниченных тяжелыми нарушениями плацентации, может привести к тому, что большинство пациенток с акушерским АФС не будут иметь этот диагноз по новым классификационным критериям.

Включение патологии клапанов сердца в критерии АФС обсуждалось с момента его выделения как симптомокомплекса [6, 7]. Сердечно-сосудистые проявления являлись характерными для АФС, при этом преобладают изменения клапанов сердца. К ним относятся утолщение и небактериальные вегетации клапанов (эндокардит Либмана – Сакса), поражающие около 30% пациентов и значительно повышающие риск инсульта [45–47].

В критериях АФС 2023 г. уточнена оценка поражения клапанов сердца. В этот домен включено утолщение створок клапана (не объяснимое другими причинами), соответствующее эхокардиографическим (ЭхоКГ) критериям Всемирной федерации кардиологов (World Heart Federation) [46]. Утолщение створок митрального клапана определяется как их толщина > 4 мм для лиц в возрасте 20–39 лет, > 5 мм для лиц старше 40 лет и > 3 мм для других клапанов в любом возрасте (утолщение клапана может быть ассоциировано с клапанной дисфункцией (регургитацией или стенозом).

Вегетации на клапане (не объяснимые другими причинами), которые, согласно рекомендациям Американского общества ЭхоКГ [46], определяются как «лохматые», дольчатые или округлые образования, обычно расположены на предсердной стороне атриовентрикулярных клапанов (митральный и трикуспидальный клапан) или желудочковой стороне аортального клапана, однако они могут располагаться на любой стороне любого клапана (размер сильно варьирует, но обычно < 1 см). Несмотря на «эхотекстуру» и расположение, напоминающие инфекционный эндокардит, аФЛ-ассоциированные вегетации могут выглядеть менее аморфными, более округлыми и могут не ассоциироваться

с деструкцией клапанов, в отличие от истинного инфекционного эндокардита. Вегетации на клапане могут быть ассоциированы с клапанной дисфункцией (регургитацией или стенозом).

Включение тромбоцитопении в отдельный домен свидетельствует о важности этого признака, но возможная его оценка невелика (табл. 2). Учитывается тромбоцитопения в пределах $20-130 \times 10^9/\text{л}$, не объяснимая другими причинами, подтвержденная по мазку периферической крови и выявляемая не менее двух раз.

Ряд экспертов были не согласны с пределами тромбоцитопении. Среди новых критериев, недавно включенных в классификацию АФС ACR/EULAR 2023, тромбоцитопения является одним из наиболее частых признаков. Важно учитывать возникновение тромбоцитопении у пациенток с аФЛ/АФС, поскольку это может привести к клиническим проявлениям, связанным с АФС, с трехкратным повышением риска тромботических и акушерских осложнений или смерти из-за развития полиорганной недостаточности. Наличие тромбоцитопении в анамнезе, вероятно, указывает на более тяжелый фенотип АФС (включая повышенный риск тромбоза). Дискуссия о необходимости применения антикоагулянтов и/или антиагрегантов у пациентов с АФС и носителей аФЛ с тромбоцитопенией состоялась на 7-м Международном конгрессе по противоречиям в ревматологии и аутоиммунным заболеваниям (CORA, *Controversies in Rheumatology and Autoimmunity*), который был организован в Турине (Италия) 18 марта 2023 г. [48]. Механизм развития тромбоцитопении при АФС еще не выяснен окончательно. К числу факторов, играющих определенную роль (по крайней мере у некоторых групп пациентов), относят: иммунную тромбоцитопеническую пурпуру с наличием аутоантител, подобных таковым при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП; аутоантитела к гликопротеинам тромбоцитов); опосредованную аФЛ активацию и потребление тромбоцитов; потенциально опасную для жизни тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП). Хотя тромбоцитопения при классическом АФС часто протекает в легкой форме (и, следовательно, может не требовать специфической терапии), существуют варианты острой тромбоцитопении, которые требуют срочного обследования и лечения. Для пациентов с ИТП-подобным заболеванием в настоящее время рекомендуется ритуксимаб; напротив, судя по некоторым данным, миметики тромбопоэтина могут быть связаны с повышенным риском развития тромботических осложнений. Более глубокое понимание тромбоцитопении при АФС потенциально может улучшить стратификацию риска, выявить новые аспекты патофизиологии АФС и способствовать разработке более индивидуализированных и целостных методов лечения [49].

Кроме клинических проявлений, в критериях 2023 г. отдельно учитываются лабораторные маркеры. В эти домены включены аФЛ, определяемые при помощи функционального коагуляционного теста (ВА), а также аФЛ, которые выявляются с использованием твердофазного анализа (аКЛ и анти- β_2 -ГП1) методом ИФА. Тест на ВА выполняется и интерпретируется в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) [50]. Основные положения определения ВА таковы:

1. Трехэтапная процедура (скрининг — исследование смешивания — подтверждение) с использованием

2 скрининговых тест-систем (1-я — тест с ядом гадюки Рас-села; 2-я — активированное частичное тромбопластиновое время, низкий уровень фосфолипидов и двуокись кремния в качестве активатора). Тест следует считать положительным, если хотя бы одна из двух тест-систем дала положительный результат после всех трех этапов фосфолипид-зависимой коррекции пролонгированных скрининговых тестов.

2. Результаты теста на ВА следует интерпретировать с осторожностью, поскольку ложноположительные и ложноотрицательные результаты могут возникнуть во время приема антикоагулянтов (исследование ВА в идеале проводится у пациентов, не получающих антикоагулянты), при острофазовом ответе (например, при остром тромбозе) из-за повышения уровня острофазовых белков (например, фактора VIII и С-реактивного белка) и во время беременности из-за повышения уровня факторов свертываемости.

3. Образцы от пациентов, получающих антикоагулянты (антагонисты витамина К, гепарин, прямые пероральные антикоагулянты, непрямой ингибитор фактора Ха), при анализе на ВА могут трактоваться как положительные или отрицательные только в том случае, если они проверены/подтверждены персоналом, имеющим опыт подобной интерпретации, и при исследовании применены реагенты, адсорбирующие антикоагулянты.

При оценке аФЛ методом ИФА (аКЛ и анти- β_2 -ГП1) имеют значение умеренные и/или высокие уровни:

— умеренные (40–79 ЕД) и высокие (>80 ЕД) пороговые значения следует определять на основе результатов стандартизированного ИФА, а не по результатам других методов исследования, таких как новые автоматизированные платформы с вариациями твердой фазы (например, магнитные микрочастицы и микросферы) и различные другие системы (хемилюминесцентный иммуноанализ (ХЛА), мультиплексный проточный иммуноанализ (МПИ) или проточная цитометрия);

— корреляция показателей между умеренными/высокими пороговыми значениями ИФА и данными автоматизированных платформ может варьировать в широких пределах. Например, по оценкам Комитета по науке и стандартизации ISTH, согласно результатам одного из исследований, значение IgG аКЛ в ИФА 40–79 ЕД соответствует значению в ХЛА 200–400 ед и МПИ 700–2000 ед. В нашем исследовании медиана высокопозитивных уровней IgG аКЛ в ИФА составила 109,0 [67,1; 120,0] ед, а в ХЛА — 480,4 [205,0; 1810,8] ед [51]. В настоящее время нет указаний для прямого применения этих методик, необходимы дополнительные контролируемые исследования.

Классификационные критерии ACR/EULAR 2023 для АФС стали значительным шагом вперед в определении более однородной популяции пациентов для клинических исследований [15]. Однако при явном выборе метода ИФА на аФЛ может непреднамеренно игнорироваться отсутствие согласованности и ограниченное использование ИФА в клинических лабораториях, что потенциально препятствует включению некоторых пациентов с АФС в клинические испытания. Действительно, в последние десятилетия появились и все чаще используются новые методы определения аФЛ на автоматизированных анализаторах. Данные опроса Коллегии американских патологов (CAP, *College of American Pathologist*) [52], проведенного в апреле 2023 г., показывают, что 59% и 64% участников используют методы, не связанные с ИФА, для определения IgG/М аКЛ

и анти-β2-ГП1 соответственно. Опросы в Италии показали снижение числа пользователей метода ИФА с 79,9% до 24,6% за последнее десятилетие [53]. Аналогичное изменение – с 74% до 22% – было зафиксировано в Великобритании при проведении оценки качества NEQAS (National External Quality Assessment Scheme) для аФЛ, в котором большинство участников (85%) были выходцами из европейских стран [54]. Переход к автоматизированным анализам обусловлен такими преимуществами, как меньшие различия между операторами, произвольный доступ, прямой интерфейс прибора с электронными документами пациента, более быстрое выполнение работ и устойчивость к нехватке технического персонала, и поэтому ожидается, что этот процесс продолжится. Учитывая такой рост использования автоматизированных анализаторов, для клинических лабораторий, проводящих клинические испытания, представляется нецелесообразным одновременно использовать ИФА и автоматизированные методы.

Плохая корреляция между результатами определения аФЛ с помощью ИФА и других методов, является серьезной проблемой, как указано в классификационных критериях, но это также относится и к применению ИФА в клинической практике. Исходный материал кардиолипина и β2-гликопротеина в сочетании с различиями в отслеживаемом калибраторе являются важными факторами, влияющими на наблюдаемые различия в результатах [55, 56]. Согласно недавнему исследованию эффективности определения аФЛ, проведенному CAP, в настоящее время в клинических лабораториях применяются как минимум 8 различных методов определения IgG аКЛ. В этих исследованиях используются различные уровни отсека (cut-off) [53] и значительно различаются количественные показатели. Основным препятствием на пути гармонизации методов иммунологического анализа на аФЛ является отсутствие общепринятых протоколов и/или реагентов. В число доступных международных стандартов входят стандарты Harris и стандарты Саппоро HСAL/EY2С9. Для калибровки можно использовать оба стандарта, но это не гарантирует согласованности в количественном определении аФЛ [52, 55]. Согласование интерпретации с использованием коэффициентов правдоподобия может служить краткосрочным подходом к продвижению дальнейшего развития определения аФЛ различными методами с учетом текущей практики.

Хотя руководящий комитет предлагает изучить возможность использования платформ, отличных от ИФА, в будущем, их текущая рекомендация может устареть, поскольку многие лаборатории уже используют эти новые автоматизированные платформы. Отказ от использования новых автоматизированных анализов может привести к трудностям для больниц при наборе пациентов или к несоблюдению новых критериев.

Заключение

Классификационные критерии АФС 2023 г. более точно определяют значение аФЛ и их относительную важность для выявления АФС, подчеркивают, что любое потенциальное событие, связанное с аФЛ, всегда должно рассматриваться в контексте оценки состояния пациента в целом, и содержат точные определения различных нетромботических и микрососудистых проявлений АФС, когда необходимость в более целенаправленном и эффективном лечении имеет первостепенное значение.

Критерии АФС, принятые в 2023 г., не следует использовать в качестве диагностического инструмента. Эти критерии позволяют идентифицировать однородные группы пациентов и позволяют исследователям принимать более персонализированные и упреждающие управленческие решения для четко определенных подгрупп пациентов с АФС на основе результатов высококачественных исследований.

В дальнейшем исследования в области АФС должны быть направлены на более точное определение субгрупп пациентов с АФС на основе более глубокого понимания лежащей в его основе патофизиологии, используя преимущества точно определенных аутоантител и биомаркеров, имеющейся информации о путях развития, объективных геномных, транскриптомных и протеомных подходах.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.:Литтера;2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow:Litterra;2004 (In Russ.)].
2. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
3. Hughes G. Hughes syndrome: The antiphospholipid syndrome – A clinical overview. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(1):3-12.
4. Hughes GR. Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): A disease of our time. *Inflammopharmacol*. 2011;19(2):69-73. doi: 10.1007/s10787-010-0071-3
5. Sontheimer RD. The anticardiolipin syndrome. A new way to slice an old pie, or a new pie to slice? *Arch Dermatol*. 1987;123(5):590-595. doi: 10.1001/archderm.123.5.590
6. Misasi R, Longo A, Recalchi S, Caissutti D, Riitano G, Manganeli V, et al. Molecular mechanisms of “antiphospholipid antibodies” and their paradoxical role in the pathogenesis of “seronegative APS”. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8411. doi: 10.3390/ijms21218411
7. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol*. 1987;26(5):324-326. doi: 10.1093/rheumatology/26.5.324
8. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):353-365. doi: 10.1097/00005792-198911000-00003
9. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309-1311. doi: 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F

10. 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
11. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(8):1181-1185.
12. Hohnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman – Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation.* 1996;93(8):1579-1587. doi: 10.1161/01.cir.93.8.1579
13. Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: “PRE-APS” (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes (“MAPS”). *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):76-80. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.008
14. Amigo MC, Garcia-Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(8):1181-1185.
15. Barbhayia 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
16. Knight JS, Erkan D. Rethinking antiphospholipid syndrome to guide future management and research. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(6):377-388. doi: 10.1038/s41584-024-01110-y
17. 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:keae058. doi: 10.1093/rheumatology/keae058
18. Erkan D. Antiphospholipid syndrome: To classify or not to classify? *Turk J Haematol.* 2024;41(1):37-40. doi: 10.4274/tjh.galenos.2024
19. Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: Guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2025;23(2):731-744. doi: 10.1016/j.jth.2024.10.022
20. Yang Y, Jiang H, Tang Z, Pan H, Liu H, Cheng X, et al. Assessment of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria in a Chinese cohort: Impact on clinical practice. *J Autoimmun.* 2024;146:103237. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103237
21. Zhao Y, Huang C, Zhou Y, Qi W, Cai B, Hu C, et al. Performance validation of the 2023 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism antiphospholipid syndrome classification criteria in an antiphospholipid syndrome cohort. *J Thromb Haemost.* 2024;22(6):1660-1674. doi: 10.1016/j.jth.2024.02.019
22. Lu Q, Gan Y, Yao Z, Li C. A diagnostic performance study of the 2023 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for patients with antiphospholipid syndrome from the Antiphospholipid Syndrome Chinese Collaborative cohort presenting with suspected antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Feb 25. doi: 10.1002/art.42835
23. Foddai SG, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Barinotti A, et al. 2023 ACR/EULAR classification criteria in existing research cohorts: An international study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(10):2770-2775. doi: 10.1093/rheumatology/keae058
24. Castillo-Martínez D, Mora-Ramírez M, Molina-Sánchez R, Amezcua-Guerra LM. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria identify patients at high risk of complications. *Clin Rheumatol.* 2024 Sep 18. doi: 10.1007/s10067-024-07144-7
25. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830
26. Taylor A, Kumar S, Pozzi N. Forecasting the future of antiphospholipid syndrome: Prospects and challenges. *Mo Med.* 2023;120(5):359-366.
27. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Petersen SE, Greenwood JP, Kramer CM, et al.; SCMR Clinical Trial Writing Group. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: Part I – Analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):67. doi: 10.1186/s12968-018-0484-5
28. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3918-3925. doi: 10.1002/art.22265
29. Corrigendum to: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(45):4317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz828
30. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
31. Erkan D, Derksen R, Levy R, Machin S, Ortel T, Pierangeli S, et al. Antiphospholipid syndrome clinical research task force report. *Lupus.* 2011;20(2):219-224. doi: 10.1177/0961203310395053
32. Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and symptomatic carriers of antiphospholipid antibody: Prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1560-1567.
33. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
34. Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1-5. doi: 10.1159/000352050
35. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2569-2579. doi: 10.1002/art.20433
36. Barbhayia M, Taghavi M, Zuily S, Domingues V, Chock EY, Tektonidou MG, et al.; New APS Classification Criteria Steering Committee and APS ACTION Collaborators. Efforts to better characterize “Antiphospholipid antibody nephropathy” for the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria: Renal pathology subcommittee report. *J Rheumatol.* 2024;51(2):150-159. doi: 10.3899/jrheum.2022-1200
37. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr Med Chem.* 2010;17(29):3431-3437. doi: 10.2174/092986710793176302
38. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2868-2671. doi: 10.1093/humrep/14.11.2868
39. Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the antiphospholipid syndrome. *Biomedicines.* 2023;11(8):2298. doi: 10.3390/biomedicines11082298
40. Long Y, Huang C, Cui Y, Xie Z, Zhou Y, Shi X, et al. Cluster analysis of antiphospholipid antibodies-associated adverse pregnancy outcome patients: Based on a 13-years cohort study. *Clin Exp Med.* 2023;23(8):5377-5388. doi: 10.1007/s10238-023-01195-x
41. Zhou Z, Teng J, Sun Y, Liu H, Cheng X, Su Y, et al. Characteristics of pregnancy complications and treatment in obstetric antiphospholipid syndrome in China. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3161-3168. doi: 10.1007/s10067-019-04670-7

42. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(1):77-85. doi: 10.1016/j.thromres.2011.02.006
43. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891
44. Martínez-Taboada VM, Gómez AM, Del Barrio-Longarela S, Merino A, Comins-Boo A, López-Hoyos M, et al. Impact of the 2023 ACR/EULAR classification criteria in women with primary antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(19):2162. doi: 10.3390/diagnostics14192162
45. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease – An evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(5):297-309. doi: 10.1038/nrcardio.2012.7
46. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004
47. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, Marie PY, Selton-Suty C, Wahl D. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(4):320. doi: 10.1007/s11926-013-0320-8
48. Zuily S, Cervera R, Foret T, Bertocchi S, Tincani A. Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: Is anticoagulation and/or antiaggregation always required? *Autoimmun Rev.* 2024;23(1):103417. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103417
49. Vreede AP, Bockenstedt PL, McCune WJ, Knight JS. Cryptic conspirators: A conversation about thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):231-240. doi: 10.1097/BOR.0000000000000595
50. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047
51. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Черкасова МВ, Лила АМ. Исследование антифосфолипидных антител иммуноферментным и хемилюминесцентным методами у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой (предварительные данные). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021;66(9):546-551. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Lila AM. Study of antiphospholipid antibodies by enzyme immunoassay and chemiluminescent methods in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (preliminary data). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2021;66(9):546-551 (In Russ.)]. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-9-546-551
52. Tebo AE, Willis R, Nwosu A, Bashleben C, Fox DA, Linden MA, et al. Reporting and establishment of reference intervals for antiphospholipid antibody immunoassays: A survey of participants in the College of American Pathologists proficiency testing program. *Arch Pathol Lab Med.* 2024;148(6):686-693. doi: 10.5858/arpa.2023-0095-CP
53. Carbone T, Infantino M, Antico A, Porcelli B, Villalta D, Pafundi V, et al. An Italian nationwide survey on the evolution of autoantibody diagnostics in autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(11):2277-2285. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/bhmk41
54. Zhang XS, Bizzaro N, Tebo AE, Nandakumar V, Infantino M, Carbone T, et al. Discouraging non-ELISA antiphospholipid antibody assays in antiphospholipid syndrome classification may hinder clinical research. *Immunol Res.* 2024;72(3):361-363. doi: 10.1007/s12026-023-09443-8
55. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: Report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):1-10. doi: 10.1002/art.33349
56. Pires da Rosa G, Ferreira E, Sousa-Pinto B, Rodriguez-Pintó I, Brito I, Mota A, et al. Comparison of non-criteria antiphospholipid syndrome with definite antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:967178. doi: 10.3389/fimmu.2022.967178

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