

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
РЕВМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НАСОНОВОЙ»

*На правах рукописи*

**ЧЕЛЬДИЕВА**  
**Фариза Алановна**

**ВНЕКРИТЕРИАЛЬНЫЕ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА  
У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ  
И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Специальность 3.1.27 — Ревматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор А.М. Лила

Москва — 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Методы исследования антифосфолипидных антител .....	18
1.2. Внекритериальные антифосфолипидные антитела.....	22
1.2.1. Антитела к домену I $\beta_2$ -гликопротеина 1.....	22
1.2.2. IgA антитела к кардиолипину и IgA антитела к $\beta_2$ -гликопротеину 1 .....	30
1.2.3. IgG/IgM антитела к комплексу фосфатидилсерин- протромбин .....	39
1.3. Тромбоцитопения и внекритериальные антифосфолипидные антитела .....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	50
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	50
2.2. Методы исследования.....	57
2.3. Статистический анализ.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
3.1. Оценка диагностической точности определения исследуемых антифосфолипидных антител методом хемилюминесцентного анализа .....	66
3.2. Сопоставимость двух методов исследования антифосфолипидных антител .....	76
3.3. Внекритериальные антифосфолипидные антитела.....	86

3.3.1. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой с IgG антителами к домену I $\beta_2$ -гликопротеина 1 .....	89
3.3.2. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой с IgA антителами к кардиолипину .....	99
3.3.3. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой с IgA антителами к $\beta_2$ -гликопротеину 1 .....	110
3.3.4. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой с IgG/IgM антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин .....	125
3.4. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома, классические серологические маркеры и внекритериальные антитела в динамике .....	143
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	154
ВЫВОДЫ.....	176
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	179

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- а-дсДНК — антитела к двуспиральной ДНК
- аКЛ — антитела к кардиолипину
- АНФ — антинуклеарный фактор
- аПТ — антитела к протромбину
- АФС — антифосфолипидный синдром
- аФЛ — антифосфолипидные антитела
- аФс/Пт — антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин
- аФс — антитела к фосфатидилсерину
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- анти- $\beta_2$ -ГП1 — антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1
- анти- $\beta_2$ -ГП1DI — антитела к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1
- ВА — волчаночный антикоагулянт
- вАФС — вторичный антифосфолипидный синдром
- верАФС — вероятный антифосфолипидный синдром
- ВУГП — внутриутробная гибель плода
- ДИ — доверительный интервал
- ИП — индекс повреждения
- ИФА — иммуноферментный анализ
- КЛ — кардиолипин
- МНО — международное нормализованное отношение
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
- ОППР — отношение правдоподобия положительного результата
- ОПОР — отношение правдоподобия отрицательного результата
- ОПЦ — отрицательная предсказательная ценность
- ОШ — отношение шансов
- ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром
- ПМ — полимиозит

ППЦ — позитивная предсказательная ценность

РА — ревматоидный артрит

РЗ — ревматические заболевания

СКВ — системная красная волчанка

ТП — тромбоцитопения

ФЛ — фосфолипиды

Фс — фосфатидилсерин

Фс/Пт — фосфатидилсерин-протромбин

ХЛА — хемилюминесцентный анализ

APL-S (APL-Score) — «счет антифосфолипидных антител»

AUC (area under the curve) — площадь под ROC-кривой

$\beta_2$ -ГП1 —  $\beta_2$ -гликопротеин 1

CU (chemiluminescent units) — хемилюминесцентные единицы

GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score) — шкала оценки активности антифосфолипидного синдрома

GPL (IgG phospholipid binding units) — фосфолипидсвязывающая активность иммуноглобулин G-антител к кардиолипину

Ig — иммуноглобулин

M — среднее арифметическое

MPL (IgM phospholipid binding units) — фосфолипидсвязывающая активность иммуноглобулин M-антител к кардиолипину

ROC-кривая (receiver operating characteristic) — «кривая ошибок»

SD — стандартное отклонение

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) — индекс активности системной красной волчанки

SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) — международная организация сотрудничества клиник системной красной волчанки

TLR — толл-подобные рецепторы

$\chi^2$  — критерий Пирсона

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Антифосфолипидный синдром (АФС) — аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся рецидивирующими тромбозами сосудов любой локализации и калибра, а также акушерской патологией (рецидивирующими потерями плода) [2, 13, 14]. В первоначальных критериях АФС тромбоцитопения (ТП) была включена в основные признаки заболевания [108]. Кроме того, ТП является одной из гематологических нарушений при системной красной волчанке (СКВ). Сочетание ТП и удлинения времени свёртывания в фосфолипидзависимых тестах свертывания крови при АФС является парадоксальным явлением и не ассоциируется с кровотечением.

Серологическими маркерами АФС являются антитела к фосфолипидам (или антифосфолипидные антитела — аФЛ), которые выявляются и при других аутоиммунных заболеваниях, среди них 1-е место занимает СКВ. АФС на фоне другого диагностированного заболевания считается вторичным, при отсутствии — первичным. В связи со схожестью клинико-иммунологических проявлений в 2006 г. экспертами было принято решение не подразделять АФС на первичный и вторичный, но условное разграничение остается и в настоящее время.

По современным представлениям, аФЛ являются не только серологическим маркером, но и важным патогенетическим фактором, вызывающим развитие основных клинических проявлений АФС [25, 174, 218]. Доказано, что антитела воздействуют практически на все процессы гемостаза, повреждая его защитные звенья (эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз), активируют тромбоцитарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы, а также вызывают иммуноопосредованное нарушение свертывания крови через систему комплемента [13].

По международным классификационным критериям АФС, к классическим серологическим маркерам относятся: антитела к кардиолипину (аКЛ)

иммуноглобулинов (Ig) G/IgM изотипов в средних и высоких уровнях; антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (анти- $\beta_2$ -ГП1) IgG/IgM изотипов и волчаночный антикоагулянт (ВА), которые выявляются в крови в средних или высоких уровнях по крайней мере 2 раза с промежутком времени не менее 12 нед [167].

Семейство аФЛ включает достаточно большую группу аутоантител, диагностическая значимость которых в настоящее время продолжает обсуждаться. Кроме того, у ряда пациентов имеются классические клинические признаки АФС без наличия стандартных аФЛ [64, 172, 237].

В существующие классификационные критерии СКВ в раздел «иммунологические нарушения» были включены аФЛ [26, 112, 192]. Пациенты с СКВ, положительные по аФЛ, имеют высокий риск тромбоэмболических осложнений, что требует проведения стратификации риска в зависимости от вида и уровней этих антител.

Таким образом, в настоящее время проблема диагностики АФС полностью не решена. Необходим поиск новых специфических серологических маркеров АФС и изучение динамики уровней аФЛ, которые могут иметь важное значение в определении прогноза заболевания и тактики терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на наличие лабораторных рекомендаций по исследованию аФЛ, сохраняются межлабораторные вариации в оценке результатов их определения. В настоящее время для измерения аФЛ используют в основном иммуноферментный анализ (ИФА). Альтернативой ИФА является автоматизированный хемилюминесцентный анализ (ХЛА) с высокой аналитической чувствительностью и производительностью, широким диапазоном определяемых концентраций и высокой точностью на любом отрезке калибровочной кривой [18, 218]. Внедрение в практику твердофазных методов иммунохимического исследования аФЛ позволит снизить межлабораторные вариации.

Отсутствие стандартизации в диагностических системах приводит к неоднородным результатам, в связи с чем до настоящего времени в полной мере не проведена стратификация различных аФЛ по их виду и уровням. Согласно работам зарубежных авторов, у пациентов с антителами к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 (анти- $\beta_2$ -ГП1DI) класса IgG риск тромбоза и патологии беременности был выше по сравнению с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI-негативными пациентами [189, 200]. Результаты других исследований подтвердили клиническую значимость антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин (аФс/Пт), которые ассоциировались с тройной позитивностью и высокой частотой тромбозов и акушерской патологией [51, 114, 269]. Имеются работы, показывающие, что комбинация ВА, анти- $\beta_2$ -ГП1 и аФс/Пт имеет большую диагностическую ценность при АФС [217]. Спорно и значение определения уровней IgA антител к фосфолипидам (ФЛ). Некоторые авторы не поддерживают включение IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в качестве маркера АФ [252], другие считают, что позитивность по IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 важна для оценки риска тромботических осложнений [71].

Существующие противоречия в оценке значимости аФЛ в диагностике АФС послужили основанием для проведения данной работы.

### **Цель исследования**

Исследовать внекритериальные антифосфолипидные антитела в сопоставлении с классическими у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой и их роль в развитии сосудистых осложнений.

### **Задачи исследования**

1. Определить диагностическую ценность IgG/IgM/IgA антител к кардиолипину, IgG/IgM/IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, IgG антител к домену I



$\beta_2$ -гликопротеина 1 и IgG/IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин в верификации антифосфолипидного синдрома.

2. Оценить сопоставимость уровней IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, определенных с помощью иммуноферментного и хемилюминесцентного анализов.

3. Изучить связь между основными клинико-лабораторными проявлениями антифосфолипидного синдрома, тромбоцитопенией и уровнями IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1.

4. Определить роль IgA антител к кардиолипину и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 в развитии сосудистых осложнений и тромбоцитопении у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой.

5. Исследовать IgG/IgM антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой.

6. Проанализировать динамику уровней антифосфолипидных антител и их связь с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома по результатам проспективного исследования.

### **Научная новизна**

Сопоставление результатов исследования IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 2 различными методами — с помощью ИФА и ХЛА — показало, что для диагностики АФС и оценки прогноза развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ наиболее точным и эффективным методом является ХЛА.

Оценены специфичность и чувствительность различных внекритериальных аФЛ в отношении достоверного АФС и его основных клинических проявлений. Высокая специфичность исследованных внекритериальных аФЛ свидетельствует о диагностической значимости IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и IgG/IgM аФс/Пт в верификации АФС у пациентов с сосудистыми осложнениями.

Доказана тесная взаимосвязь между артериальными тромбозами и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI/IgG аФс/Пт. Позитивность по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI увеличивает риски артериальных тромбозов в 2,70 раза, а позитивность по IgG аФс/Пт — в 3,22 раза.

При анализе взаимосвязи внекритериальных аФЛ с невынашиванием беременности отмечено, что акушерская патология в анамнезе на поздних сроках гестации ассоциируется с позитивными значениями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI.

Доказана взаимосвязь между ТП и позитивными значениями IgA анти- $\beta_2$ -ГП1.

### **Практическая значимость работы**

В качестве лабораторных критериев диагностики АФС рекомендовано определение IgG/IgM аФс/Пт. Для диагностики тромбозов наиболее полезными лабораторными тестами являются IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, IgA аКЛ, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgG аФс/Пт, а для диагностики артериальных тромбозов — IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgG аФс/Пт, в верификации акушерской патологии — IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI.

Исследование различных серологических маркеров при тромбозах любой локализации и акушерской патологии позволило разработать алгоритм диагностики АФС, который будет способствовать своевременной диагностике заболевания и прогнозированию риска развития тромбоэмболических осложнений и акушерской патологии у пациентов с АФС и СКВ.

Основные результаты работы внедрены в практику ведения больных ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», а также в учебную программу циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО и ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Результаты работы рекомендовано использовать в процессе комплексного обследования амбулаторных и стационарных пациентов с АФС и СКВ.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Уровни позитивности антифосфолипидных антител в различных методах их исследования следует стратифицировать для каждой лаборатории, они могут отличаться от значений, заявленных производителями реагентов.

2. В диагностике антифосфолипидного синдрома и в оценке риска развития сосудистых осложнений у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой наиболее точным и эффективным методом является хемилюминесцентный анализ.

3. При подозрении на антифосфолипидный синдром у пациентов с тромбозами и акушерской патологией наряду с классическими антифосфолипидными антителами рекомендовано определение IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1.

4. У пациентов с сосудистыми осложнениями исследование IgA антител к кардиолипину и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 не должно быть первостепенным, так как, несмотря на их высокую специфичность (95 и 93% соответственно) в диагностике антифосфолипидного синдрома, они обладают низкой чувствительностью (54 и 44% соответственно) и не выявляются изолированно.

5. Риск развития тромбозов у пациентов с позитивными значениями IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин был в 4 раза выше, а риск развития антифосфолипидного синдрома — в 5,55 раза, что свидетельствует о важности исследования этих антител.

## **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены: на Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (2019 г.), ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» «Современная ревматология — эволюция взглядов: pro et

contra» (2019 г.), ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» «Ревматология — 2020: реализация практического опыта в условиях новой реальности» (2020 г.), на XIX Всероссийской школе ревматологов им. В.А. Насоновой (2020 г.), Российском форуме по тромбозу и гемостазу (2020 г.), XX Юбилейной всероссийской школе ревматологов им. акад. В.А. Насоновой с международным участием (2021 г.), IX научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (2021 г.), форуме антитромботической терапии с международным участием (FACT bridge 2021), научно-практической конференции НАТГ «Всемирный день тромбоза–2021» и премии НАТГ в области изучения тромбозов, кровотечений и патологии свертывания крови (2021 г.), ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с международным участием «Системные иммуновоспалительные заболевания: научные исследования и реальная клиническая практика» (2021 г.), XXI Всероссийской школе ревматологов им. акад. В.А. Насоновой с международным участием (2022 г.), Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-й Конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (2022 г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО 06.06.2022 и на заседании ученого совета ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» 24 мая 2022 г. Проведение исследования одобрено комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №12 от 16.10.2019) и комитетом по этике при ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №25 от 19.12.2019).

По результатам работы была назначена стипендия Правительства Российской Федерации на 2021/2022 гг. (приказ №796 Минобрнауки России «О назначении стипендий Правительства Российской Федерации студентам (курсантам, слушателям) и аспирантам (адъюнктам), обучающимся по очной форме в государственных организациях, осуществляющих образовательную деятельность по образовательным программам высшего образования,

находящихся в ведении федеральных государственных органов, на 2021/22 учебный год»).

Работы были отмечены на конкурсах: II место на конкурсе авторских рукописей 2020 г. «Система гемостаза — коагулопатии — массивные кровотечения — патология системы комплемента», организованного Национальной ассоциацией по тромбозу и гемостазу и научно-практическим журналом «Тромбоз, гемостаз и реология» за работу «Антифосфолипидные антитела и уровни компонентов комплемента у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом»; II место на IX научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (27 марта 2021 г.) в секции «Конкурс молодых ученых, устные выступления» за выступление «Развитие достоверного антифосфолипидного синдрома после перенесенной коронавирусной инфекции».

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

В соответствии с целью исследования автором изучена научная литература по теме работы, подготовлены и опубликованы обзоры литературы. Совместно с научным руководителем и научным консультантом определены цель и задачи исследования, выбраны методы для его проведения. Была разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого пациента. На протяжении всего периода наблюдения проводилась курация обследованных больных. Разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Все полученные результаты тщательно проанализированы, статистически обработаны. Сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации.

## **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты данной работы внедрены и применяются в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», материалы диссертационного исследования используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов на кафедре ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО и ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 210 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение собственных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 20 отечественных и 252 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 73 таблицами, 27 рисунками и 3 клиническими примерами.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 литературных обзоров, 5 оригинальных научных статей, 4 описания клинических случаев в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, и прочих журналах, 27 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АФС — приобретенное тромбофилическое состояние, основными клиническими проявлениями которого являются тромбозы сосудов любой локализации и калибра, а также акушерская патология (рецидивирующий синдром потери плода); рисунок 1 [2, 13]. Развитие клинических проявлений АФС связано с гиперпродукцией аФЛ. К серологическим маркерам АФС, согласно международным диагностическим критериям, отнесены только 3 вида аФЛ, обнаруживаемые вместе или по отдельности — ВА, аКЛ классов IgG и IgM, а также анти- $\beta_2$ -ГП1 классов IgG и IgM [167].]. Для диагностики АФС уровень аФЛ должен быть средне- и/или высоко-позитивным (для аКЛ это уровни обычно выше 40 GPL (IgG phospholipid binding units – фосфолипидсвязывающая активность IgG аКЛ) и/или MPL – (IgM phospholipid binding units — фосфолипидсвязывающая активность IgM аКЛ), для анти- $\beta_2$ -ГП1  $\geq 99$ -й перцентиль) в 2 последовательных определениях с промежутком времени не менее 12 нед, что позволяет исключить транзиторное их повышение на фоне инфекций и других состояний [13, 19].

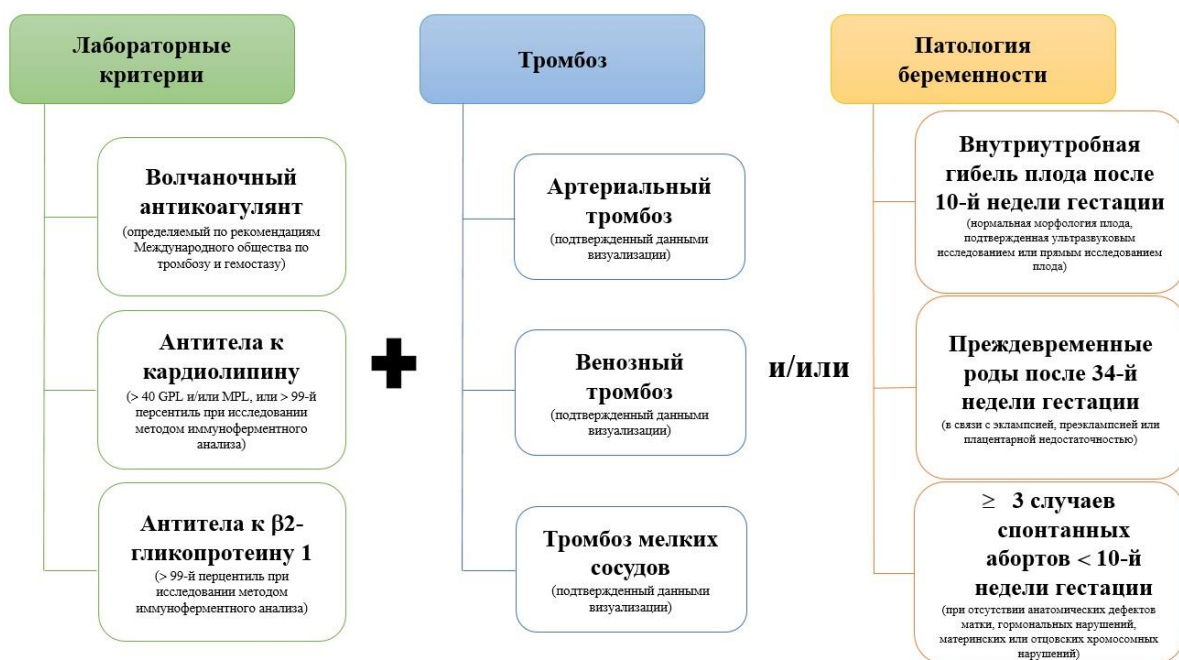


Рисунок 1. Международные диагностические критерии антифосфолипидного синдрома [195 (в модификации)]

Вопрос о значимости уровней и видов аФЛ остается открытым и продолжает обсуждаться на всех конференциях по аФЛ. По современным представлениям, аФЛ являются не только серологическим маркером, но и важным патогенетическим фактором, вызывающим развитие основных клинических проявлений АФС. Среди наиболее изученных механизмов влияния аФЛ можно выделить следующие (рисунок 2):

1. Активация клеток анти- $\beta_2$ -ГП1 посредством воздействия на рецепторы аннексина А2, аполипопротеина Е 2 (АpoER2), толл-подобного рецептора (TLR) 2 и TLR4 [166, 194, 201, 242].

2. Воздействие через дополнительные «партнерские» белки. Некоторые «рецепторы» анти- $\beta_2$ -ГП1 (например, аннексин А2) и сам анти- $\beta_2$ -ГП1 не имеют цитоплазматического домена для передачи сигналов, в связи с чем изучаются дополнительные «партнерские» белки, передающие активирующие сигналы в цитоплазму [135, 242, 263].

3. Активация тромбоцитов аФЛ. А.Д. Terrisse и соавторы недавно исследовали путь передачи сигналов, с помощью которого аФЛ (особенно IgG, определяемый у пациентов с АФС) активируют тромбоциты *ex vivo* через поверхностный гликопротеин Iba (рецептор тромбоцитов для фактора Виллебранда) и TLR2 посредством механизма, включающего фосфоинозитид-3-киназу класса  $\alpha$  и  $\beta$  (PI3K) изоформы [231]. Одним из последующих последствий передачи сигналов PI3K является активация серин/треонин-специфичных киназ — протеинкиназы В (Akt), пути, способствующего выживанию, пролиферации и миграции клеток.

4. Паракринное распространение и активация эндотелиальных клеток. Антитела к  $\beta_2$ -ГП1 запускают высвобождение «внеклеточных везикул» из эндотелиальных клеток — микрочастицы и экзосомы. Далее везикулы активируют эндотелиальные клетки по механизму, зависящей от одноцепочечной РНК, передающей сигналы через TLR7 к клетке-реципиенту [260].

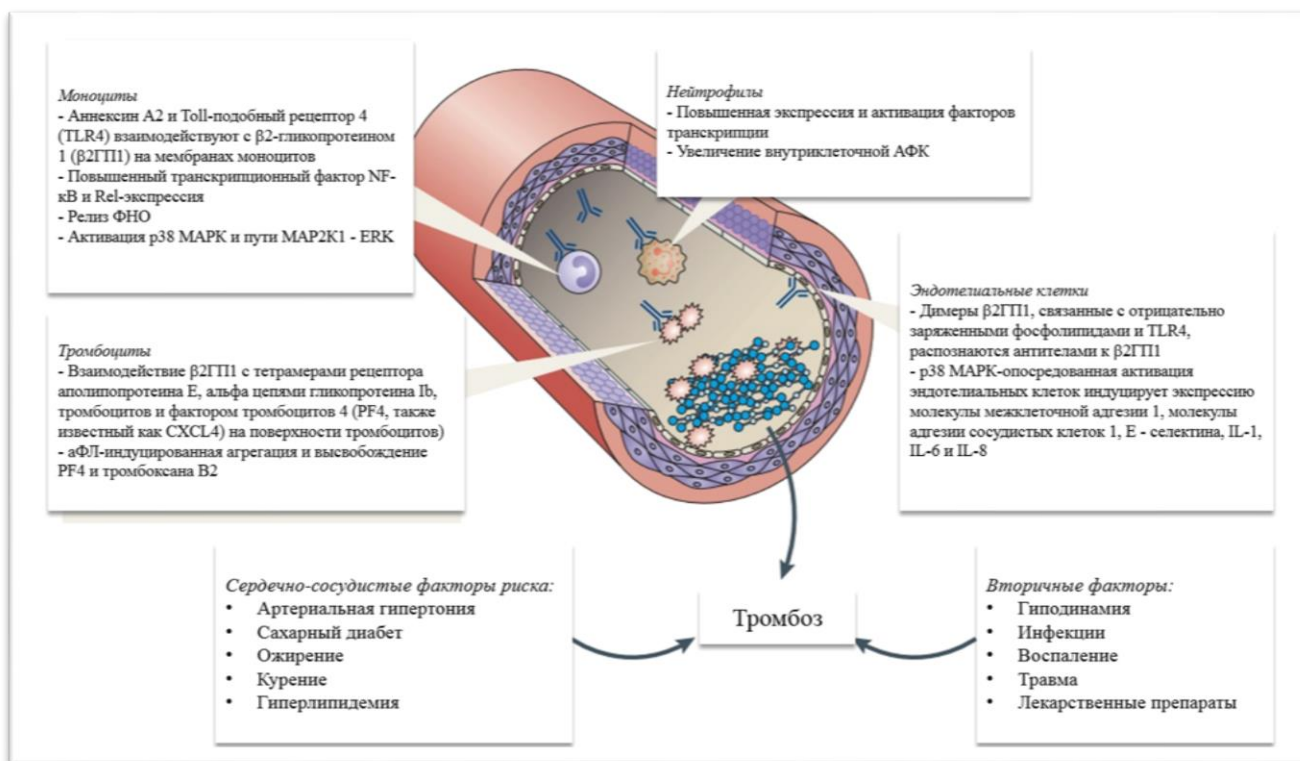
5. Дисфункция эндотелиальных клеток и их предшественников [34, 255].



6. Активация комплемента. Механизм активации комплемента при АФС не полностью понятен. Существует мнение, что повреждение ткани при АФС может быть вызвано воспалением, опосредованным анафилотоксинами (С3а, С4а, С5а), которые индуцируют активацию эндотелиальных клеток и протромботический эффект посредством мембраноатакующих комплексов или С5а-рецептора (CD 88) [103, 105, 129, 144, 161, 176, 219, 256].

7. Формирование тяжелой гиперплазии интимы, вызывающей васкулопатию у пациентов с АФС с последующим исходом в окклюзию артерий (главным образом, вызванным стенотическим поражением) [50, 60].

Таким образом, аФЛ оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья (рисунок 2).

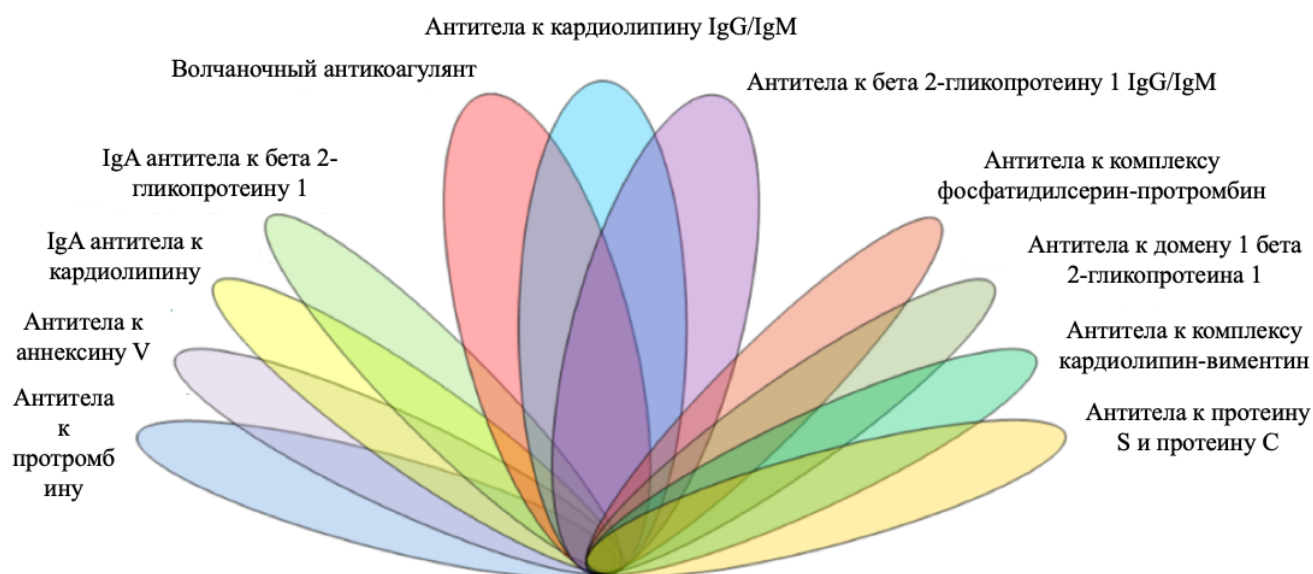


**Рисунок 2.** Патогенетическое воздействие антифосфолипидных антител [218 (в модификации)]

### 1.1. Методы исследования антифосфолипидных антител

Поскольку диагноз АФС не может быть выставлен без наличия аФЛ, обнаружение их в крови является первостепенной задачей в диагностике заболевания, так как тромбозы и патология беременности встречаются и при многих других заболеваниях [267]. Кроме того, результаты лабораторных исследований имеют решающее значение для прогнозирования и стратификации риска развития клинических проявлений АФС [74, 127, 196, 230, 243].

АФЛ — это семейство различных аутоантител, которые взаимодействуют с фосфолипидными детерминантами клеточных мембран, фосфолипидно-белковыми комплексами, фосфолипидсвязывающими белками, белками свертывающей системы крови [14]. Существует широкий спектр аФЛ, которые взаимодействуют с отрицательно заряженными фосфолипидными поверхностями многих клеток и тканей по различным механизмам. Эти аФЛ, помимо критериальных антител, включают и некритериальные: анти- $\beta_2$ -ГП1DI, антитела к аннексину V, антитела к аннексину II, антитела к протромбину (аПТ), аФс/Пт, антитела к комплексу кардиолипин-виментин, антитела к протеину S и протеину C и др. (рисунок 3) [47].



**Рисунок 3.** Спектр антифосфолипидных антител [47 (в модификации)]

R.A.S. Roubey (1996 г.) разделяет аФЛ на подгруппы по методу их определения (таблица 1) [207].

**Таблица 1.** Спектр антифосфолипидных антител, выявляемых в крови больных антифосфолипидным синдромом (R.A.S. Roubey, 1996)

<p><b><i>Определяемые твердофазным ИФА, в котором в качестве антигена используется КЛ:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– аКЛ;</li><li>– анти-<math>\beta_2</math>-ГП1;</li><li>– антитела к другим фосфолипидсвязывающим белкам (АМА, аФЭ, антитела к фактору активации тромбоцитов)</li></ul>
<p><b><i>Определяемые с помощью фосфолипидзависимых коагуляционных тестов:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– аПТ;</li><li>– анти-<math>\beta_2</math>-ГП1;</li><li>– антитела к факторам V и X;</li><li>– ВА</li></ul>
<p><b><i>Антитела, не определяемые стандартными методами определения:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– к белку S;</li><li>– к белку C;</li><li>– к тромбомодулину;</li><li>– к гепарансульфату;</li><li>– к CD36;</li><li>– к фосфолипазе A2;</li><li>– к окисленным липопротеидам низкой плотности</li></ul>

*Примечание:* АМА — антимиохондриальные антитела, аФЭ — антитела к фосфатидилэтаноламину.

Исторически ИФА был ведущим методом для определения аФЛ к  $\beta_2$ -ГП1 и его комплекса с КЛ вследствие специфических иммунохимических свойств полистироловой поверхности в качестве твердой фазы для адсорбции основных аутоантигенов [3]. В настоящее время в клинических лабораториях для измерения аФЛ продолжают использовать ИФА с различными тест-системами, согласно рекомендациям по их количественному определению [133, 193, 203, 259]. Вместе с тем, несмотря на наличие рекомендаций, сохраняются межлабораторные вариации в результатах определения классических антител, а еще больше

вариаций отмечается при определении других разновидностей аФЛ и различных классов Ig (A, M, G) [75, 88, 208].

Одним из недостатков определения аФЛ методом ИФА является их низкая специфичность. При определении аФЛ методом ИФА выявляются различные типы антител, которые могут не обладать патогенными свойствами — например, низкоаффинные антитела, криптические аФЛ и др. [182]. На результаты значений аКЛ и анти- $\beta_2$ -ГП1 при исследовании ИФА могут также влиять другие факторы: свойства стандартных и контрольных сывороток (специфичность, avidность, стабильность), технология ИФА, аналитические характеристики используемых тест-систем, способ построения калибровочной кривой для количественной оценки полученных данных, наличие интеркуррентной инфекции и др. [1].

За последние десятилетия было разработано несколько новых технологий для определения аФЛ и предприняты многочисленные попытки стандартизации проводимых тестов [61]. В целях стандартизации исследований и оценки клинической значимости аФЛ, входящих не только в последние классификационные критерии, но и внекритериальных аФЛ, внедряют новые методы определения: ХЛА, тонкослойная хроматография, многострочный точечный анализ, иммуноблоттинг на основе поливинилиденфторидной мембраны, мультиплексный лайн-блоттинг [17, 18, 218].

Метод ХЛА представляет собой иммуноанализ, состоящий из 2 этапов. Магнитные частицы, покрытые КЛ и человеческим очищенным  $\beta_2$ -ГП1, способны захватывать аФЛ из тестируемого образца сыворотки крови. После инкубации, магнитной сепарации и промывки добавляется индикатор, состоящий из меченого изоломинолом антитела к человеческому IgA/IgM/IgG, который способен связываться с захваченным аФЛ на магнитных частицах. После 2-й инкубации, магнитной сепарации и промывки добавляются реагенты, запускающие люминесцентную реакцию. Испускаемый свет этой реакции измеряется оптической системой BIO-FLASH в относительных световых

единицах (RLU), которые прямо пропорциональны концентрации аФЛ в образце. RLU автоматически переводятся аппаратом при помощи рабочей кривой, специфичной для конкретного прибора, в хемилюминесцентные единицы (chemiluminescent units — CU), которые служат единицей измерения определяемых аФЛ методом ХЛА. Иммуноанализ с помощью BIO-FLASH® способен выявлять даже небольшие различия в исследуемых образцах. Кроме того, в настоящее время не существует признанных международных стандартов для измерения аФЛ. В связи с вышесказанным, каждая лаборатория должна установить свой собственный нормальный диапазон значений на основе проводимых контрольных исследований.

Преимущества ХЛА в высокой аналитической чувствительности и производительности, широком диапазоне определяемых концентраций с сохранением высокой точности на любом отрезке калибровочной кривой (метод полностью исключает влияние интерферирующих веществ при измерении, что гарантирует высокую точность результата, в отличие от классических ИФА анализаторов) [18, 72]. К недостаткам ХЛА относят ограниченную панель тестов, закрытые аналитические системы [61].

По данным литературы, ХЛА имеет более низкую чувствительность в целом, по сравнению с ИФА, но более специфичен, чем ИФА, для идентификации пациентов с АФС [70]. Это связано с тем, что системы ХЛА отличаются от систем ИФА наличием антигенных и фосфолипид-протеиновых комплексов на магнитных частицах, а не на поверхности микротитровальных углублений. Важным является связывание  $\beta_2$ -ГП1 с твердой фазой, поскольку это связывание влияет как на плотность антигена, так и на ориентацию и конформацию белка. Системы покрытий, используемые методом ХЛА, обеспечивают принципиальную разницу по сравнению с ИФА и, вместе с реакцией амплификации по хемилюминесцентному принципу, объясняют значительно более высокие уровни аФЛ, которые выявляются с помощью автоматизированных систем [70].

## **1.2. Внекритериальные антифосфолипидные антитела**

На сегодняшний день значимость определения IgG аКЛ, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 и ВА при диагностике АФС не вызывает вопросов, в то время как вопрос о важности определения IgM аКЛ и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 до сих пор остается открытым, так как IgM аФЛ больше всех реагируют как на инфекционное, так и на аутоиммунное воспаление. Несмотря на, казалось бы, немалое количество маркеров заболевания (5 лабораторных маркеров), встречаются пациенты с классическими признаками АФС, но с отрицательными аФЛ. Кроме того, по результатам многочисленных исследований было показано, что ВА является лучшим предиктором тромботических осложнений и неблагоприятного исхода беременности, по сравнению с аКЛ или анти- $\beta_2$ -ГП1 [74, 82, 93, 142]. Однако интерпретация положительного результата ВА часто затруднена на фоне антикоагулянтной терапии и слабоположительного/сомнительного теста на ВА. В связи с вышесказанным возникла необходимость в поиске новых специфических маркеров для повышения диагностической точности заболевания.

### **1.2.1. Антитела к домену I $\beta_2$ -гликопротеина 1**

Работы, выполненные в 1990-х годах, прояснили, что истинными антигенными мишенями аФЛ являются не ФЛ как таковые, а белки плазмы, связанные с анионной (не обязательно фосфолипидной) поверхностью [38]. Среди них были описаны  $\beta_2$ -ГП1 [30, 36], протромбин [58, 94], белок С [178], белок S [178], аннексин V [151], кининогены с высокой и низкой молекулярной массой [228], окисленные липопротеины низкой плотности [245], активатор тканевого плазминогена [8, 66], фактор свертывания XII [124], компонент комплемента C4 [202], фактор комплемента Н и фактор свертывания VII/VIIA [41]. Поскольку большинство из этих белков принимает участие в регуляции свертывания крови, то антитела, которые снижают их концентрацию в плазме или препятствуют их

функционированию, могут вызывать дисбаланс про- и антикоагулянтной систем. Это может объяснять, по крайней мере, частично, повышенный риск тромбоза у пациентов с аФЛ.

$\beta_2$ -ГП1 является одним из самых важных и изученных кофакторов аФЛ. Известно, что  $\beta_2$ -ГП1 состоит из 5 доменов [162]. Предполагается, что каждый из доменов отвечает за определенные функции, в связи с чем уделяется большое внимание изучению антител к доменам  $\beta_2$ -ГП1 и их роли в клинических проявлениях АФС.

Впервые  $\beta_2$ -ГП1 был описан в 1961 г. E. Schultze [214]. Он представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 43 кДа. В плазме человека обнаруживается в концентрациях 50–400 мкг/мл, синтезируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами и клетками трофобласта [56, 184]. При изучении его физиологической роли была обнаружена способность гликопротеина связываться с отрицательно заряженными участками макромолекул: липопротеинов, тромбоцитов, гепарина, а также митохондрий. Как известно, отрицательно заряженные макромолекулы способны запускать внутренний путь свертывания крови, в связи с чем было высказано предположение о роли  $\beta_2$ -ГП1 как физиологического нейтрализатора коагуляции. Кроме того,  $\beta_2$ -ГП1 ингибирует аденозиндифосфат-зависимую агрегацию тромбоцитов. Позднее было обнаружено, что  $\beta_2$ -ГП1 является составной частью хиломикрон, липопротеинов очень низкой и высокой плотности, доказана его роль в метаболизме липидов (активация липопротеинлипазы). Две независимые группы исследователей выявили, что С-конец белка специфически взаимодействует с липополисахаридом [22, 136]. Было показано, что уровни  $\beta_2$ -ГП1 в плазме крови обратно коррелируют с маркерами воспаления, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6 и интерлейкин-8 [22].

В 1968 г. были описаны случаи недостаточности  $\beta_2$ -ГП1, которые никак не проявлялись клинически. В 1990 г., в связи с открытием  $\beta_2$ -ГП1 как кофактора для аФЛ, он вновь стал активно изучаться.  $\beta_2$ -ГП1 состоит из 326 аминокислотных

остатков, расположенных в 5 доменах. Домены I–IV состоят из 60 аминокислот, каждая из которых содержит 2 дисульфидных мостика. Домен V является aberrантным, отвечает за связывание  $\beta_2$ -ГП1 с ФЛ через кластер положительно заряженных аминокислот (282–287); этот кластер также опосредует адгезию  $\beta_2$ -ГП1 к клеткам, на которые нацелены аФЛ, включая трофобласт и эндотелиальные клетки [9, 118, 162].

В конце 90-х годов XX в. многие исследования были направлены на выявление эпитопов  $\beta_2$ -ГП1 для связывания антител и определение их клинической роли [9, 56, 69, 121, 185]. Некоторые авторы утверждали, что эпитоп для связывания анти- $\beta_2$ -ГП1 был локализован на домене IV, другие — на домене V [96]. Проводимые исследования показали, что анти- $\beta_2$ -ГП1 могут связываться с каждым из 5 доменов. В настоящее время домен I рассматривается как «иммунодоминантный эпитоп» [56, 69, 189].

Реактивность антител против домена I была впервые описана в 1998 г. G.M. Iverson, которым были разработаны  $\beta_2$ -ГП1 с делецией доменов [121]. При использовании поверхностного плазмонного резонанса было показано, что эпитоп иммунодоминантного связывания для анти- $\beta_2$ -ГП1 локализуется в домене I [154]. Создание вариантов  $\beta_2$ -ГП1 человека с точечными мутациями в домене I позволило наблюдать прерывистую природу основного эпитопа, который включает в себя аргинин 39–аргинин 43, аспарагиновую кислоту 8–аспарагиновую кислоту 9 и, возможно, область связывания между доменом I и доменом II [117, 122, 204]. Позднее было обнаружено, что эпитоп является конформационно-зависимой структурой. Описано 3 конформации  $\beta_2$ -ГП1 (рисунок 4).

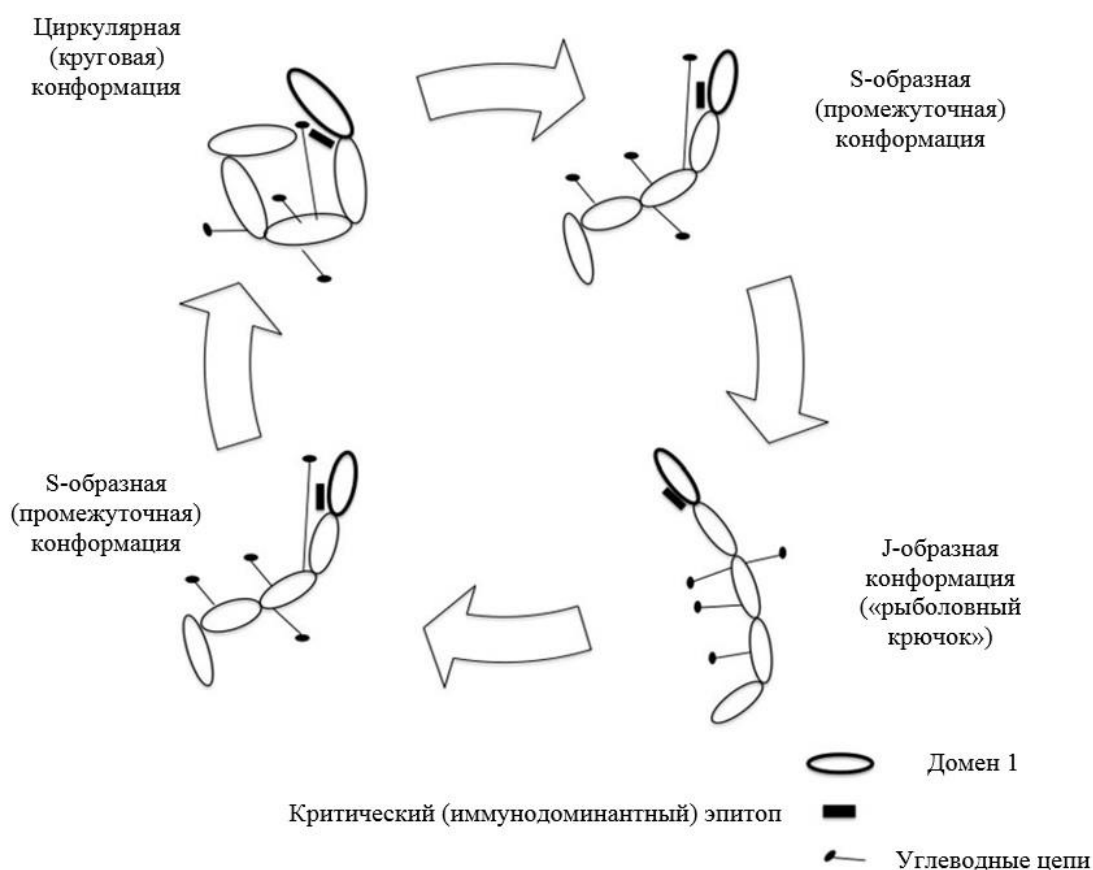
1. Циркулирующая в плазме — круговая (циркулярная) конформация  $\beta_2$ -ГП1 [22]. В круговой конформации  $\beta_2$ -ГП1 домен I взаимодействует с доменом V, скрывая таким образом критический эпитоп. При связывании с подходящими анионными поверхностями, например, с КЛ, другими ФЛ или с



липополисахаридами, молекула раскрывается в J-образную конформацию («рыболовный крючок») [46, 215].

2. При открытии  $\beta_2$ -ГП1 в J-конформацию критический эпитоп аргинин 39–глицин 43 подвергается воздействию и становится таким образом доступным для связывания антител [56].

3. Когда  $\beta_2$ -ГП1 принимает S-образную (промежуточную) форму, эпитоп покрывается углеводными цепями доменов III–IV. Эти остатки образуют защиту от домена I, предотвращая таким образом связывание анти- $\beta_2$ -ГП1. Известно, что анти- $\beta_2$ -ГП1DI способны связывать  $\beta_2$ -ГП1 только тогда, когда углеводные цепи удалены, т.е. антитела не реагируют на интактную молекулу [68, 106].



**Рисунок 4.** Конформации  $\beta_2$ -гликопротеина 1 [модификация из 21]

Гипотеза о том, что иммуногенность  $\beta_2$ -ГП1 зависит от его конформации, подтверждается данными *in vivo*. В экспериментах на мышах было показано, что антитела против домена I вырабатывались только при инъекции «неправильно

свернутого»  $\beta_2$ -ГП1 или  $\beta_2$ -ГП1-КЛ. Продуцирование анти- $\beta_2$ -ГП1DI наблюдалось при введении домена I, а не доменов II–V [67].

Таким образом, конформация  $\beta_2$ -ГП1 влияет на связывание анти- $\beta_2$ -ГП1 с эпитопом-мишенью. Фактор, приводящий к экспонированию поверхности критического (или иммунодоминантного) эпитопа, — окислительный стресс, который, как доказано, имеет место при СКВ и ревматоидном артрите (РА) [4, 5, 56]. У здоровых людей в плазме крови преобладает свободная тиоловая форма  $\beta_2$ -ГП1 с дисульфидным мостиком. В условиях окислительного стресса на этих участках образуются дисульфидные связи, возможно, обнажая критический эпитоп [67]. У пациентов с АФС обнаруживается значительно более высокий уровень окисленного  $\beta_2$ -ГП1 в плазме по сравнению с бессимптомными носителями аФЛ и здоровыми добровольцами [56].

В физиологических условиях  $\beta_2$ -ГП1 связывается с анионными фосфолипидными мембранами довольно слабо. При наличии анти- $\beta_2$ -ГП1 образуется комплекс « $\beta_2$ -ГП1 + антитело», обладающий высокой способностью связываться с мембраной ФЛ. Образованные комплексы способствуют увеличению аффинности  $\beta_2$ -ГП1 к ФЛ более чем в 100 раз, тогда как мономерный  $\beta_2$ -ГП1 в физиологических концентрациях не способен эффективно конкурировать с факторами коагуляции или другими фосфолипидсвязывающими протеинами (типа аннексина V) за анионные мембранные поверхности [2]. Образовавшиеся комплексы уменьшают количество анионных фосфолипидных поверхностей, необходимых для образования протромбиназного комплекса *in vitro*, и, тем самым, демонстрируют эффект ингибирования фосфолипидзависимых коагуляционных реакций *in vitro* [2].

Ряд работ подтвердил связь между анти- $\beta_2$ -ГП1DI и клиническими проявлениями АФС. В 2009 г. В. de Laat и соавторы [69] определили, что позитивность по анти- $\beta_2$ -ГП1DI связана с повышенным риском тромбоза и акушерской патологии. В исследование были включены 477 пациентов из 9 различных центров. Критерием включения в исследование было наличие

позитивных анти- $\beta_2$ -ГП1. Всем пациентам провели повторное определение анти- $\beta_2$ -ГП1, по результатам которого были отобраны 442 пациента, у которых исследовали анти- $\beta_2$ -ГП1DI. У 243 (55%) из 442 пациентов выявлялись позитивные значения анти- $\beta_2$ -ГП1DI. У 201 (83%) из 243 пациентов с анти- $\beta_2$ -ГП1DI в анамнезе был тромбоз (отношение шансов — ОШ 3,5 [2,3–5,4]). Авторами также была выявлена взаимосвязь анти- $\beta_2$ -ГП1DI с акушерскими проявлениями АФС — вероятность невынашивания беременности у пациенток с позитивными анти- $\beta_2$ -ГП1DI была в 2,4 раза больше, по сравнению с пациентками без анти- $\beta_2$ -ГП1DI.

А. Vanzato и соавторы (2011 г.) определяли анти- $\beta_2$ -ГП1DI у 46 пациентов с АФС и 20 человек, которые составили группу контроля [32]. Было отмечено, что пациенты с тройной позитивностью имели более высокие уровни анти- $\beta_2$ -ГП1DI, по сравнению с пациентами с двойной позитивностью или наличием 1 вида аФЛ.

V. Rengo и соавторы (2015 г.) исследовали IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI у 65 пациентов с позитивными классическими аФЛ [185]. Авторы отметили значимую связь IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI с тромбоэмболическими осложнениями ( $p=0,001$ ). Положительные значения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI подтвердились при повторном их определении через 12 нед. Только у 3 пациентов с низко-позитивными значениями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI через 12 нед результаты были отрицательными. Авторы пришли к выводу, что исследование IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI является надежным и воспроизводимым маркером, который в сочетании с классическими аФЛ может быть полезен в клинической практике для выявления лиц с высоким риском развития тромбоэмболических событий.

В последующем многоцентровом исследовании было показано, что у пациентов с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI риск развития сосудистого тромбоза в 3,5 раза выше по сравнению с пациентами без IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI. Наличие IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI также увеличивало риск патологии беременности в 2,4 раза. Кроме того, у пациентов с высоким риском тромбозов по профилю аФЛ (пациенты с тройной позитивностью) были обнаружены значительно более высокие уровни IgG анти-

$\beta_2$ -ГП1D1 по сравнению с пациентами с двойной позитивностью и пациентами, позитивными по одному виду аФЛ [189]. Взаимосвязь между анти- $\beta_2$ -ГП1D1 и тромбозом была подтверждена и исследованием М. Mahler и соавторов (2016 г.) ХЛА [148]. Авторы пришли к выводу, что исследование анти- $\beta_2$ -ГП1D1 может быть многообещающим методом для оценки риска тромбоза.

Значимость анти- $\beta_2$ -ГП1D1 в развитии клинических осложнений было продемонстрировано в обзоре М. Radin и соавторов (2018 г.) [200]. Объединив данные 1585 пациентов, авторы установили, что позитивность по анти- $\beta_2$ -ГП1D1 удваивает риск тромбоза по сравнению с пациентами, отрицательными по анти- $\beta_2$ -ГП1D1 [200]. Еще одна работа подтвердила, что позитивность не только в отношении IgG, но наличие IgM- и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1D1 было достоверно связано с клиническими проявлениями АФС [189]. Несмотря на наличие работ, показавших связь анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с проявлениями АФС, вопрос о включении их в реальную клиническую практику остается открытым, в связи с необходимостью стратификации методов исследования.

Некоторыми исследователями уделялось большое внимание изучению патогенности аФЛ. Н.Р. McNeil и соавторы (1990 г.) показали, что существуют непатогенные аФЛ, обнаруживаемые у здоровых людей [155]. Эти аФЛ могут связывать как нейтральные, так и анионные ФЛ без присутствия кофактора. Патогенные аФЛ, полученные, например, из крови пациентов с АФС, связывают анионные ФЛ в присутствии кофактора ( $\beta_2$ -ГП1). Известно, что IgG антитела вырабатываются в 4 подклассах: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 [165]. Каждый из этих подклассов обладает различной авидностью и патогенным потенциалом. Например, IgG1 и IgG3 могут проникать через фетоплацентарный барьер, а IgG2 и IgG4 — нет. Ig имеют различную структуру, причем IgG3 отличаются от других подклассов наиболее протяженным шарнирным участком (в 4 раза больше, чем у IgG1), состоящим из 62 аминокислот, соединенных 11 дисульфидными связями. Такое строение придает молекуле IgG3 чрезвычайную гибкость [163–165]. Наиболее эффективны в запуске эффекторных механизмов иммунной защиты

IgG3, протяженная шарнирная область которых обеспечивает молекуле антител максимальное число степеней свободы [246]. IgG3 в большей степени способен активировать систему комплемента по классическому пути. Было отмечено, что уровень IgG3 значительно повышен у больных с низкой активностью комплемента [239].

Такое же распределение IgG по подклассам изучили и при АФС [27, 104, 212]. Т. McDonnell и соавторы (2015 г.) исследовали распределение IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI по подклассам у 19 пациентов с достоверным АФС [152]. Пять человек составили группу контроля. Авторами были обнаружены значительно более высокие уровни IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI подкласса IgG3 по сравнению с IgG1, IgG2 или IgG4 ( $p < 0,05$ ), тогда как при IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 патогенным является IgG1. Полученные данные свидетельствуют об ином распределении подклассов IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI по сравнению с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 и подчеркивают важность тестирования IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI для стратификации пациентов с высоким риском рецидива клинических проявлений АФС.

Несмотря на множество подтверждающих результатов о диагностической значимости анти- $\beta_2$ -ГП1DI, замена их вместо исследования анти- $\beta_2$ -ГП1 не рекомендуется в связи с отсутствием стандартизации теста и противоречивыми результатами [56]. Имеются только единичные работы, которые противоречат важности исследования анти- $\beta_2$ -ГП1DI. Так, Т. Iwaniec и соавторы (2017 г.) пришли к выводу, что IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI повышают специфичность в диагностике АФС, но не добавляют точности в прогнозировании тромботических осложнений АФС [123]. В исследование авторами были включены 202 пациента: 58 — с первичным АФС (ПАФС), 45 — со вторичным АФС (ВАФС), 99 — с СКВ. Пациентам проводилось определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI методом ХЛА и ВА. Авторами отмечена высокая корреляция IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 ( $R=0,87$ ;  $p < 0,0001$ ) и показано, что высокие значения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI определяются у пациентов с тройной позитивностью.

Известно, что не только IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 и анти- $\beta_2$ -ГП1DI выявляются у больных с АФС [40]. У некоторых пациентов вырабатываются антитела, реагирующие против эпитопов  $\beta_2$ -ГП1, отличных от домена I, что позволяет предположить, что существуют другие подгруппы анти- $\beta_2$ -ГП1, которые могут иметь клиническую значимость и отражать гетерогенность клинических проявлений АФС [56, 96]. По данным V. Rengo и соавторов (2015 г.), не все пациенты, положительные по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, имеют IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI [185]. Пациенты с более низкими значениями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 демонстрировали значительно более высокие значения антител к доменам IV/V по сравнению с группой контроля. Это может указывать на то, что изолированная позитивность в отношении  $\beta_2$ -ГП1 связана с наличием более высоких концентраций антител к доменам IV/V, а не с позитивностью анти- $\beta_2$ -ГП1DI [96, 122].

Таким образом, дальнейшие исследования анти- $\beta_2$ -ГП1DI необходимы как для решения вопроса об их значимости в верификации АФС, так и их связи с классическими маркерами АФС.

### **1.2.2. IgA антитела к кардиолипину и IgA антитела к $\beta_2$ -гликопротеину 1**

Факторами гуморального иммунитета являются Ig — белки сыворотки крови. Местный иммунитет обеспечивают IgA. Они представлены в организме человека 2 фракциями: сывороточной, обеспечивающей местный иммунитет, и секреторной. Секреторная фракция содержится в молоке, респираторном и кишечном трактах, слезной жидкости и слюне, защищающих организм вместе с неспецифическими факторами иммунитета от вирусов и бактерий [107]. В крови IgA присутствуют в виде мономеров, а в секретах — в форме димеров [47]. Основная функция IgA заключается в блокировании молекул адгезии бактерий и их опсонизации. IgA антитела не активируют комплемент.

Важность определения изотипа IgA у пациентов с клиническими признаками АФС впервые стала обсуждаться в конце прошлого века. По мнению экспертов, IgA не вошли в классификационные критерии АФС в связи с отсутствием единого мнения об их клинической значимости и отсутствия доказательства необходимости их определения. Интерпретация результатов исследований ограничена данными ретроспективных исследований, гетерогенностью исследуемых популяций, различными используемыми анализаторами и пороговыми значениями для определения уровня позитивности IgA аФЛ [98]. В настоящее время IgA аФЛ не являются частью рутинного диагностического тестирования АФС, и роль IgA как маркера все еще остается предметом дискуссий [218]. На 13-м Международном конгрессе по аФЛ было рекомендовано проводить исследование IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgA аКЛ только у пациентов с клиническими признаками АФС, отрицательными по IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgG/IgM аКЛ [133]. Вопрос о включении IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgA аКЛ в классификационные критерии АФС поднимался на нескольких Конгрессах.

Мнения экспертов и проведенные исследования в отношении IgA аФЛ довольно противоречивы. Так, А. Escalante и соавторы (1995 г.) включили в ретроспективный анализ пациентов с тромбозами, обследованных с апреля 1992 по март 1994 г. [80]. аКЛ были определены у 117 пациентов (113 — с СКВ и 4 — с ПАФС). Авторы выявили, что IgG аКЛ имеют высокую диагностическую точность, а IgM/IgA аКЛ — низкую.

В другом исследовании были изучены 795 пациентов, из них 255 — с аутоиммунными заболеваниями, 153 — с тромбозом глубоких вен, 108 — с транзиторными ишемическими атаками (ТИА), 196 — с акушерской патологией, 83 — с инфекционными заболеваниями, 81 — группа контроля [224]. Всем пациентам определяли IgG/IgM/IgA аКЛ и ВА. IgA аКЛ были выявлены только у 2 пациентов с СКВ с положительными IgG аКЛ. Авторы заключили, что частота истинной позитивности IgA аКЛ крайне низка и их определение для диагностики АФС нецелесообразно.

M.L. Bertolaccini и соавторы (2001 г.) исследовали 134 пациентов с СКВ [40]]. IgA аКЛ были выявлены у 18 (13%) из 134 пациентов: из них у 5 (28%) встречалась изолированная позитивность IgA аКЛ. А IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 выявлялись у 8 (6%) из 134 пациентов, и только у 1 из них определялась изолированная позитивность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Ни у одного пациента с изолированной позитивностью IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 не отмечалось клинических проявлений АФС. Авторы пришли к выводу, что IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 встречаются обычно с другими изотипами аФЛ и их определение не является полезным скрининговым методом в диагностике АФС. К такому же мнению пришли S. Carmo-Pereira и соавторы (2003 г.) при оценке IgA аФЛ у пациенток с акушерской патологией и H. Meijide и соавторы (2013 г.) [53, 157]. При наличии основных проявлений АФС, включенных в стандарты диагностики (тромбоз и/или акушерская патология), IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 обнаруживались обычно наряду с другими изотипами (т.е. IgG и/или IgM), и их определение для повышения диагностической точности АФС авторами не рекомендовано.

Не выявлена взаимосвязь между IgA аФЛ и клиническими признаками АФС и в исследовании E. Litvinova и соавторов (2018 г.) [139]. Авторами были обследованы 31 пациент с ПАФС, 10 — с ВАФС, 17 — с серонегативным АФС, 11 — с бессимптомным носительством аФЛ и 18 — с впервые выявленным тромбозом или акушерской патологией (без определения аФЛ до включения в исследование).

Другие работы, наоборот, показали ценность исследования IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgA аКЛ [54, 102, 252, 265]. Высокую частоту изолированной встречаемости IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с СКВ отметили A. Vlaga и соавторы (2018 г.) — в 76,2% случаев (у 16 из 21 пациента) [252]. У пациентов с АФС изолированная позитивность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 встречалась только в 7,2% случаев. Исследование не показало связи между IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и проявлениями АФС.

B. Yang и соавторы (2021 г.) на основании анализа 218 пациентов с АФС определили, что позитивность IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 составила 20,6 и 15,6%,



а изолированная позитивность встречалась в 2,3 и 0,9 % соответственно [265]. Авторы пришли к выводу, что IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 не могут дополнительно улучшить прогностическую ценность в диагностике АФС. Также, по мнению W. Chayoua и соавторов (2020 г.), нет необходимости в исследовании IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, так как изолированная позитивность по этим антителам встречается редко и не связана с тромбозами и акушерской патологией [54].

Позитивность по IgA аФЛ может зависеть от этнической принадлежности [102]. Так, M.L. Bertolaccini и G. Sanna (2018 г.) отметили, что IgA аФЛ были доминирующим изотипом у афрокарибцев и афроамериканцев [39]. Однако они обычно выявлялись в низко- или средне-позитивных уровнях и не были стойко позитивными. Кроме того, они не ассоциировались с клиническими проявлениями АФС в этих этнических группах. Такие же результаты были отмечены и в некоторых других исследованиях [76, 168].

Другая часть исследований, наоборот, подтвердила значимость определения IgA аФЛ у пациентов с АФС [49]. Одна из первых работ была выполнена еще в 1998 г. D. Fanoroulos и соавторами [83]. Были исследованы 48 пациентов с СКВ и 100 человек, которые составили группу контроля. По результатам работы было обнаружено, что уровень антител IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 был выше нормы у 5% в группе контроля и у 73% пациентов с СКВ, IgG/IgM/IgA аКЛ — у 5 и 37% соответственно. IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 определялись у 2% пациентов контрольной группы и у 58% — с СКВ. Намного реже у пациентов с СКВ выявлялись IgA аКЛ — в 2% случаев. Частота и уровень IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с АФС (10 пациентов с тромбозами и/или акушерской патологией, 18 — с внекритериальными проявлениями АФС) были значительно выше, чем у пациентов без проявлений АФС ( $n=20$ ;  $p<0,01$  и  $p<0,05$  соответственно). Авторы пришли к выводу, что диагностика АФС при определении IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с СКВ значительно повышается при определении IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в дополнение к IgG- и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. В том же году A. Tsutsumi и соавторы

(1998 г.) исследовали IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у 124 пациентов с СКВ с помощью ИФА, независимо от наличия других аФЛ [240]. В 25% случаев у пациентов с СКВ выявлялись IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Было отмечено, что IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 коррелировали с ВА и/или ложно-положительной реакцией Вассермана, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 и антителами к двуспиральной ДНК (а-дсДНК). Кроме того, у пациентов с тромбозами в анамнезе вероятность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 позитивности была выше по сравнению с пациентами без тромбозов.

G. Lakos и соавторы (1999 г.) продемонстрировали достоверную связь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с венозными тромбозами в анамнезе [134]. Авторы оценили частоту выявления IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 методом ИФА у 33 пациентов с АФС и у 37 — с СКВ. IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 определялись у 84,8%, 51,5 и 59,3% пациентов с АФС соответственно. Частота и уровни IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 были значимо выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без него ( $p=0,0004$  и  $p<0,0001$ ), для IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 —  $p<0,0001$  и  $p<0,0001$ , для IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 —  $p=0,01$  и  $p=0,04$  соответственно. Результаты работы позволили рекомендовать определение IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в дополнение к IgG- и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 при подозрении на АФС.

Важность исследования IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 отметили и Т.Р. Greco и соавторы (2000 г.) [102]. В исследование был включен 191 пациент, у них анализировались уровни аКЛ с апреля по декабрь 1996 г. (в исследование были включены все пациенты, которые наблюдались в клинике с диагнозом АФС или с подозрением на АФС). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ( $n=118$ ) — с положительными аКЛ при включении в исследование, 2-я ( $n=73$ ) — с отрицательными. У 52 (44,1%) из 118 пациентов 1-й группы повторно определялись аКЛ и у 69 (58,5%) — анти- $\beta_2$ -ГП1. У 15 (28,9%) из 52 пациентов с позитивными аКЛ были выявлены IgA аКЛ, изолированная позитивность по IgA аКЛ была у 6 (11,4%) из 52 пациентов. Позитивные уровни IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 были у 42 (60,9%) из 69 пациентов с анти- $\beta_2$ -ГП1, изолированная позитивность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 отмечалась у 21 (30,4%) из 69 пациентов. В группе лиц с

отрицательными аКЛ на момент включения в исследование в динамике были выявлены позитивные значения аФЛ: у 6 (8,2%) из 73 пациентов определялись аКЛ и у 24 (32,9%) — анти- $\beta_2$ -ГП1. Более чем у половины этих пациентов IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 были единственными положительными лабораторными показателями. Авторы пришли к выводу, что IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 являются наиболее важным изотипом в диагностике клинических проявлений АФС.

S.S. Lee и соавторы (2001 г.) показали связь между IgG аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и тромбозами, обследовав 270 пациентов с СКВ [138]. Было выявлено, что IgG-, IgM- и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 были положительными у 38,1, 13,7 и 34,8% пациентов соответственно. У пациентов с тромбозами в анамнезе с большей частотой выявлялись ВА, IgG аКЛ и все изотипы Ig анти- $\beta_2$ -ГП1. При многофакторном анализе было обнаружено, что артериальные тромбозы чаще наблюдались при наличии IgG аКЛ, а венозные — IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Уровни IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 коррелировали с IgG аКЛ, а IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — с IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. Авторы заключили, что исследование IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 может быть полезным для прогнозирования тромботических событий у пациентов с СКВ.

Y.M. Shen и соавторы (2008 г.) ретроспективно оценили 472 пациентов с тромбозами и аФЛ: IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG/IgM/IgA антитела к фосфатидилсерину (аФс) [226]. ОШ различных аФЛ при тромбозе авторами было рассчитано с помощью однофакторного и многофакторного анализов, которые показали статистически значимый риск тромбозов у пациентов с повышенным уровнем IgA аФЛ по результатам ИФА (ОШ=1,77 и 1,6 соответственно). По мнению авторов, IgA аФЛ являются значимым независимым фактором риска тромбозов.

Значимость IgA аФЛ при патологии беременности была подтверждена в ряде исследований. Так, 2 группы исследователей независимо друг от друга описали наличие IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с патологией беременности при отрицательных IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG аКЛ, IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, IgM аКЛ и ВА [137,

264]. R.M. Lee и соавторы (2001 г.) исследовали 133 женщин с рецидивирующими абортами без установленной причины, 48 женщин с внутриутробной гибелью плода (ВУГП) без установленной причины, 145 здоровых женщин и 67 женщин с достоверным АФС [137]. Всем женщинам определяли IgG/IgM/IgA аКЛ и IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Авторы выявили, что IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 достоверно чаще встречались у пациенток с рецидивирующими абортами и ВУГП, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ), и у них выявлялись более высокие уровни IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 ( $p = 0,001$ ). Достоверно чаще IgA аКЛ определялись у женщин с рецидивирующими абортами, по сравнению с женщинами из группы контроля ( $p < 0,01$ ). В группе женщин с рецидивирующими абортами были выше и средние уровни IgA аКЛ ( $p = 0,0065$ ). Авторы пришли к выводу, что IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 чаще встречаются у женщин с рецидивирующим синдромом потери плода и ВУГП без ВА и IgG аКЛ.

Воздействие IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 на течение беременности может отличаться от влияния IgG аФЛ. Н. Yamada и соавторы (1999 г.) исследовали 36 женщин с рецидивирующими абортами (среднее число аборт — 3,7) в анамнезе и 52 женщины без акушерской патологии (группа контроля) [264], всем проводилось определение IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Средние уровни IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 были значительно выше у пациенток с акушерской патологией по сравнению с группой контроля ( $p = 0,001$ ). Частота позитивности IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 среди женщин с потерей плода была значительно выше по сравнению с контрольной группой: 13,9% ( $n = 5$ ) и 0% ( $p = 0,016$ ). Авторы пришли к выводу, что IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 могут влиять на потерю плода, при этом патогенетический механизм влияния IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 отличен от IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, который связан с потерей плода во II триместре беременности [264]. Одним из возможных механизмов потери беременности на ранних сроках, по мнению авторов, может быть локальная тромбоземболия в синцитиотрофобласте и/или спиральной артерии матки, обусловленная влиянием IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. В качестве альтернативы авторы предположили, что IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 могут непосредственно препятствовать оплодотворению и развитию

эмбриона. Кроме того, авторы не исключают, что гиперпродукция IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 может быть не причиной самопроизвольных аборт, а их следствием.

Описаны серии случаев о выявлении изолированной IgA аФЛ позитивности при АФС. S. Kumar и соавторы (2009 г.) сообщили о 4 случаях IgA анти- $\beta_2$ -ГП1-позитивности у пациентов с клиническими проявлениями АФС и отрицательными классическими серологическими маркерами [131]. На основании этих данных авторы сделали заключение, что повышенные уровни IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 могут быть важными для диагностики АФС у пациентов без классических серологических маркеров АФС.

Вопрос включения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в критерии постановки диагноза АФС у пациентов с СКВ поставили в 2011 г. Т. Mehrani и соавторы [156]. Были исследованы анти- $\beta_2$ -ГП1 у 796 пациентов с СКВ. Повышенные уровни IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 ассоциировались с тромбозом глубоких вен нижних конечностей и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК): риск развития ОНМК у пациентов с позитивными IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 оказался в 1,79 раза выше (по данным ОШ) по сравнению с пациентами без IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 ( $p=0,050$ ), а риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей — в 2,08 раза ( $p=0,003$ ). Авторы пришли к выводу, что необходимо пересмотреть классификационные критерии АФС с учетом значения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с СКВ.

Возможно, исследование IgA аФЛ важно при наличии признаков АФС и отсутствии классических аФЛ. В исследовании V. Murthy и соавторов (2013 г.) было показано, что определение IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 может быть полезным у пациентов с классическими клиническими признаками АФС, отрицательными по критериальным аФЛ [171]. Позитивные значения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 встречались у 255 (4,3%) пациентов из 5892: у 198 из них IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 выявлялись наряду с другими аФЛ и только у 57 (<1%) из 255 пациентов была изолированная позитивность. При оценке клинических проявлений АФС у пациентов с изолированной позитивностью по IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 авторы отметили, что IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 ассоциировалась с повышенным риском как артериальных ( $p<0,001$ ),

так и венозных тромбозов ( $p=0,015$ ) [171]. Важность изолированной позитивности IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 подчёркивалась и в работе R. Ruiz-García и соавторов [210]. При исследовании IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у 156 пациентов с АФС и отрицательными значениями классических аФЛ изолированная позитивность была выявлена у 22,4% пациентов [210]. Была отмечена связь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с артериальными тромбозами, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 чаще выявлялись при ПАФС по сравнению с ВАФС. В заключение авторы пришли к выводу, что определение IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с клиническими проявлениями АФС позволит обеспечить более точную диагностику АФС.

В 2016 г. результаты обсервационного многоцентрового когортного исследования показали полезность определения IgA аКЛ наряду с IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 и анти- $\beta_2$ -ГП1DI для диагностики АФС [189]. Анализируя образцы сывороток пациентов с АФС ( $n=111$ ), пациентов с СКВ без АФС ( $n=119$ ) и здоровых лиц ( $n=200$ ), авторы показали, что определение всех изотипов антител было специфично для АФС, а IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 обладали большей специфичностью по сравнению с IgM анти- $\beta_2$ -ГП1.

Вопрос о необходимости повторного исследования IgA аФЛ и наличие их в когорте пациентов без признаков АФС остается открытым. С. Tortosa и соавторы (2017 г.) опубликовали результаты 5-летнего наблюдения за 244 пациентами с позитивными IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, отрицательными по IgG и IgM, без клинических проявлений АФС в анамнезе [235]. Первичной целью работы было определить, является ли IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов без симптомов или предшествующих проявлений АФС фактором риска возникновения АФС в течение 5 лет после выявления аФЛ. Вторичная цель заключалась в сравнении значения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 позитивности по отношению к другим известным факторам риска сосудистых нарушений. Пациенты для исследования были набраны из числа тех, кто был направлен на исследование аФЛ в отделение иммунологии больницы (Мадрид, Испания) в период с 2008 по 2010 г. Результаты исследования показали, что изолированная позитивность по IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 являлась независимым

фактором риска развития клинических проявлений АФС, главным образом артериальных тромбозов, и не зависела от других сердечно-сосудистых факторов риска [235].

Известно, что IgG/M анти- $\beta_2$ -ГП1 распознают эпитопы во всех 5 доменах  $\beta_2$ -ГП1 [99], причем конформационный эпитоп в домене I (R39-G43) является иммунодоминантной мишенью [118, 159]. Хотя известно, что 50% пациентов с положительным IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 имеют специфичность к доменам IV и V, эпитопы, на которые нацелены антитела IgA против  $\beta_2$ -ГП1, недостаточно хорошо идентифицированы. В исследовании M. Serrano и соавторов (2019 г.) сообщалось, что IgG и IgM аФЛ распознавали эпитоп в домене I  $\beta_2$ -ГП1, тогда как IgA аФЛ — эпитопы, расположенные в доменах III и IV молекулы  $\beta_2$ -ГП1 [225]. Локализация этих эпитопов открывает новый путь для изучения IgA аФЛ с целью лучшего понимания патофизиологии АФС.

Таким образом, вопрос о значимости определения IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в диагностике АФС окончательно не решен и требует проведения дальнейших исследований.

### **1.2.3. IgG/IgM антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин**

Фосфатидилсерин (Фс) является компонентом внутреннего слоя плазматической мембраны, представляет собой отрицательно заряженный ФЛ. Кроме того, он является кофактором анти- $\beta_2$ -ГП1, протромбина, тромбомодулина и ряда других фосфолипид-зависимых белков, принимающих участие в свертывании крови [216]. Протромбин (фактор II свертывания) представляет собой витамин К-зависимый гликопротеин с концентрацией в плазме около 100 мг/л. Комплекс фосфатидилсерин-протромбин (Фс/Пт) является одной из мишеней аФЛ [187].

Протромбин (фактор свертывания крови II) — гликопротеин, является витамин К-зависимым проэнзимом. Он синтезируется в печени в виде

неактивного зимогена и проявляет прокоагулянтную активность через протромбиназный комплекс, вызывая превращение фибриногена в фибрин [11]. Концентрация протромбина в крови составляет 0,1 мг/мл, период его полураспада — около 60 ч [11, 57]. На предпоследнем этапе каскада свертывания протромбин превращается в активную протеазу тромбин с помощью протромбиназного комплекса, включающего протеазный фактор Ха и кофактор Va, собранный на фосфолипидной мембране тромбоцитов в присутствии ионов кальция.

В 1959 г. E.A. Loeliger впервые сообщил о протромбине в качестве кофактора для «циркулирующего антикоагулянта» у 1 пациента с гипопротромбинемией [143]. Гипопротромбинемия ассоциируется с кровоточивостью, тогда как при АФС на фоне удлинения фосфолипидзависимых тестов свертывания наблюдаются тромбозы, что первоначально считалось парадоксальным явлением. Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в тесте исследования ВА и ассоциация ВА с гипопротромбинемией и склонностью к кровотечениям предполагала роль аПТ при АФС [31, 91]. После этого первого наблюдения появились исследования связи между наличием аПТ и клиническими проявлениями АФС [93, 153, 186, 188, 217]. Впоследствии было показано, что активность ВА частично зависит количества протромбина [191] и, наоборот, аПТ демонстрировали активность ВА *in vitro* [86].

Описано 2 типа аПТ: функциональные аПТ (обладающие активностью ВА) и не функциональные. Антитела, обладающие активностью ВА, могут нарушать сборку протромбиназного комплекса или напрямую замедлять активацию протромбина фактором Ха [30]. В 1990 г. был разработан ИФА для выявления и измерения аПТ. Т. Atsumi и соавторы (2000) отметили, что аПТ, связанные с активностью ВА или клиническими проявлениями АФС, могут быть обнаружены только тогда, когда протромбин был иммобилизован на облученных пластинах или в комплексе с анионными ФЛ, такими как Фс [30, 36]. Обнаружение только аПТ или аФс/Пт у пациентов привело к предположению, что эти антитела



различались либо по аффинности, либо по эпитопам, которые они распознавали [33, 87]. Эксперименты по изучению абсорбционных свойств показали, что аПТ и аФс/Пт по-разному связываются с антигенами. N. Bardin и соавторы (2007 г.) использовали растворы мочевины различной концентрации при определении среднего индекса avidности, но достоверных различий выявлено не было [33]. Результаты экспериментов показали, что эти антитела распознают различные эпитопы, но не различаются по avidности [33, 198]. Напротив, P. Zigon и соавторы (2012 г.) отметили, что аПТ демонстрировали диагностическую специфичность, аналогичную аФс/Пт для АФС у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, но чувствительность была низкой [272]. Эти авторы пришли к выводу, что разница в чувствительности была обусловлена тем, что аФс/Пт с низкой avidностью не обнаруживались в аПТ методом ИФА, подтверждая представление о том, что различные типы антител различаются по avidности [272]. Не исключается, что чувствительность и специфичность аПТ и аФс/Пт зависят и от наборов (коммерческих или изготовленных в лабораториях).

Среди диагностических тестов на АФС наиболее сильным предиктором тромбоза является ВА; однако он имеет ряд ограничений, таких как влияние антикоагулянтов и трудности межлабораторного согласования [250]. У 2/3 пациентов позитивность ВА, по-видимому, обусловлена аПТ, обычно определяемыми методом ИФА.

F. Pregnolato и соавторы (2013 г.) показали, что связывание протромбина с Фс повышает чувствительность твердофазного анализа аПТ [198]. Авторы протестировали аФс/Пт полуколичественным методом ИФА с применением тест-систем фирмы QUANTA Lite (®) у 80 пациентов с АФС. Частота позитивности аФс/Пт составила 81,3%, увеличившись до 87,6% при включении в анализ только ВА-положительных пациентов со значимой корреляцией между аФс/Пт и ВА ( $p=0,006$ ). При этом у пациентов с АФС и тромбозами уровни IgG аФс/Пт были намного выше по сравнению с 20 бессимптомными носителями аФЛ ( $p=0,012$ ). Чтобы исключить возможную перекрестную реактивность анти- $\beta_2$ -ГП1 с аФс/Пт,

авторы протестировали 2 моноклональных антитела анти- $\beta_2$ -ГП1 и аффинно очищенный поликлональный IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, полученный из сыворотки крови пациента, реагирующий как с  $\beta_2$ -ГП1, так и с комплексом Фс/Пт. Два моноклональных антитела не проявляли никакой реактивности с комплексом Фс/Пт, аналогично аффинно очищенные поликлональные IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 не реагировали на антиген Фс/Пт. Эти данные доказали, что аФс/Пт представляют собой определенную популяцию антител при АФС. Более того, хорошая корреляция между аФс/Пт в ИФА и ВА может способствовать его использованию в качестве суррогатного теста для ВА, особенно полезного для преодоления технических ограничений в проведении анализа.

В исследовании М. Chinnaraj и соавторов (2019 г.) было сделано 2 новых неожиданных вывода [58]. Авторы обнаружили, что некоторые аФс/Пт являются уникальными среди других антител против протромбина, поскольку они эффективно распознают его в растворе после изменения конформации, требующего воздействия фрагмента-1 протромбина на растворитель. Во-вторых, были идентифицированы и охарактеризованы 2 ранее неизвестные субпопуляции аФс/Пт, а именно тип I и тип II, которые задействуют фрагмент-1 протромбина в разных эпитопах и с разными механизмами. В частности, тип I нацелен на разрывный эпитоп, зависящий от плотности, в то время как тип II задействует C-концевую часть Gla-домена протромбина, которая остается доступной для связывания даже тогда, когда протромбин связан с ФЛ. Авторы, основываясь на этих выводах, разделили пациентов с АФС и положительных по аФс/Пт на 2 группы (А и В), в соответствии с их профилем аутоантител. Группу А составили пациенты в основном с антителами I типа, тогда как в группу В вошли пациенты с антителами как I, так и II типа. Авторы сделали вывод, что результаты этого исследования раскрывают гетерогенность аПТ в их корреляции с тромбозами [57, 58].

Связь между АФС и аПТ, обнаруживаемыми либо как позитивность по аПТ, либо как аФс/Пт, была оценена в ряде исследований с противоречивыми

результатами [153, 186, 188]. L. Kondratieva и соавторы (2006 г.) изучили аПТ у 56 пациентов с СКВ и АФС. Позитивность по IgG аПТ регистрировалась у 6 пациентов. Несмотря на отсутствие достоверных различий в частоте тромбозов в зависимости от аПТ позитивности, относительный риск тромбоза при высоких уровнях IgG аПТ возрастал по сравнению с его низкими уровнями в 5,6 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,1–27,8) [128].

В метаанализе 2003 г. не было обнаружено связи между аПТ и риском тромбоза [93], однако в более позднем систематическом обзоре было отмечено, что аПТ и аФс/Пт являются факторами риска тромботических событий [216]. Риск тромбоза увеличивался при наличии аПТ (ОШ — 2,3 [1,72–3,5]). В тоже время аФс/Пт являлись более сильным фактором риска тромбоза, как артериального, так и/или венозного, чем аПТ (ОШ — 5,11 [4,2–6,3] и ОШ — 1,82 [1,44–2,75] соответственно). По мнению авторов, рутинное измерение аФс/Пт (но не аПТ) может быть полезным для определения тромботического риска у пациентов с предшествующим тромбозом и/или с СКВ.

Два проспективных исследования показали, что наличие аПТ является предиктором первого или повторного тромбоза у пациентов с аФЛ [42, 87]. R. Forastiero и соавторы (2005 г.) отметили, что у пациентов с устойчиво позитивными уровнями аКЛ и ВА имеется более высокий риск тромбоэмболических осложнений, ассоциированный с аПТ в сочетании с ВА [87]. N. Vizzaro и соавторы (2007 г.) отметили, что IgG аПТ у пациентов с СКВ являются предикторами тромботических осложнений [42]. В течение 15-летнего наблюдения авторы выявили тромбоз у 14 из 101 пациента: венозный тромбоз — в 9 случаях и артериальный тромбоз — в 5. IgG и/или IgM аПТ, анти- $\beta_2$ -ГПШ, аКЛ и ВА были обнаружены в 10, 9, 7 и 9 случаях соответственно. Чувствительность и специфичность для тромбоза различных исследованных антител составили: для аПТ — 71,4 и 78,2%, для аКЛ — 50 и 71,3%, для анти- $\beta_2$ -ГПШ — 64,3 и 75,8% и для ВА — 64,3 и 80,4%. Позитивная и отрицательная предсказательная ценность для каждого теста на антитела составили: для аПТ — 34,5 и 94,4%, для аКЛ —

21,9 и 89,9%, для анти- $\beta_2$ -ГП1 — 31 и 93%, для ВА — 34,6 и 93,3%. Пятилетняя выживаемость у пациентов без тромбоза составила 90%, 10- и 15-летняя — 85,8%. Более того, риск тромбоза у пациентов увеличивался с увеличением числа положительных тестов на аФЛ.

Клиническая значимость аФс/Пт в диагностике АФС отмечена рядом исследователей [30, 238, 272]. Так, Т. Atsumi и соавторы (2000 г.) показали, что при наличии аФс/Пт в когорте 256 японских пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями шанс развития АФС составил 3,6 [30]. Кроме того, позитивность по аФс/Пт оказалась независимым фактором риска акушерских осложнений [272]. Р. Žigon и соавторы (2012 г.) продемонстрировали, что IgG аФс/Пт были самым сильным независимым фактором риска акушерских осложнений в когорте из 156 пациенток с системными аутоиммунными заболеваниями [272]. Как IgG, так и IgM аФс/Пт ассоциировались с позитивностью по ВА и венозным, но не артериальным тромбозом. Имеются лишь единичные сообщения о связи аФс/Пт с артериальными тромбозами [170, 213]. Возможно, это связано с меньшей частотой артериальных тромбозов при АФС, чем венозных.

В работе М.Т. Mullen и соавторов (2012 г.) пациенты с ТИА <48 ч с момента появления симптомов были проспективно включены в исследование [170]. Были измерены классические аФЛ, включая аКЛ, анти- $\beta_2$ -ГП1, и более новые аФЛ, включая аФс/Пт, антитела к доменам I, 4/5 анти- $\beta_2$ -ГП1. Первичным исходом считалась комбинация инсульта или смерти в течение 90 дней или выявление инсульта с высоким риском смерти. Вторичными исходами были инсульт или смерть и наличие клинического/субклинического атеросклероза. За 4,5 года исследование завершили 167 пациентов. Сорок один пациент (25%) имел комбинированную конечную точку (развитие инсульта на фоне клинического/субклинического атеросклероза). Антитела были измерены у 158 пациентов. Позитивность по IgG аФс/Пт достоверно связывалась с инсультом/смертью (ОШ — 16,3 [2,3–116,7],  $p=0,005$ ) и не ассоциировалась с

комбинированной конечной точкой (ОШ — 4,7 [0,8–29,2],  $p=0,10$ ). В многофакторном анализе с поправкой на оценку риска категориальная переменная была сгруппирована в группы низкого, среднего и высокого риска. Позитивность по IgG аФс/Пт оставалась связанной с инсультом/смертью (ОШ — 15,7 [2,0–125,6],  $p=0,009$ ). Другие аФЛ не ассоциировались с клиническим исходом, и никакой связи между аФЛ и атеросклерозом не регистрировалась. Результаты исследования позволили авторам сделать заключение, что в отличие от других аФЛ, IgG аФс/Пт независимо связаны с инсультом или смертью у пациентов с ТИА.

В работе M.J. Sanfelippo и соавторов (2013 г.) аФс/Пт были измерены в 728 образцах сыворотки крови пациентов с подозрением на наличие АФС, но без аКЛ, анти- $\beta_2$ -ГП1 [213]. У 41 из 728 образцов был выявлен повышенный уровень аФс/Пт. Тромботические события регистрировались у 11 из 22 пациентов с доступными для анализа историями болезни. У 6 пациентов по медицинским документам отмечалась ВА-позитивность. Исследование аФс/Пт у пациентов, негативных по классическим аФЛ, может способствовать выявлению АФС у пациентов, у которых он был не диагностирован с помощью классических методов тестирования. В целом, эти данные подтверждают идею о том, что исследование аФс/Пт у пациентов с отрицательными результатами на аКЛ, анти- $\beta_2$ -ГП1 и ВА может способствовать выявлению АФС.

О важности тестирования аФс/Пт в качестве диагностического маркера АФС также отметили в работе S. Sciascia и соавторы (2012 г.) [217]. В этом исследовании авторы оценили несколько возможных сочетаний специфичности аФЛ в попытке установить профиль, который обеспечил бы наилучшую диагностическую точность. Исследовались 6 разновидностей аФЛ, которые были сгруппированы в 23 возможные их комбинации. Профиль антител, включавший позитивность ВА, анти- $\beta_2$ -ГП1, аФс/Пт, обеспечивал наилучшую диагностическую точность для АФС в целом (ОШ — 3,73 [1,82–5,38]), а также индивидуально для тромбоза (ОШ — 3,75 [2,13–6,62]) и потери беременности

(ОШ — 4,82 [2,17–10,72]) и наилучшую специфичность по сравнению с другими комбинациями антител, включая профиль классических аФЛ.

Модели прогнозирования риска осложнений становятся все более распространенными как в медицинских исследованиях, так и в клинической практике, отчасти благодаря усилению внимания к персонализированной медицине [241]. Недавно были разработаны 3 балльные системы для количественной оценки риска тромбоза/акушерских осложнений в АФС, направленных на то, чтобы помочь врачам стратифицировать пациентов в соответствии с риском осложнений [180, 216, 223].

Две из этих шкал включают аПТ среди переменных, вычисляемых при оценке риска тромбоза или акушерской патологии [180, 216]. К. Otomo и соавторы (2012 г.) разработали «счет аФЛ» (APL-Score — APL-S) для количественной оценки риска на основе профиля аФЛ [180]. Алгоритм был создан на основе нескольких анализов аФЛ, при этом каждому анализу присваивался разный балл, взвешенный по относительному риску наличия клинических проявлений АФС. Хотя этот показатель является количественным для диагностики АФС, он не учитывал связанные с ним традиционные факторы риска тромбоза в дополнение к профилю аФЛ или не оценивал риск развития потери беременности, которая является клиническим проявлением АФС. S. Sciascia и соавторы (2013 г.) для независимой проверки APL-S применили предложенную систему баллов у 211 пациентов с СКВ, доказав, что APL-S коррелирует с анамнезом тромбоза или потерей беременности и тем самым предполагая, что APL-S является подходящим количественным маркером АФС [221]. Авторы сформулировали альтернативную оценку, полученную на основе комбинации независимых факторов риска тромбоза и потери беременности: шкала оценки активности АФС (Global Antiphospholipid Syndrome Score — GAPSS). Этот показатель учитывает не только профиль аФЛ (по критериям АФС [167] и внекритериальные аФЛ [217]), но также включает в уравнение обычные факторы сердечно-сосудистого риска и профиль аутоиммунных антител (таблица 2).

**Таблица 2.** Шкала оценки активности антифосфолипидного синдрома

Признак	Балл
Положительный результат теста на антитела к КЛ IgG или IgM	5
Положительный результат теста на антитела к $\beta_2$ -ГП1 IgG или IgM	4
Положительный результат теста на ВА	4
Положительный результат теста на аФс/Пт IgG или IgM	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1

Было установлено, что позитивность для аФс/Пт является важной переменной при оценке риска с использованием шкалы GAPSS, что позволяет предположить, что добавление этих антител в диагностику АФС поможет прогнозировать риск клинических проявлений заболевания. Система оценки GAPSS основана на сочетании независимого риска как тромбоза, так и потери беременности и учитывает множество факторов, включая профиль аФЛ пациентов, факторы сердечно-сосудистого риска, профиль аутоиммунных антител и используемые препараты для профилактики тромбоза. С помощью GAPSS может быть рассчитана активность АФС для каждого пациента путем добавления баллов, соответствующих различным факторам риска. Значения GAPSS  $\geq 10$  продемонстрировали наилучшую диагностическую точность по сравнению с различными пороговыми значениями для диагностики АФС.

### 1.3. Тромбоцитопения и внекритериальные антифосфолипидные антитела

Существующие международные критерии не учитывают ряд не тромботических клинических проявлений, которые часто наблюдаются в связи с наличием аФЛ, так называемые внекритериальные проявления: ТП, сетчатое ливедо, АФС-ассоциированная нефропатия, поражение клапанов сердца, когнитивные дисфункции и кожные проявления (язвы). Диагностическая ценность этих внекритериальных проявлений еще не определена, но они могут быть важными предикторами неблагоприятного течения заболевания [199]. В

первоначальных критериях АФС ТП была включена в основные признаки заболевания [108]. До настоящего времени остается спорным вопрос генеза ТП при АФС [233]. Сочетание ТП и удлинения времени свёртывания в фосфолипидзависимых тестах свёртывания крови при АФС является парадоксальным явлением и не ассоциируется с кровотечением.

ТП при АФС встречается от 20 до 50% случаев. В исследовании R. Diz-Küçükcaуа и соавторов было показано, что у 45,1% из когорты пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и стойкими позитивными значениями аФЛ впоследствии развился АФС [77]. Данные проспективного наблюдения (5 лет наблюдения) показали, что статистически наиболее значимым фактором риска тромбозов у пациентов с ТП является сопутствующий диагноз АФС [147], а исследование R. Hisada и соавторов показало, что сочетание АФС и ТП удваивает риск будущего тромбоза в среднем за 10 лет наблюдения [111]. Международная консенсусная группа также заявила, что ТП, возникающая у пациентов со стойкой аФЛ-позитивностью, связана с повышенным тромботическим риском и поэтому должна рассматриваться иначе, чем ИТП без аФЛ [167].

Данные Итальянского регистра аФЛ показали, что у 40% пациентов с АФС и умеренной ТП, а также у 9% пациентов с АФС и тяжелой ТП развился тромбоз [232]. L. Frison и соавторы, проанализировав 233 амбулаторных пациентов с первичной или вторичной ТП (количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), пришли к выводу, что у пациентов с тройной позитивностью аФЛ средний уровень тромбоцитов был значительно ниже по сравнению с пациентами без тройной позитивности [89].

Женщины с ИТП и позитивными значениями аФЛ имели повышенный риск тромбоза и акушерских осложнений по сравнению с аФЛ-отрицательными пациентами [92]. E. Pontara и соавторами было показано, что определение аФЛ может выявить подгруппу пациентов с ИТП с повышенным риском тромбоза [197]. Авторы показали, что тромбоцитопения у пациентов с АФС и высоким



риском рецидива тромбоза по профилю аФЛ появляется раньше по сравнению с клинической картиной катастрофического АФС.

Помимо АФС, ТП может быть выявлена и у пациентов с СКВ. Частота встречаемости ТП при СКВ составляет 20–40% [233]. Обычно она протекает в легкой форме (количество тромбоцитов  $>50 \times 10^9/\text{л}$ ), но может протекать и как тяжелая (количество тромбоцитов  $<25 \times 10^9/\text{л}$ ), что требует специфического лечения. В некоторых случаях ТП может быть побочным явлением терапии иммуносупрессивными препаратами: азатиоприн, метотрексат и др. Известно, что частота вторичной иммунной ТП выше у пациентов с СКВ и высокими уровнями аКЛ или ВА [243]. В обзоре Р.Е. Love и соавторов и метаанализе, проведенном I. Bernardoff и соавторами, было показано, что риск ТП у пациентов с СКВ, имеющих ВА, был выше, по сравнению с пациентами без ВА [35, 146].

Недостаточное внимание уделяется изучению взаимосвязи внекритериальных аФЛ с внекритериальными проявлениями АФС, в частности с ТП. В. Yang и соавторы (2021 г.) в своем исследовании обнаружили взаимосвязь между ТП и IgA аФЛ [265]. Такие же данные были получены и в ряде других исследований [134, 211, 229].

Несмотря на то, что ТП не входит в критерии АФС, ее стоит рассматривать как проявление активности заболевания.

Таким образом, клинические проявления АФС хорошо изучены, остаются трудности в его окончательной верификации. Несвоевременно диагностированный АФС может иметь значительные неблагоприятные последствия, но поздно установленный диагноз может привести к более тяжелым последствиям. Цель проводимых исследований клинического значения различных аутоантител состоит в том, чтобы разработать и стандартизировать наиболее полную, чувствительную, специфичную, надежную и экономически эффективную панель тестов аФЛ, с помощью которой можно будет выявлять только клинически значимые антитела.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных больных

В исследование были включены 242 пациента, из которых 192 пациента наблюдались в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в период с 2019 по 2021 г. (рисунок 5) с ПАФС, вероятным АФС (верАФС), СКВ с АФС, СКВ без АФС. Группу сравнения составили 50 пациентов, среди них 41 пациент был с другими ревматическими заболеваниями — РЗ (11 — с РА, 12 — с системной склеродермией, 15 — с болезнью Бехчета, 2 — с полимиозитом (ПМ), 1 — с эндартериитом Бюргера), 2 беременные женщины без РЗ и 7 пациентов — с тромбозами в анамнезе без установленной причины. У 19 (38%) из 41 пациента с РЗ были тромбозы в анамнезе. В контрольную группу вошли 100 относительно здоровых человек (без РЗ, без онкологической патологии и без острых и хронических инфекций); рисунок 5. Исследование ретро-, проспективное, диагностическое, обсервационное. Оно было одобрено комитетом по этике научных исследований Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (ФГБОУ ДПО РМАНПО) и этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» и проведено в рамках научной темы ААА-А19-119021190151-3 (тема №393 «Разработка методов персонифицированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией»).



**Рисунок 5. Дизайн исследования**

*Примечание:* ср. возраст — средний возраст; n — количество пациентов/участников исследования; \*другие РЗ — 2 пациента с ПМ (в том числе 1 пациент с венозным тромбозом) и 1 пациент с эндартериитом; \*беременная с тромбозом была включена в подгруппу пациентов с идиопатическими тромбозами.

Критериями включения в исследование были:

- 1) подписанное пациентом информированное согласие;
- 2) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- 3) пациенты с достоверным АФС и верАФС, с СКВ, проживающие в

Москве и Московской области и близлежащих областях, согласные на регулярные визиты.

Критериями невключения в исследование были:

- 1) отсутствие информированного согласия;
- 2) возраст до 18 лет и старше 65 лет;
- 3) хроническая легочно-сердечная недостаточность III стадии;

- 4) хроническая болезнь почек V стадии;
- 5) печеночная недостаточность декомпенсированная;
- 6) острые или хронические инфекции;
- 7) онкологические заболевания.

Диагноз АФС основывался на международных классификационных критериях 2006 г. [167]. При отсутствии признаков любого другого заболевания и наличии у пациента признаков достоверного АФС верифицировался ПАФС [13]. Диагноз верАФС выставлялся при отсутствии признаков РЗ и патологии, способствующей выработке аФЛ, при стойких положительных значениях аФЛ и/или наличии внекритериальных проявлений заболевания (сетчатого ливедо, ТП, микроангиопатии головного мозга и др.) [28]. Диагноз СКВ основывался на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [112]. Для оценки активности СКВ использовался индекс активности СКВ — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) [44]. За отсутствие активности СКВ принимались значения 0 баллов, низкая активность — 1–5 баллов, средняя степень активности — 6–10 баллов, высокая — 11–19 баллов, очень высокая — более 20 баллов. Оценку повреждения органов проводили по индексу повреждения (ИП) международной организации сотрудничества клиник СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC)/ACR Damage Index — SLICC/ACR DI — SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index – индекс ACR) [100]. За отсутствие повреждений принимались значения 0 баллов, низкий ИП — 1 балл, средний ИП — 2–4 балла, высокий ИП — более 4 баллов. Клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 3.

**Таблица 3. А) Общая характеристика обследованных больных и группы контроля**

Параметр	Значение параметра						
	ПАФС, n=55	верАФС, n=12	СКВ+АФС, n=61	СКВ, n=64	Всего, n=192	Группа сравнения, n=50	Группа контроля, n=100
Возраст Me [25;75 перцентиль], лет	38,0 [32,0–43,0]	34,0 [29,5–45,5]	40,0 [33,0–46,0]	31,5 [24,0–40,5]	37,0 [29,0–43,5]	39,5 [35,0–49,0]	41,0 [30,0–54,0]
Длительность заболевания Me [25;75 перцентиль], лет	8,9 [3,6–13,0]	0,9 [0,3–2,1]	12,0 [5,8–19,0]	4,1 [1,8–9,3]	7,0 [2,0–15,0]	6,5 [1,6–20,0]	-
Пол: женщины/мужчины, абс.	32/23	10/2	49/12	56/8	147/45	34/16	86/14
IgG аКЛ, n (%), Me [25;75 перцентиль]	40 (73) 120,0 [79,8–120,0]	7 (58) 120,0 [79,8–120,0]	41 (67) 107,9 [58,4–120,0]	8 (12,5) 84,5 [55,0–115,6]	96 (50) 120,0 [69,6–120,0]	n=21; 0 (0) 0,0 [0,0–0,0]	-
IgM аКЛ, n (%), Me [25;75 перцентиль]	12 (22) 49,9 [33,5–74,9]	3 (25) 30,6 [25,5–53,6]	11 (18) 66,8 [49,8–80,0]	7 (11) 59,5 [41,5–80,0]	33 (17) 55,2 [36,9–80,0]	n=21; 0 (0) 0,0 [0,0–0,0]	
IgG+IgM аКЛ, n (%)	8 (15)	1 (8)	8 (13)	6 (9)	23 (12)	n=21; 0 (0)	
IgG анти-β <sub>2</sub> -ГП1, n (%), Me [25;75 перцентиль]	39 (71) 100,0 [56,9–100,0]	7 (58) 100,0 [100–100,0]	46 (75) 75,9 [46,2–100,0]	9 (14) 59,3 [49,9–73,4]	100 (52) 86,6 [50,1–100,0]	n=19; 2 (10,5) 35,3 [19,9–50,8]	-
IgM анти-β <sub>2</sub> -ГП1, n (%), Me [25;75 перцентиль]	12 (22) 40,5 [18,3–58,5]	5 (42) 26,0 [25,0–33,9]	13 (21) 78,8 [27,2–94,0]	7 (11) 58,2 [26,8–100,0]	37 (19) 41,3 [25,0–84,7]	n=19; 0 (0) 0,0 [0,0–0,0]	
IgG+IgM анти-β <sub>2</sub> -ГП1, n (%)	11 (20)	3 (25)	12 (20)	6 (9)	32 (17)	n=19; 0 (0)	
Факторы риска тромбоза: Тройная позитивность, n (%)	n=10; 5 (50)	n=9; 7 (78)	n=15; 8 (53)	n=24; 3 (12,5)	n=58; 23 (40)	-	-
Двойная позитивность, n (%)	38 (69)	9 (75)	44 (72)	9 (14)	100 (52)	n=19; 0 (0)	
АГ, n (%)	19 (35)	1 (8)	32 (52)	18 (28)	70 (36)	11 (22)	
Гиперлипидемия, n (%)	n=47; 1 (2)	n=9; 0 (0)	n=60; 11 (18)	n=62; 12 (19)	n=178; 24 (13)	3 (6)	

*Примечание:* значения представлены как Me [25%; 75%-ные квантили] или количество (доля в процентах); n — количество пациентов в группах; группе контроля определение аФЛ методом ИФА не проводилось, АГ — артериальная гипертензия.

**Б) Клинические проявления и терапия у обследованных больных и группы контроля**

Параметр	Значение параметра						
	ПАФС, n=55	верАФС, n=12	СКВ+АФС, n=61	СКВ, n=64	Всего, n=192	Группа сравнения, n=50	Группа контроля, n=100
Тромбоз, n (%)	47 (90)	1 (8)	51 (86)	14 (22)	113 (60)	20 (40)	1 (1) **
➤ Вен. тромбоз, n (%)	21 (45)	0 (0)	24 (47)	10 (72)	55 (49)	14 (70)	1 (100)
➤ Арт. тромбоз, n (%)	16 (34)	0 (0)	15 (29)	2 (14)	33 (29)	5 (25)	0 (0)
➤ Арт. и вен. тромбоз, n (%)	10 (21)	1 (100)	12 (24)	2 (14)	25 (22)	1 (5)	0 (0)
Невынашивание беременности, n (%)*	n=20 19/(95)	n=2 1/(50)	n=31 26/(84)	n=16 7/(44)	n=69 53/(77)	n=13 5/(38)	n=51 2 (4)***
ТП	7 (13)	5 (42)	19 (32)	15 (23)	46 (24)	0 (0)	
➤ На момент включения в исследование	0 (0)	4 (33)	3 (5)	4 (6)	11 (6)	0 (0)	-
➤ В анамнезе	7 (13)	5 (42)	19 (32)	13 (20)	44 (23)	0 (0)	
Терапия:							
Глюкокортикоиды	4 (7)	2 (17)	48 (79)	54 (84)	108 (56)	32 (64)	
Гидроксихлорохин	33 (60)	4 (33)	54 (88)	55 (86)	146 (76)	9 (18)	
БПВП	0 (0)	0 (0)	7 (11)	19 (30)	26 (14)	27 (54)	
Аспирин	19 (35)	3 (25)	23 (38)	18 (28)	63 (33)	8 (16)	
НМГ	7 (13)	1 (8)	10 (16)	14 (22)	32 (17)	8 (16)	
ПОАК	28 (51)	1 (8)	19 (31)	2 (3)	50 (26)	8 (16)	
Варфарин	11 (20)	0 (0)	15 (25)	2 (3)	28 (15)	1 (2)	

*Примечание:* n — количество пациентов в группах, арт — артериальный тромбоз, вен — венозный тромбоз, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, \*акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания, \*\*постинъекционный тромбоз, \*\*\*у 1 — выкидыш до 10-й недели гестации, у 1 — преэклампсия.

Как видно из таблицы 3А, контрольная группа, группа сравнения и пациенты, включенные в основную группу, не различались между собой по возрасту. Пациенты с СКВ+АФС и ПАФС были старше по сравнению с группой пациентов с СКВ ( $p < 0,05$ ). Средняя продолжительность заболевания у больных СКВ+АФС (12,0 [5,0–17,3]) была длительнее, чем у больных ПАФС (8,9 [3,6–13,0],  $p = 0,049$ ). Небольшая продолжительность заболевания была у пациентов с верАФС — 0,9 [0,3–2,1]. Имелась тенденция к большей длительности заболевания в группе пациентов с ПАФС и СКВ+АФС по сравнению с пациентами с СКВ: 8,9 [3,6–13,0] и 12,0 [5,8–19,0] против 4,1 [1,8–9,3] соответственно ( $p = 0,053$ ).

Во всех группах больных, группе сравнения и контроля преобладали женщины.

В исследование были включены 125 пациентов с СКВ, из них 61 (48,8%) пациент был с СКВ в сочетании с АФС и 64 (51,2%) — с СКВ без АФС. Частота клинических и лабораторных проявлений СКВ у больных с/без АФС (с учетом анамнеза представлена в таблице 4. Частота гематологических и иммунологических нарушений была сопоставима в обеих группах пациентов. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) чаще отмечалось у пациентов с СКВ и АФС по сравнению с пациентами с СКВ без АФС (9 (15%) против 1 (2%), а язвы в ротовой полости и неэрозивный артрит чаще встречались у пациентов с СКВ без АФС (25 и 61% соответственно).

**Таблица 4.** Клинические и лабораторные проявления системной красной волчанки за весь период заболевания по критериям 1997 г.

Показатели	СКВ с АФС (n=61) n (%)	СКВ без АФС (n=64) n (%)	Всего (n=125) n (%)
Сыпь на скулах	19 (32)	26 (41)	45 (36)
Дискоидная сыпь	3 (5)	2 (3)	5 (4)
Фотосенсибилизация	11 (18)	14 (22)	25 (20)
Язвы в ротовой полости	8 (13)	18 (28)	26 (21)
Неэрозивный артрит	29 (48)	39 (61)	68 (54)
Серозит	26 (43)	32 (50)	58 (46)

Показатели	СКВ с АФС (n=61) n (%)	СКВ без АФС (n=64) n (%)	Всего (n=125) n (%)
Поражение почек	22 (37)	28 (44)	50 (40)
Поражение ЦНС	9 (15)	1 (2)	10 (8)
Гематологические нарушения	39 (64)	44 (69)	83 (66)
Иммунологические нарушения	59 (97)	63 (98)	122 (98)
Повышение титров АНФ	61 (100)	64 (100)	125 (100)

*Примечание:* n — количество пациентов в группах.

Активность СКВ при подсчете с помощью индекса SLEDAI составила  $7,3 \pm 7,4$  балла, а ИП SLICC —  $1,1 \pm 1,5$  балла (таблица 5). Большинство больных как с СКВ в сочетании с АФС, так и с СКВ без АФС имели низкую активность заболевания — 53 (43%) из 124 пациентов. Индекс активности SLEDAI был достоверно выше у пациентов с СКВ без АФС, по сравнению с пациентами с СКВ с АФС ( $p=0,02$ ). Среди пациентов с очень высокой активностью заболевания ( $n=10$ ) достоверно чаще встречались пациенты с СКВ без АФС (90%) по сравнению с пациентами с СКВ+АФС ( $p=0,01$ ). ИП SLICC был выше у пациентов с СКВ в сочетании с АФС ( $1,4 \pm 1,7$ ) по сравнению с пациентами без АФС ( $p=0,007$ ).

**Таблица 5.** Оценка активности и повреждения органов у пациентов с системной красной волчанкой на момент включения в исследование

SLEDAI			
	СКВ с АФС (n=60) n (%)	СКВ без АФС (n=64) n (%)	Всего (n=124) n (%)
Нет активности	7 (12)	7 (11)	14 (11)
Низкая активность	30 (49)	23 (36)	53 (43)
Средняя степень активности	15 (25)	12 (19)	27 (22)
Высокая степень активности	7 (12)	13 (20)	20 (16)



<b>SLEDAI</b>			
	<b>СКВ с АФС (n=60) n (%)</b>	<b>СКВ без АФС (n=64) n (%)</b>	<b>Всего (n=124) n (%)</b>
Очень высокая степень активности	1 (2)	9 (14)	10 (8)
Индекс активности SLEDAI (баллы; M±SD)	5,3±4,9	9,2±8,8	7,3±7,4
<b>ИП SLICC</b>			
Повреждение отсутствует	25 (42)	42 (66)	67 (54)
Низкий ИП	13 (22)	9 (14)	22 (18)
Средний ИП	20 (33)	11 (17)	31 (25)
Высокий ИП	2 (3)	2 (3)	4 (3)
ИП SLICC (баллы; M±SD)	1,4±1,7	0,7±1,4	1,1±1,5

*Примечание:* n — количество пациентов в группах, ИП SLICC — ИП при СКВ (SLICC/ACR Damage Index — SLICC/ACR DI — SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index)).

## 2.2. Методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

До включения в исследование и в процессе наблюдения всем больным проводились стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследования.

Лабораторное обследование включало в себя: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, мочевины, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, билирубина, общего белка, общего холестерина и липидного спектра, глюкозы) и общий анализ мочи. При наличии показаний выполнялись пробы Нечипоренко, Зимницкого, Реберга, определялась суточная протеинурия. Исследования проводились унифицированными методами в клинко-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (заведующая — кандидат биологических наук Л.Н. Кашникова).

Подсчет количества тромбоцитов проводился с помощью автоматических гематологических анализаторов Sysmex XN 1000 и Sysmex 2000 и с оценкой мазка крови под микроскопом по методу Фонио. Методика основана на подсчете числа этих клеток в окрашенном мазке крови на 1000 эритроцитов с пересчетом на 1 мл крови. За ТП принимались значения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , зарегистрированные дважды.

В клиничко-биохимической лаборатории выполнялась стандартная коагулограмма (АЧТВ, международное нормализованное отношение – МНО, фибриноген, тромбиновое время – ТВ), у ряда пациентов, находившихся на терапии ингибиторов Ха фактора, определялась анти-Ха активность. Все исследования проводились с использованием автоматического коагулометра Coalysys Plus C (Behnk Electronic, Германия); для измерения АЧТВ применялся реагент STA-Cephascreen (Diagnostica Stago, Франция), МНО — реагент STA-Neoplastine Cl Plus 10 (Diagnostica Stago, Франция), ТВ — реагент STA-thrombin (Diagnostica Stago, Франция), фибриногена — реагент STA-Fibrinogen (Diagnostica Stago, Франция), анти-Ха — STA-Liquid Anti-Ха 4 (Diagnostica Stago, Франция), антитромбина III — Antithrombin III for Coasys (Roche, Швейцария).

Иммунологические исследования (антинуклеарный фактор – АНФ) на клеточной линии Нер-2, а-дсДНК, С3, С4 компоненты комплемента, антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (RO) – анти-Ro/SS-A и антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La) – анти-La/SS-B, антитела к Sm-антигену, аКЛ, анти- $\beta_2$ -ГП1 проводились в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (заведующая лабораторией — доктор медицинских наук А.С. Авдеева).

Исследование аФЛ включало определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 методом ИФА, IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgG-анти- $\beta_2$ -ГП1DI методом ХЛА, IgG/IgM аФс/Пт, ВА.

Всем пациентам основной группы и части пациентов из группы сравнения проводилось определение IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 методом ИФА на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных

заболеваний Alegria (фирма Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). IgG аКЛ измерялись 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 анти- $\beta_2$ -ГП1 измеряли в Ед/мл. Уровни позитивности для IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 приведены в таблице 6.

**Таблица 6.** Границы степеней позитивности при оценке результатов определения антител к кардиолипину и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 иммуноферментным анализом [1]

Степень позитивности	аКЛ		анти- $\beta_2$ -ГП1	
	IgG аКЛ (GPL)	IgM аКЛ (MPL)	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, Ед/мл	IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, Ед/мл
Высоко-позитивные	$\geq 65,0$	$\geq 45,0$	$\geq 60,0$	$\geq 60,0$
Средне-позитивные	35,0–65,0	35,0–45,0	30,0–60,0	30,0–60,0
Низко-позитивные	25,0–35,0	24,7–35,0	15,3–30,0	17,0–30,0
Негативные	$< 25,0$	$< 24,7$	$< 15,3$	$< 17,0$

Пациентам, включенным в исследование, в группе сравнения и в группе контроля проводилось определение IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI методом ХЛА на анализаторе BIO-FLASH® (фирма Biokit S.A., Испания). Набор реагентов для определения IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgG/IgM аКЛ — AcuStar, Испания, для определения IgA аКЛ, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI — QUANTA Flash®, США (исследование проводила кандидат биологических наук М.В. Черкасова). Исследуемые аФЛ измерялись в СУ. Позитивными, согласно рекомендациям производителей реагентов, считались уровни  $>20$  СУ для IgG/IgM/IgA аКЛ и IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1,  $>19$  СУ для IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI.

В таблице 7 приведено число пациентов, у кого проводилось исследование разновидности антител.

**Таблица 7.** Определение антифосфолипидных антител методом хемилюминесцентного анализа у включенных в исследование пациентов

аФЛ	Число больных, n
IgG аКЛ	192
IgM аКЛ	192
IgA аКЛ	187
IgG анти- $\beta_2$ -ГП1	191
IgM анти- $\beta_2$ -ГП1	191
IgA анти- $\beta_2$ -ГП1	187
IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI	187

*Примечание:* DI — домен I.

В таблице 8 представлены аналитический диапазон измерений, чувствительность и специфичность исследуемых аФЛ методом ХЛА, согласно производителям реагентов.

**Таблица 8.** Аналитический диапазон измерений, чувствительность и специфичность исследуемых антифосфолипидных антител методом хемилюминесцентного анализа

аФЛ	Диапазон измерений, СУ	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
IgG аКЛ	2,6–2024,0	54,3	95,6
IgM аКЛ	1,0–774,0	33,7	94,8
IgA аКЛ	1,4–351,6	31,5	96,8
IgG анти- $\beta_2$ -ГП1	6,4–6100,0	64,1	90,8
IgM анти- $\beta_2$ -ГП1	1,1–841,0	29,3	95,2
IgA анти- $\beta_2$ -ГП1	4,0–512,0	33,6	96,2
IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI	3,6–1380	51,1	99,6

*Примечание:* DI — домен I.

190 из 192 пациентам, включенных в исследование, проводилось определение IgG/IgM аФс/Пт методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan sunrise (Австрия) с набором

реагентов для определения антител фирмы AESKULISA Serin-Prothrombin-GM. IgG/IgM-аФс/Пт измерялись в Ед/мл. Позитивными считались значения >18 Ед/мл. Диапазон измерений составил: 1 — 300 Ед/мл. Определение IgG/IgM аФс/Пт с помощью AESKULISA SerinProthrombin-GM демонстрировало диагностическую специфичность 93%, чувствительность — 89%.

Исследование ВА проводилось на автоматическом коагулометре фирмы Siemens Healthcare (Германия) с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов. Исследование ВА проводилось у пациентов, не получавших антикоагулянты. ВА был определен у 58 пациентов, включенных в исследование, из которых у 31 пациента тест был положительным, у 27 — отрицательным. У оставшихся 134 (70%) пациентов исследование ВА не проводилось в связи с приемом антикоагулянтов.

А-дсДНК, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, антитела к Sm-антигену определяли ИФА с использованием коммерческих тест-систем (Orgentec Diagnostica, Германия). Согласно данным производителя реагентов, верхняя граница нормы а-дсДНК составляла 20 Ед/мл, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, антителам к Sm-антигену — 25 Ед/мл. АНФ определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата 50 стандартизированных клеток линии Hep2. Диагностическим титром, согласно рекомендациям производителя реагентов, считался уровень <1/160. Концентрацию компонентов комплемента С3 и С4 определяли методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) с использованием наборов реагентов Siemens. Единицы измерения — грамм на литр (г/л). Норма для С3 компонента комплемента составляла 0,900–1,800 г/л, С4 — 0,100–0,400 г/л (согласно данным производителя реагентов). Соответственно, за сниженный уровень С3 компонента комплемента принимались значения < 0,900 г/л, С4 — значения < 0,100 г/л.

При необходимости для диагностики гемолитической анемии проводили пробу Кумбса, основанную на реакции гемагглютинации. Определение антиэритроцитарных антител в прямой и непрямой пробе Кумбса осуществлялось при использовании геля сефадекс, помещенного в микропробирки пластиковых диагностических идентификационных карт фирмы DiaMed AG (Швейцария). Проба проводилась в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (заведующая лабораторией иммунодиагностики — Е.П. Салянова).

Эхокардиографическое, ультразвуковое исследование сосудов и внутренних органов проводилось в отделении функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (заведующая отделением — Т.М. Сайковская). Верификация тромбозов происходила только при их инструментальном подтверждении.

Тромбоэмболию легочной артерии диагностировали по данным компьютерной томографии легких (проводилась в отделении лучевой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (заведующий отделением — Л.М. Бланк).

На основании клинических данных диагностировалось ОНМК (острое развитие неврологических нарушений, характерных для поражения одного из сосудистых бассейнов мозга) после консультации невролога с последующим подтверждением с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Преходящие нарушения мозгового кровообращения регистрировались неврологом при наличии соответствующих симптомов, длительностью не более 24 ч. МРТ головного мозга проводилась в отделении лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №12»

Департамента здравоохранения города Москвы (заведующим отделением, доктором медицинских наук Д.В. Буренчевым) в амбулаторных условиях, и в отделении лучевой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (заведующий отделением — Л.М. Бланк) в стационарных условиях.

### 2.3. Статистический анализ

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение ( $\delta$ ), медиана, 25 и 75-й процентиля; для качественных переменных — частота. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении 2 групп, использовали критерий Манна—Уитни. Для анализа различия частот в 2 независимых группах объектов исследования использовали методы статистического анализа:  $\chi^2$  (критерий Пирсона), при наличии абсолютных частот в клетках таблиц частот меньше 10 применялся  $\chi^2$  с поправкой по Йетесу. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью метода Спирмена. Сравнение медиан аФЛ в динамике проводилось с использованием непараметрического метода — Т-критерия Вилкоксона. На основании средних значений группы контроля для определения IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (ХЛА) и IgG/IgM аФс/Пт (ИФА) были выделены уровни позитивности по формулам: среднее арифметическое (M) + 3 или 5 стандартных отклонений (SD): M+3SD и M+5SD. Оценка диагностической ценности выделенных уровней позитивности и уровней, предложенных производителями реагентов, проводилась согласно формулам, представленным в таблице 9.

**Таблица 9.** Формулы для определения метрик диагностической ценности предложенных уровней позитивности исследуемых антифосфолипидных антител [6, 10]

Показатель	Формула
Чувствительность	Истинно позитивные/истинно позитивные + ложно-отрицательные
Специфичность	Истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложно-позитивные
Точность (общая валидность)	Истинно позитивные + истинно отрицательные/истинно позитивные + истинно отрицательные + ложно-позитивные + ложно-отрицательные
ОППР	Чувствительность/1 — специфичность
ОПОР	1 — чувствительность/специфичность
Прогностическая ценность положительного результата	Истинно позитивные/истинно позитивные + ложно-позитивные
Прогностическая ценность отрицательного результата	Истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложно-отрицательные
Частота ложных срабатываний	1 — специфичность

*Примечание:* чувствительность — вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни; специфичность — вероятность отрицательного результата диагностического теста при отсутствии болезни; ОППР — это отношение вероятности получить положительный результат диагностического теста у больных к вероятности получить положительный результата теста у здоровых лиц; ОПОР — это отношение вероятности получить отрицательный результат диагностического теста у больных к вероятности получить отрицательный результата теста у здоровых лиц; прогностическая ценность положительного результата — вероятность заболевания при положительном результате теста; прогностическая ценность отрицательного результата — вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

Для анализа диагностической эффективности лабораторных тестов использовалась характеристическая кривая — ROC-кривая (receiver operating characteristic, «кривая ошибок»), отражающая зависимость частоты истинно положительных результатов от частоты ложно-положительных результатов. ROC-кривые строились в пакете программы IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corporation, USA). Клиническая информативность лабораторного теста определялась тем, насколько высоко лежит его ROC-кривая. Для оценки ROC-кривых вычислялась площадь под кривой (area under the curve – AUC). AUC



оценивалась в диапазоне 0–1:  $<0,6$  — непригодно,  $0,61–0,8$  — требуется доработка,  $\geq 0,81$  — может быть допущено к клинической валидации [6, 10].

Для измерения степени согласованности результатов определения аФЛ методами ИФА и ХЛА использовался коэффициент Каппа Коэна. Вычисление коэффициента производилось с помощью статистического программного пакета IBM SPSS 26.0. Интерпретировали коэффициент Каппа Коэна согласно таблице 10.

**Таблица 10.** Интерпретация показателя Каппа Коэна

<b>Значение Каппа Коэна</b>	<b>Степень согласованности</b>
$<0,20$	Очень слабая
$0,21–0,40$	Слабая
$0,41–0,60$	Умеренная
$0,61–0,80$	Хорошая
$0,81–1,00$	Очень хорошая

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoftInc., USA) и IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corporation, USA), VassarStats.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день известно более 30 различных аФЛ, часть из которых непосредственно связывается с отрицательно заряженными ФЛ (например, фосфатидилинозитол, Фс), а другие реагируют с фосфолипидсвязывающими белками (например, отдельные домены  $\beta_2$ -ГП1), протромбина, аннексина-V) [158, 253]. Исторически ИФА был ведущим методом определения аФЛ к  $\beta_2$ -ГП1 и его комплексу с КЛ из-за специфических иммунохимических свойств полистироловой поверхности в качестве твердой фазы для адсорбции основных аутоантигенов [254]. Альтернативой ИФА является автоматизированный ХЛА с рядом преимуществ, в том числе высокий уровень автоматизации, что потенциально может привести к улучшению воспроизводимости и снижению межлабораторных вариаций [17, 72, 247]. В данной части приводится оценка диагностической точности определения IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI методом ХЛА и IgG/IgM аФс/Пт методом ИФА, которое необходимо для дальнейшего анализа взаимосвязи сосудистых осложнений и исследуемых внекритериальных аФЛ.

#### **3.1. Оценка диагностической точности определения исследуемых антифосфолипидных антител методом хемилюминесцентного анализа**

Число пациентов с АФС с/без СКВ и пациентов с СКВ без АФС, группы сравнения и контроля, которым проводилось определение аФЛ методом ХЛА, приведены в таблице 11.

**Таблица 11.** Число пациентов, группы сравнения и контроля с исследованием антител хемилюминесцентным анализом

	<b>ПАФС, n=55</b>	<b>верАФС, n=12</b>	<b>СКВ с АФС, n=61</b>	<b>СКВ, n=64</b>	<b>Всего пациентов, n=192</b>	<b>Группа сравнения, n=50</b>	<b>Контроль, n=100</b>	<b>Всего исследу- емых, n=342</b>
<b>IgG аКЛ, n (%)</b>	55 (100)	12 (100)	61 (100)	64 (100)	<b>192 (100)</b>	50 (100)	100 (100)	<b>342 (100)</b>
<b>IgM аКЛ, n (%)</b>	55 (100)	12 (100)	61 (100)	64 (100)	<b>192 (100)</b>	50 (100)	100 (100)	<b>342 (100)</b>
<b>IgA аКЛ, n (%)</b>	53 (96)	12 (100)	59 (97)	63 (98)	<b>187 (97)</b>	48 (96)	100 (100)	<b>335 (98)</b>
<b>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1, n (%)</b>	54 (98)	12 (100)	61 (100)	64 (100)	<b>191 (99)</b>	50 (100)	100 (100)	<b>341 (99)</b>
<b>IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1, n (%)</b>	55 (100)	12 (100)	61 (100)	63 (98)	<b>191 (99)</b>	50 (100)	100 (100)	<b>341 (99)</b>
<b>IgA анти-<math>\beta_2</math>-ГП1, n (%)</b>	53 (96)	12 (100)	59 (97)	63 (98)	<b>187 (97)</b>	49 (98)	100 (100)	<b>336 (98)</b>
<b>IgG анти-<math>\beta_2</math>- ГП1DI, n (%)</b>	52 (95)	12 (100)	59 (97)	64 (100)	<b>187 (97)</b>	49 (98)	100 (100)	<b>336 (98)</b>

*Примечание:* n — количество лиц, включенных в группы, DI — домен I.

Средние уровни IgG аКЛ в ХЛА в группе контроля составили  $5,67 \pm 4,03$  CU. В зависимости от средних уровней контроля были выделены уровни позитивности IgG аКЛ в ХЛА: M+3SD и M+5SD. Значения уровней IgG аКЛ, согласно выделенным значениям, составили 17,8 CU и 25,9 CU соответственно. По данным производителя реагентов предлагались значения  $>20$  CU. Был проведен анализ диагностической точности IgG аКЛ в зависимости от уровней позитивности:  $>17,8$  CU,  $>25,9$  CU и  $>20$  CU и наличием достоверного АФС (таблица 12).

**Таблица 12.** Оценка диагностической точности IgG антител к кардиолипину при исследовании хемилюминесцентным анализом

IgG аКЛ	M+3SD	M+5SD	Производитель реагентов
<i>Значение (CU)</i>	<i>17,8</i>	<i>25,9</i>	<i>20,0</i>
Истинно-позитивные (n)	99	98	99
Ложно-позитивные (n)	35	22	30
Истинно-отрицательные (n)	191	204	196
Ложно-отрицательные (n)	17	18	17
Чувствительность (%)	85	84	85
Специфичность (%)	84	90	86
Точность (общая валидность; %)	84	88	86
ОППР (%)	5,31	8,4	6,07
ОПОР (%)	0,17	0,17	0,17
ППЦ (%)	73	81	76
ОПЦ (%)	91	91	92
Частота ложных срабатываний (%)	16	10	14

Все предложенные уровни могли быть допустимы к валидации. Однако отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) должно быть как можно выше, тогда как отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) – как можно ниже. В связи с этим уровень позитивности M+5SD (25,9 CU) был наиболее подходящим, так как ОППР составило максимальные значения — 8,4 при одинаковых ОПОР при всех предложенных уровнях позитивности. Кроме того, частота ложных срабатываний при уровне позитивности более 25,9

CU составила 10%, что ниже по сравнению с уровнями позитивности >17,8 CU и >20,0 CU (таблица 12).

Средние уровни IgM аКЛ при исследовании методом ХЛА в группе контроля составили  $5,19 \pm 4,76$  CU. В зависимости от средних уровней контроля были выделены уровни позитивности IgM аКЛ в ХЛА:  $M + 3$  и  $5 SD$  — 19,5 CU и 29,0 CU. Значения производителя реагентов соответствовали >20 CU. Анализ диагностической точности IgM аКЛ в зависимости от уровней позитивности >19,5 CU, >29,0 CU и >20 CU и наличием достоверного АФС приведен в таблице 13.

**Таблица 13.** Оценка диагностической точности IgM антител к кардиолипину при исследовании хемилюминесцентным анализом

IgM аКЛ	M+3SD	M+5SD	Производитель реагентов
<i>Значение (CU)</i>	<b>19,5</b>	<b>29,0</b>	<b>20,0</b>
Истинно-позитивные (n)	40	28	39
Ложно-позитивные (n)	22	16	22
Истинно-отрицательные (n)	204	210	204
Ложно-отрицательные (n)	76	88	77
Чувствительность (%)	34	24	33
Специфичность (%)	90	92	90
Точность (общая валидность; %)	71	69	71
ОППР (%)	3,40	3,00	3,30
ОПОР (%)	0,73	0,82	0,74
ППЦ (%)	64	63	63
ОПЦ (%)	72	70	72
Частота ложных срабатываний (%)	10	8	10

По результатам анализа всех метрик уровни позитивности  $M+3SD$  (19,5 CU) были наиболее подходящими: ОППР выше при уровнях позитивности более 19,5 CU, при самом низком ОПОР (0,73). Более высокие цифры позитивной предсказательной ценности (ППЦ) и отрицательной предсказательной ценности (ОПЦ), чувствительность (34%) и точность теста (71%) свидетельствовали в пользу значения 19,5 CU и выше (таблица 13).

Средние уровни IgA аКЛ (ХЛА) в группе контроля составили  $3,18 \pm 3,14$  CU. Анализ диагностической ценности IgA аКЛ был проведен в зависимости от средних уровней, выделенных как M+3SD (12,6 CU) и M+5SD (18,9 CU). Полученные значения были ниже тех, которые предлагались производителем реагентов ( $>20$  CU); таблица 14.

**Таблица 14.** Оценка диагностической точности IgA антител к кардиолипину при исследовании хемилюминесцентным анализом

IgA аКЛ	M+3SD	M+5SD	Производитель реагентов
<i>Значение (CU)</i>	<i>12,6</i>	<i>18,9</i>	<i>20,0</i>
Истинно-положительные (n)	77	61	56
Ложно-положительные (n)	22	16	16
Истинно-отрицательные (n)	201	207	207
Ложно-отрицательные (n)	35	51	56
Чувствительность (%)	68	54	50
Специфичность (%)	90	95	95
Точность (общая валидность; %)	82	80	78
ОППР (%)	6,80	10,80	10,00
ОПОР (%)	0,35	0,48	0,52
ППЦ (%)	77	79	77
ОПЦ (%)	85	80	78
Частота ложных срабатываний (%)	10	5	5

Специфичность для IgA аКЛ при уровне позитивности более 18,9 CU (M+5SD) составила 95% при ОППР — 10,8, ППЦ — 79% и низкой частоте ложных срабатываний — 5%. Уровень позитивности более 18,9 CU был наиболее точным, по сравнению с уровнями 12,6 CU и 20,0 CU (M+3SD и данные производителя реагентов соответственно); таблица 14.

Средние уровни IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 по данным ХЛА в группе контроля составили  $8,27 \pm 4,74$  CU. В зависимости от средних уровней контроля были выделены уровни M+3SD (22,5 CU) и M+5SD (32,0 CU) и выше 20 CU (по производителю реагентов); таблица 15.

**Таблица 15.** Оценка диагностической точности IgG антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 при исследовании хемилюминесцентным анализом

IgG анти- $\beta_2$ -ГП1	M+3SD	M+5SD	Производитель реагентов
<i>Значение (CU)</i>	<b>22,5</b>	<b>32,0</b>	<b>20,0</b>
Истинно-положительные (n)	101	97	101
Ложно-положительные (n)	36	31	37
Истинно-отрицательные (n)	189	194	188
Ложно-отрицательные (n)	14	18	14
Чувствительность (%)	87	84	87
Специфичность (%)	84	86	83
Точность (общая валидность; %)	85	85	85
ОППР (%)	5,43	6,00	5,11
ОПОР (%)	0,15	0,18	0,15
ППЦ (%)	73	75	73
ОПЦ (%)	95	91	93
Частота ложных срабатываний (%)	16	14	17

Результаты анализа всех метрик уровни позитивности показали, что M+5SD значения — наиболее подходящие. Для уровней 32,0 CU и выше характерна более высокая специфичность (86%), точность теста — 85%, ОППР — 6,00, ППЦ — 75%, низкая частота ложных срабатываний — 14% (таблица 15).

Средние уровни IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 в ХЛА в группе контроля составили  $1,88 \pm 1,68$  CU. Диагностическая значимость для IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 определялась по уровням позитивности: 6,9 CU (M+3SD) и 10,3 CU (M+5SD), которые были ниже значений, предлагаемых производителем реагентов (>20 CU); таблица 16.

**Таблица 16.** Оценка диагностической точности IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 при исследовании хемилюминесцентным анализом

IgM анти- $\beta_2$ -ГП1	M+3SD	M+5SD	Производитель реагентов
<i>Значение (CU)</i>	<b>6,9</b>	<b>10,3</b>	<b>20,0</b>
Истинно-положительные (n)	40	31	24
Ложно-положительные (n)	26	20	17

<b>IgM анти-β<sub>2</sub>-ГП1</b>	<b>M+3SD</b>	<b>M+5SD</b>	<b>Производитель реагентов</b>
Истинно-отрицательные (n)	199	205	208
Ложно-отрицательные (n)	76	85	92
Чувствительность (%)	34	26	20
Специфичность (%)	88	91	92
Точность (общая валидность; %)	70	69	68
ОППР (%)	2,83	2,88	2,50
ОПОР (%)	0,75	0,81	0,86
ППЦ (%)	60	60	58
ОПЦ (%)	72	70	69
Частота ложных срабатываний (%)	12	9	8

Отмечалась высокая специфичность при всех уровнях позитивности IgM анти-β<sub>2</sub>-ГП1 (таблица 16). Несмотря на то, что специфичность IgM анти-β<sub>2</sub>-ГП1 была ниже при уровне позитивности M+3SD, значения >6,9 CU являлись наиболее подходящими в связи с более высокой чувствительностью теста при высокой специфичности — точность теста составила 70%, ОПОР — 0,75, ППЦ — 60%, ОПЦ — 72%.

Средние уровни IgA анти-β<sub>2</sub>-ГП1 при исследовании ХЛА в группе контроля составили 4,41±3,06 CU. Оценка диагностической значимости уровней IgA анти-β<sub>2</sub>-ГП1 проводилась в зависимости от выделенных уровней позитивности: 13,6 CU (M+3SD) и 19,7 CU (M+5SD) и выше 20 CU (по производителю реагентов); таблица 17.

**Таблица 17.** Оценка диагностической точности IgA антител к β<sub>2</sub>-гликопротеину 1 при исследовании хемилюминесцентным анализом

<b>IgA анти-β<sub>2</sub>-ГП1</b>	<b>M+3SD</b>	<b>M+5SD</b>	<b>Производитель реагентов</b>
<i>Значение (CU)</i>	<i>13,6</i>	<i>19,7</i>	<i>20,0</i>
Истинно-позитивные (n)	62	50	50
Ложно-позитивные (n)	19	14	14



<b>IgA анти-β<sub>2</sub>-ГП1</b>	<b>M+3SD</b>	<b>M+5SD</b>	<b>Производитель реagensов</b>
Истинно-отрицательные (n)	205	210	210
Ложно-отрицательные (n)	50	62	62
Чувствительность (%)	55	44	44
Специфичность (%)	91	93	93
Точность (общая валидность; %)	79	77	77
ОППР (%)	6,11	6,28	6,28
ОПОР (%)	0,49	0,60	0,60
ППЦ (%)	76	78	78
ОПЦ (%)	80	77	77
Частота ложных срабатываний (%)	9	7	7

Исследуемые уровни позитивности были сопоставимы между собой (таблица 17). Для увеличения достоверности результатов определения IgA анти-β<sub>2</sub>-ГП1 дальнейший анализ был проведен с учетом уровня позитивности >20 CU (данные производителя реagensов).

Средние уровни IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI методом ХЛА в группе контроля составили 3,86±1,32 CU. Анализ диагностической точности IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI в зависимости от уровней позитивности >7,8 CU, >10,5 CU и >19 CU и наличием достоверного АФС приведен в таблице 18.

**Таблица 18.** Оценка диагностической точности IgG антител к домену I β<sub>2</sub>-гликопротеина 1 при исследовании хемилюминесцентным анализом

<b>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI</b>	<b>M+3SD</b>	<b>M+5SD</b>	<b>Производитель реagensов</b>
<i>Значение (CU)</i>	<i>7,8</i>	<i>10,5</i>	<i>19,0</i>
Истинно-позитивные (n)	87	86	79
Ложно-позитивные (n)	34	31	24
Истинно-отрицательные (n)	191	194	201
Ложно-отрицательные (n)	24	25	32
Чувствительность (%)	78	77	71
Специфичность (%)	84	86	89

<b>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1DI</b>	<b>M+3SD</b>	<b>M+5SD</b>	<b>Производитель реagensов</b>
Точность (общая валидность; %)	82	83	83
ОППР (%)	4,87	5,50	6,45
ОПОР (%)	0,26	0,26	0,32
ППЦ (%)	71	73	76
ОПЦ (%)	88	88	86
Частота ложных срабатываний (%)	16	14	11

По результатам анализа всех метрик уровни позитивности по данным производителя реagensов (>19,0 CU) являлись наиболее подходящими: специфичность — 89%, точность — 83%, ОППР — 6,45, ППЦ — 76%, частота ложных срабатываний — 11% (таблица 18).

Средние уровни IgG аФс/Пт в группе контроля составили 14,10±11,89 Ед/мл. Были выделены следующие уровни позитивности для IgG аФс/Пт: 49,8 Ед/мл (M+3SD) и 73,6 Ед/мл (M+5SD); таблица 19. Полученные значения были выше значений, предлагаемых производителем реagensов (>18 Ед/мл).

**Таблица 19.** Оценка диагностической точности IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин при исследовании иммуноферментным анализом

<b>IgG аФс/Пт</b>	<b>M+3SD</b>	<b>M+5SD</b>	<b>Производитель реagensов</b>
<b>Значение (Ед/мл)</b>	<b>49,8</b>	<b>73,6</b>	<b>18,0</b>
Истинно-позитивные (n)	74	68	98
Ложно-позитивные (n)	23	18	83
Истинно-отрицательные (n)	203	208	143
Ложно-отрицательные (n)	40	46	16
Чувствительность (%)	64	59	85
Специфичность (%)	89	92	63
Точность (общая валидность; %)	81	81	70
ОППР (%)	5,81	7,37	2,29
ОПОР (%)	0,40	0,44	0,23
ППЦ (%)	76	79	54
ОПЦ (%)	83	81	89
Частота ложных срабатываний (%)	19	19	30

При уровне позитивности IgG аФс/Пт 73,6 Ед/мл (M+5SD) отмечалась более высокая специфичность (92%), точность теста — 81%, ОППР — 7,37, ППЦ — 79%, частота ложных срабатываний — 19% (таблица 19). Таким образом, уровни IgG-аФс/Пт выше 73,6 Ед/мл (M+5SD) являлись диагностически более точными.

Средние уровни IgM аФс/Пт в группе контроля составили 4,34±9,99 Ед/мл. Диагностическая ценность уровней для IgM аФс/Пт проведена в зависимости от следующих значений: 34,3 Ед/мл (M+3SD) и 54,3 Ед/мл (M+5SD), >18 Ед/мл (значения, предлагаемые производителем реагентов); таблица 20.

**Таблица 20.** Оценка диагностической точности IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин при исследовании иммуноферментным анализом

<b>IgM аФс/Пт</b>	<b>M+3SD</b>	<b>M+5SD</b>	<b>Производитель реагентов</b>
<i>Значение (Ед/мл)</i>	<b>34,3</b>	<b>54,3</b>	<b>18,0</b>
Истинно-позитивные (n)	22	16	40
Ложно-позитивные (n)	12	9	20
Истинно-отрицательные (n)	214	217	206
Ложно-отрицательные (n)	92	98	74
Чувствительность (%)	19	14	35
Специфичность (%)	94	96	91
Точность (общая валидность; %)	69	68	72
ОППР (%)	3,16	3,50	3,88
ОПОР (%)	0,86	0,89	0,71
ППЦ (%)	64	64	66
ОПЦ (%)	69	68	73
Частота ложных срабатываний (%)	6	4	9

Уровни позитивности для IgM аФс/Пт, по данным производителя реагентов (>18,0 Ед/мл), были более подходящими, так как имели более высокую чувствительность (35%), точность теста — 72%, ОППР — 3,88, ОПОР — 0,71, ППЦ — 66%, ОПЦ — 73% (таблица 20).

Таким образом, позитивные значения в ХЛА для IgG аКЛ составили уровни >25,9 CU (M+5SD), для IgM аКЛ >19,5 CU (M+3SD), для IgA аКЛ >18,9 CU

(M+5SD), для IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 > 32,0 CU (M+5SD), для IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 > 6,9 CU (M+3SD), для IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 > 20,0 CU, для IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 DI > 19,0 CU, для IgG аФс/Пт > 73,6 Ед/мл (M+3SD), для IgM аФс/Пт > 18,0 Ед/мл. Дальнейший анализ результатов был проведен согласно полученным уровням позитивности исследованных аФЛ.

### 3.2. Сопоставимость двух методов исследования антифосфолипидных антител

Группы пациентов, которым определяли IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 методами ИФА и ХЛА, представлены в таблице 21.

**Таблица 21.** Группы пациентов, которым определяли IgG/IgM антитела к кардиолипину и IgG/IgM антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 методами иммуноферментного и хемиллюминесцентного анализов

Показатели	IgG и IgM аКЛ, n=192	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, n=191	IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, n=191
ПАФС, n (%)	55 (29)	54 (28)	55 (29)
верАФС, n (%)	12 (6)	12 (6)	12 (6)
СКВ+АФС, n (%)	61 (32)	61 (32)	61 (32)
СКВ, n (%)	64 (33)	64 (34)	63 (33)

*Примечание:* n — количество пациентов.

У 96 (50%) из 192 пациентов выявлялись позитивные IgG аКЛ при исследовании методом ИФА и у 118 (61%) — в ХЛА. Как видно из таблицы 22, IgG аКЛ достоверно чаще выявлялись в ХЛА ( $\chi^2=5,11$ ,  $p=0,02$ ). Показатель Каппа Коэна составляет 0,667, что соответствует хорошей степени согласованности результатов исследований. В ИФА высоко-позитивные уровни IgG аКЛ имели 77 (80%) из 96 пациентов, 17 (18%) — средне-позитивные и 2 (2%) — низко-позитивные.

**Таблица 22.** Частота положительных значений IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 при исследовании иммуноферментным анализом и хемилюминесцентным анализом

Показатель		ИФА		ХЛА		$\chi^2$ ; p	Каппа; p
		Число позитивных пациентов, n (%)	Уровни позитивности в GPL/MPL, Me [25–75%]	Число позитивных пациентов, n (%)	Уровни позитивности в CU, Me [25–75%]		
<b>IgG аКЛ, n=192</b>	пол	96 (50)	119,9 [69,6–120,0]	118 (61)	406,2 [132,8–981,1]	<b>5,11; 0,02</b>	0,667; 0,0001
	отр	96 (50)		74 (39)			
Низко-позитивные		2 (2)	28,2 [27,5–28,9]	-//-	244,3 [8,3–480,4]		
Средне-позитивные		17 (18)	49,1 [43,6–55,0]		216,5 [105,0–352,9]		
Высоко-позитивные		77 (80)	120,0 [101,8–120,0]		632,6 [369,9–1714,0]*		
<b>IgM аКЛ, n=192</b>	пол	33 (17)	55,2 [36,9–80,0]	56 (29)	51,9 [29,6–142,0]	<b>7,74; 0,005</b>	0,537; 0,0001
	отр	159 (83)		136 (71)			
Низко-позитивные		8 (24)	27,5 [25,2–29,4]	-//-	38,7 [24,5–58,2]		
Средне-позитивные		2 (6)	39,2 [36,9–41,5]		90,2 [82,5–97,9]		
Высоко-позитивные		23 (70)	69,9 [53,6–82,4]		155,0 [100,6–122,8]**		
<b>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1, n=191</b>	пол	100 (52)	86,6 [50,1–100,0]	122 (64)	1810,5 [492,4–4694,4]	<b>5,21; 0,02</b>	0,621; 0,0001
	отр	91 (48)		69 (36)			
Низко-позитивные		6 (6)	24,0 [21,1–24,8]	-//-	529,3 [420,4–705,9]		
Средне-позитивные		28 (28)	46,7 [40,6–53,8]		1557,4 [1022,0–1976,9]		
Высоко-позитивные		66 (66)	100,0 [86,6–100,0]		3371,8 [1546,9–6100,0]***		

Показатель		ИФА		ХЛА		$\chi^2$ ; p	Каппа; p
		Число позитивных пациентов, n (%)	Уровни позитивности в GPL/MPL, Me [25–75%]	Число позитивных пациентов, n (%)	Уровни позитивности в CU, Me [25–75%]		
<i>IgM</i> анти- $\beta_2$ - ГП1, n=191	пол	37 (19)	41,3 [25,0–84,7]	61 (32)	35,4 [11,4–117,6]	<b>7,91;</b> <b>0,004</b>	0,615; 0,0001
	отр	154 (81)		130 (68)			
Низко-позитивные		13 (35)	19,0 [18,1–25,0]	-/-	22,2 [13,6–40,8]		
Средне-позитивные		11 (30)	41,3 [39,1–51,7]		77,8 [11,4–117,6]		
Высоко-позитивные		13 (35)	90,9 [84,7–100,0]		187,2 [144,5–258,2]****		

*Примечание:* n — число пациентов, Me — медиана, [25%–75%] — интерквартильный размах, p — сравнение частоты встречаемости по таблице сопряженности; пол — положительные, отр — отрицательные; -/- — число пациентов, разделенных по уровням позитивности по данным ХЛА, соответствуют числу пациентов, указанных в ИФА.

\*p<0,0001 по сравнению со средне-позитивными уровнями в ХЛА; \*\*p=0,007 по сравнению с низко-позитивными уровнями в ХЛА; \*\*\*p=0,01 по сравнению со средне-позитивными уровнями в ХЛА и p=0,002 по сравнению с низко-позитивными уровнями в ХЛА; \*\*\*\*p=0,009 по сравнению со средне-позитивными уровнями в ХЛА и p<0,0001 по сравнению с низко-позитивными уровнями в ХЛА.

Медиана высоко-позитивных уровней IgG аКЛ в ИФА соответствовала 120,0 [101,8–120,0] Ед/мл, средне-позитивных — 49,1 [43,6–55,0] Ед/мл, низко-позитивных — 28,2 [27,5–28,9] Ед/мл. Уровни антител при исследовании ХЛА были разделены на высоко-позитивные, средне-позитивные и низко-позитивные в соответствии их степени позитивности по результатам ИФА. Преобладало число пациентов с высоко-позитивными уровнями IgG аКЛ по результатам ИФА, медиана этих антител по данным ХЛА составила 632,6 [369,9–1714,0] СУ. Высоко-позитивные уровни при исследовании ХЛА, соответствовавшие высоким значениям в ИФА, были достоверно выше по сравнению со значениями средних уровней по данным ХЛА ( $p < 0,0001$ ). Средне-позитивные и низко-позитивные уровни IgG аКЛ по данным ХЛА между собой не различались.

У 31 (16%) из 192 пациентов отмечалось расхождение в уровнях IgG аКЛ по данным обоих методов определения: 27 (87%) из них с отрицательными уровнями IgG аКЛ в ИФА имели позитивные значения по данным ХЛА. Четыре (13%) оставшихся пациента были с позитивными значениями по данным ИФА, но с негативными в ХЛА. Средние значения IgG аКЛ в ХЛА у 27 пациентов, отрицательных по IgG аКЛ в ИФА, составили 41,0 [33,2–102,5] СУ. Уровни IgG аКЛ, которые были отрицательными в ИФА, соответствовали низко-позитивным значениям в ХЛА. Медиана низко-позитивных уровней IgG аКЛ методом ХЛА составила 244,3 [8,3–480,4] СУ. Два пациента в ИФА имели высоко-позитивные уровни IgG аКЛ ( $>120$  GPL), но были отрицательными в ХЛА. Еще 2 пациента в ИФА имели средне-позитивные уровни IgG аКЛ (39,1 GPL и 55,0 GPL), а в ХЛА они были с отрицательными значениями.

Наличие IgM аКЛ было зарегистрировано у 33 (17%) из 192 пациентов ИФА и у 56 (29%) — ХЛА. IgM аКЛ достоверно чаще выявлялись при определении их ХЛА по сравнению с ИФА ( $\chi^2=7,7$ ;  $p=0,005$ ); таблица 22. Коэффициент Каппа Коэна составил 0,537, что свидетельствует об умеренной согласованности результатов определения аФЛ методами ИФА и ХЛА. 23 (70%) из 33 пациентов

имели высоко-позитивные уровни IgM аКЛ в ИФА, 2 (6%) — средне-позитивные уровни и 8 (24%) — низко-позитивные. Медиана высоко-позитивных уровней IgM аКЛ в ИФА соответствовала 69,9 [53,6–82,4] Ед/мл, средне-позитивных — 39,2 [36,9–41,5] Ед/мл, низко-позитивных — 27,5 [25,2–29,4] Ед/мл. Высоко-позитивные уровни при исследовании ХЛА, соответствовавшие высоко-позитивным значениям в ИФА, были достоверно выше по сравнению со значениями низких уровней по данным ХЛА ( $p=0,007$ ); таблица 22.

У 31 (16%) из 192 пациентов отмечалось расхождение в уровнях IgM аКЛ методами ИФА и ХЛА. 27 (87%) из 31 пациентов были с IgM аКЛ отрицательными в ИФА, но с положительными уровнями в ХЛА. Медиана 27 пациентов, негативных по данным ИФА, в ХЛА составила 31,1 [21,1–48,3] СУ. Четыре (13%) из 31 пациента с IgM аКЛ позитивностью в ИФА имели негативные их значения в ХЛА. У 3 из 4 пациентов с отрицательными IgM аКЛ в ХЛА значения в ИФА соответствовали высоко-позитивным уровням (более 45 MPL). У 1 пациентки значение IgM аКЛ в ИФА составило 30,6 MPL.

IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 выявлялись у 100 (52%) из 191 пациента методом ИФА и у 122 (64%) — методом ХЛА. Частота выявления IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 в ХЛА была достоверно выше по сравнению с ИФА ( $\chi^2=9,83$ ;  $p=0,001$ ); таблица 22. Согласованность результатов, полученных методами ИФА и ХЛА, была «хорошей» — коэффициент Каппа Коэна составил 0,621. Высоко-позитивные уровни IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 были выявлены у 66 (66%) из 100 позитивных пациентов по результатам ИФА, средне-позитивные — 28 (28%), низко-позитивные — 6 (6%). Медиана высоко-позитивных уровней IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 методом ИФА составила 100,0 [86,6–100,0] Ед/мл, средне-позитивных — 46,7 [40,6–53,8] Ед/мл, низко-позитивных — 24,0 [21,1–24,8] Ед/мл. Медиана высоко-, средне- и низко-позитивных значений IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 ХЛА была 3371,8 [1546,9–6100,0] СУ, 1557,4 [1022,0–1976,9] СУ и 529,3 [420,4–705,9] СУ соответственно. Медиана высоко-позитивных уровней IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 ХЛА у этих пациентов была



достоверно выше по сравнению с низко-позитивными ( $p=0,002$ ) и средне-позитивными уровнями ( $p=0,01$ ). Низко- и средне-позитивные значения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 между собой методом ХЛА были сопоставимы.

У 34 (18%) из 191 пациентов отмечалось расхождение в уровнях IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 при исследовании обоими методами определения. 28 (82%) из 34 пациентов были отрицательными в ИФА, но позитивными в ХЛА. Медиана их уровней в ХЛА составила 109,1 [67,5–313,5] СУ. Шесть (18%) из 34 пациентов были позитивными в ИФА, но негативными при исследовании методом ХЛА. У 4 из них значения в ИФА соответствовали средне-позитивным (46,6 Ед/мл и 53,8 Ед/мл) и у 4 — высоко-позитивным (у 3 — 100 Ед/мл и у 1 — 73,4 Ед/мл).

Позитивные уровни IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 были зарегистрированы у 37 (19%) пациентов и у 61 (32%) — из 191 пациента в ИФА и ХЛА соответственно. Частота выявления IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 в ХЛА была достоверно выше по сравнению с ИФА ( $\chi^2=7,91$ ;  $p=0,004$ ); таблица 22. Показатель Каппа Коэна составляет 0,615, что соответствует хорошей степени согласованности результатов исследований. Высоко-позитивные уровни методом ИФА были выявлены у 13 (35%) из 37 больных с IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, средне-позитивные — у 11 (30%), низко-позитивные — у 13 (35%). Медиана высоко-позитивных уровней IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 в ИФА составила — 90,9 [84,7–100,0] Ед/мл, средне-позитивных — 41,3 [39,1–51,7] Ед/мл, низко-позитивных — 19,0 [18,1–25,0] Ед/мл. Средние значения IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с высоко-позитивными уровнями по данным ХЛА были достоверно выше по сравнению с медианой низко-позитивных уровней ( $p<0,0001$ ) и по сравнению с медианой средне-позитивных уровней ( $p=0,009$ ); таблица 22. Средне- и низко-позитивные уровни IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 по данным ХЛА между собой не различались.

У 28 (15%) пациентов отмечалось расхождение в уровнях IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 по результатам обоих методов определения: 26 (93%) пациентов были негативны в ИФА, но позитивны в ХЛА. Позитивные уровни в ХЛА у них колебались от 7,3

СУ до 127,6 СУ (медиана 15,3 [8,6–31,0] СУ) и были выше 6,9 СУ. Два (7%) пациента с отрицательными значениями IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 по данным ХЛА имели положительные IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 значения в ИФА — 27,2 Ед/мл и 54,9 Ед/мл.

Сочетание IgG аКЛ + IgM аКЛ в ИФА отмечалось у 23 (12%), а в ХЛА число позитивных IgG аКЛ + IgM аКЛ было почти в 2 раза чаще (у 45 (23%) из 192 пациентов); таблица 23. Сочетание IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 + IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 отмечалось чаще в обоих методах исследования, но достоверно чаще они выявлялись в ХЛА. Двойная позитивность (аКЛ + анти- $\beta_2$ -ГП1) достоверно чаще отмечалась в ХЛА ( $\chi^2=5,9$ ;  $p=0,01$ ), хотя и в ИФА 52% пациентов имели двойную позитивность по антителам.

**Таблица 23.** Частота положительных комбинаций IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 при исследовании иммуноферментным анализом и хемилюминесцентным анализом

Показатель	ИФА		ХЛА		$\chi^2$ ; p
	Число позитивных пациентов, n (%)		Число позитивных пациентов, n (%)		
<b>IgG+IgM аКЛ, n=192</b>	да	23 (12)	45 (23)	<b>8,65; 0,003</b>	
	нет	169 (88)	147 (77)		
<b>IgG+IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1, n=191</b>	да	32 (17)	50 (26)	<b>5,03; 0,02</b>	
	нет	159 (83)	141 (74)		
<b>аКЛ + анти-<math>\beta_2</math>-ГП1, n=191</b>	да	100 (52)	124 (65)	<b>5,9; 0,01</b>	
	нет	91 (48)	68 (35)		

*Примечание:* n — число пациентов, p — сравнение частоты встречаемости по таблице сопряженности.

Примером более частого выявления аФЛ методом ХЛА может служить пациентка с клиническими проявлениями АФС, у которой определялись отрицательные уровни аФЛ при их неоднократном определении методом ИФА.

## Клиническое наблюдение №1

Пациентка Ч., возраст 45 лет (1976 г. р.), наблюдается в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с 38 лет с достоверным диагнозом СКВ. Критериальные проявления СКВ у пациентки приведены в таблице 24.

**Таблица 24.** Критериальные проявления системной красной волчанки у пациентки Ч.

Диагностические критерии СКВ	Анамнез (впервые)	На момент включения в исследование
Эритема	-	-
Дискоидная красная волчанка	-	-
Фотосенсибилизация	-	-
Афтозный стоматит	+	-
Артриты/артралгии	+	Артралгии
Серозиты	-	-
Поражение почек	2010 г.	-
Поражение ЦНС	-	-
Гематологические нарушения	Кумбс-позитивная анемия в 2014 г.	++
Иммунологические нарушения	С 2010 г. +	-
АНФ	С 2010 г. +	+

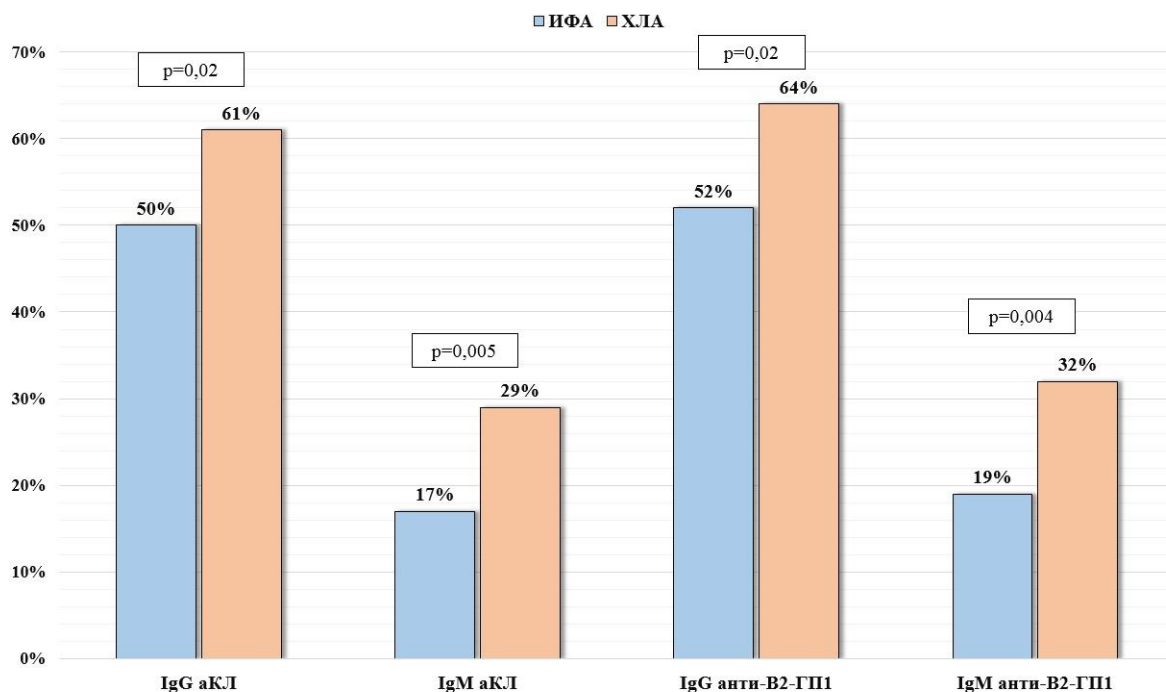
Из анамнеза известно, что у пациентки было 3 случая невынашивания беременности — мертворождения в связи с фетоплацентарной недостаточностью на 38, 25 и 18-й неделях гестации в возрасте 22 лет (1998 г.), 29 лет (2005 г.) и 31 года (2007 г.). Не обследовалась. В 34 года (2010 г.) отметила неловкость и ощущение затруднения при движениях и онемение в правой руке и правой нижней конечности, появилась нечеткость речи. Была госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом «ОНМК с развитием инфаркта в бассейне вертебробазилярной системы от 10.08.2010 по типу малого инсульта». На МРТ головного мозга от октября 2010 г. — картина острого инфаркта в стволе головного мозга, изменения в полушариях сосудистого генеза. При обследовании выявлена анемия, вегетации на створках аортального клапана и повышение уровня скорости оседания эритроцитов до 60 мм/ч, протеинурия (0,29 г/сут).

Консультирована гематологом, данных за заболевание крови не получено. В связи с подозрением на СКВ (анемия, вегетации на створках аортального клапана, протеинурии) и АФС была переведена в ревматологическое отделение. Диагноз СКВ был подтвержден на основании клинико-лабораторных данных, в связи с отрицательными значениями аФЛ диагноз АФС исключен. Назначена терапия глюкокортикоидами и варфарином (длительность приема и уровни МНО неизвестны). Наблюдалась у ревматолога по месту жительства. В 2012 г. (36 лет) после укуса собаки — тромбоз глубоких вен правой нижней конечности. Проводимая терапия неизвестна. В мае 2014 г. была впервые госпитализирована в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». При обследовании аФЛ не выявлены, несмотря на наличие клинических признаков АФС диагноз не был подтвержден. При осмотре обращало внимание наличие крупноочагового древовидного ливедо преимущественно на коже рук и ног. Выявлены полиморфизм в гене тромбоцитарного рецептора (интегрин) ITGA2(C807T), в гене тромбодиспина 4, в гене эпоксиредуктазы витамина К, которые не являются клинически значимыми в отношении тромбозов. Наличие полиморфизма в гене эпоксидредуктазы витамина К (ответственный за метаболизм варфарина) способствует низкодозовому гаплотипу по варфарину, подбор дозы затруднен из-за «скачков» в результатах МНО, что послужило поводом для перевода на прием дабигатрана этексилата 220 мг/сут. Терапия СКВ — метипред 4 мг/сут, Плаквенил 200 мг/сут, микофенолата мофетил 250 мг/сут. В феврале 2015 г. пациентка стала отмечать головокружение, снижение остроты зрения. Госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом «Повторный ишемический инсульт в вертебро-базиллярной системе со скотомой слева и вестибуло-атаксическим синдромом». По данным МРТ — последствия ОНМК по ишемическому типу в левой задней мозговой артерии, субарахноидальное кровоизлияние в затылочных долях. В качестве антикоагулянтной терапии пациентка продолжала прием дабигатрана этексилата. В ноябре 2015 г. — повторное ОНМК с образованием инфаркта в правом полушарии головного мозга. Была назначена

антикоагулянтная терапия Фраксипарином с последующим переходом на варфарин с поддержанием целевых уровней МНО 2,5–3,0 в сочетании с низкими дозами Аспирина. На фоне терапии варфарином рецидива тромбоза в дальнейшем не отмечалось.

Представленный случай демонстрирует, что при неоднократном исследовании аКЛ и анти- $\beta_2$ -ГП1 были отрицательными (исследование проводилось методом ИФА). Выявление IgG аКЛ (82,8 СУ), и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 (189,8 СУ) методом ХЛА, и затем сохранение их позитивных уровней в динамике (спустя 19 мес IgG аКЛ — 80,3 СУ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — 150,2 СУ) позволяет верифицировать АФС и обосновать долговременный прием варфарина.

Таким образом, позитивные уровни IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 выявлялись достоверно чаще при исследовании ХЛА ( $\chi^2=5,11$ ,  $p=0,02$ ;  $\chi^2=5,21$ ;  $p=0,02$  соответственно) по сравнению с ИФА (рисунок 6).



**Рисунок 6.** Частота выявления IgG/IgM антител к кардиолипину

и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1

при исследовании хемилюминесцентным и иммуноферментным анализами

У 50 и 52% обследованных больных регистрировались IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 методом ИФА соответственно, а в ХЛА у 61 и 64% пациентов. В 16% случаев отмечалось расхождение в уровнях IgG аКЛ по данным обоих методов определения. Из них 87% пациентов с отрицательными уровнями IgG аКЛ по результатам ИФА имели позитивные значения в ХЛА. У оставшихся 13% пациентов с IgG аКЛ в ИФА они были отрицательными в ХЛА. Расхождение в уровнях IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 отмечалось у 18% пациентов. Из них 82% пациентов были отрицательными по данным ИФА, но позитивными в ХЛА, а 18% позитивных случаев при исследовании ИФА были негативными в ХЛА.

Позитивные уровни IgM аКЛ достоверно чаще выявлялись при исследовании методом ХЛА по сравнению с ИФА: у 17 и 29% пациентов соответственно ( $\chi^2=7,74$ ,  $p=0,005$ ); рисунок 6. В 16% случаев отмечалось расхождение в уровнях IgM аКЛ по результатам обоих методов определения. Из них 87% пациентов были с негативными значениями IgM аКЛ по данным ИФА, но позитивными при исследовании ХЛА. 13% были позитивными по данным ХЛА и негативными в ИФА. Достоверно чаще IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 выявлялись методом ХЛА, по сравнению с ИФА: (32% к 19%,  $\chi^2=7,91$ ,  $p=0,004$ ). В 15% случаев значения IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 не совпадали при определении ИФА и ХЛА: 97% из них негативных в ИФА были позитивными в ХЛА, а 7% — с IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 в ИФА имели отрицательные значения в ХЛА. Показатель Каппа Коэна соответствовал хорошей степени согласованности результатов исследований.

### **3.3. Внекритериальные антифосфолипидные антитела**

Вопрос о включении ряда аФЛ, а также IgA классических антител в качестве серологических маркеров АФС продолжает обсуждаться. По результатам ряда исследований, внекритериальные аФЛ доказывают свою

значимость в патогенезе и развитии клинических проявлений АФС [30, 171, 189, 238, 272], тем не менее, согласно мнению ряда экспертов, они не включены в критерии заболевания в связи с отсутствием достаточного числа исследований [56, 133, 218].

В данной работе исследовались следующие внекритериальные аФЛ: IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, IgA аКЛ, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG аФс/Пт, IgM аФс/Пт. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, которым определяли исследуемые внекритериальные аФЛ, приведена в таблице 25. Пациенты с СКВ были моложе пациентов с СКВ+АФС и ПАФС ( $p=0,001$  и  $p=0,02$ ) и имели большую продолжительность заболевания по сравнению с пациентами с СКВ+АФС ( $p<0,05$ ). Пациенты с верАФС имели меньшую продолжительность заболевания по сравнению с больными с ПАФС и СКВ+АФС ( $p=0,001$  и  $p=0,000001$ ). Длительность заболевания была больше у пациентов с СКВ+АФС, чем у пациентов с ПАФС ( $p=0,007$ ).

**Таблица 25.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов, которым определяли исследуемые внекритериальные антифосфолипидные антитела

Показатели	Пациенты, которым определяли IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, n=187	Пациенты, которым определяли IgA аКЛ, n=187	Пациенты, которым определяли IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, n=187	Пациенты, которым определяли IgG/IgM аФС/ПТ, n=190
ПАФС, n (%)	52 (28)	53 (28)	53 (28)	55 (29)
верАФС, n (%)	12 (6)	12 (6)	12 (6)	12 (6)
СКВ+АФС, n (%)	59 (32)	59 (32)	59 (32)	59 (31)
СКВ, n (%)	64 (34)	63 (34)	63 (34)	64 (34)
Контроль, n=100*, n (%)	100 (100)	100 (100)	100 (100)	100 (100)
Группа сравнения, n=50*, n (%)	49 (98)	48 (96)	49 (98)	50 (100)
Тромбоз в анамнезе, абс. (%)	<i>Артериальный</i>	58 (31)	58 (31)	60 (32)
	<i>Венозный</i>	80 (43)	81 (43)	82 (43)
Акушерская патология**, абс. (%) / n	53 (77) / 69	54 (77) / 70	54 (77) / 70	56 (78) / 72
IgG аКЛ, абс. (%)	91 (49)	91 (49)	91 (49)	96 (51)
IgM аКЛ, абс. (%)	32 (17)	32 (17)	32 (17)	33 (17)
IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, абс. (%)	96 (51)	96 (51)	96 (51)	99 (52)
IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, абс. (%)	36 (19)	36 (19)	36 (19)	37 (19)
ВА***, абс. (%) / n	30 (55) / 55	29 (54) / 54	30 (55) / 55	30 (53) / 57

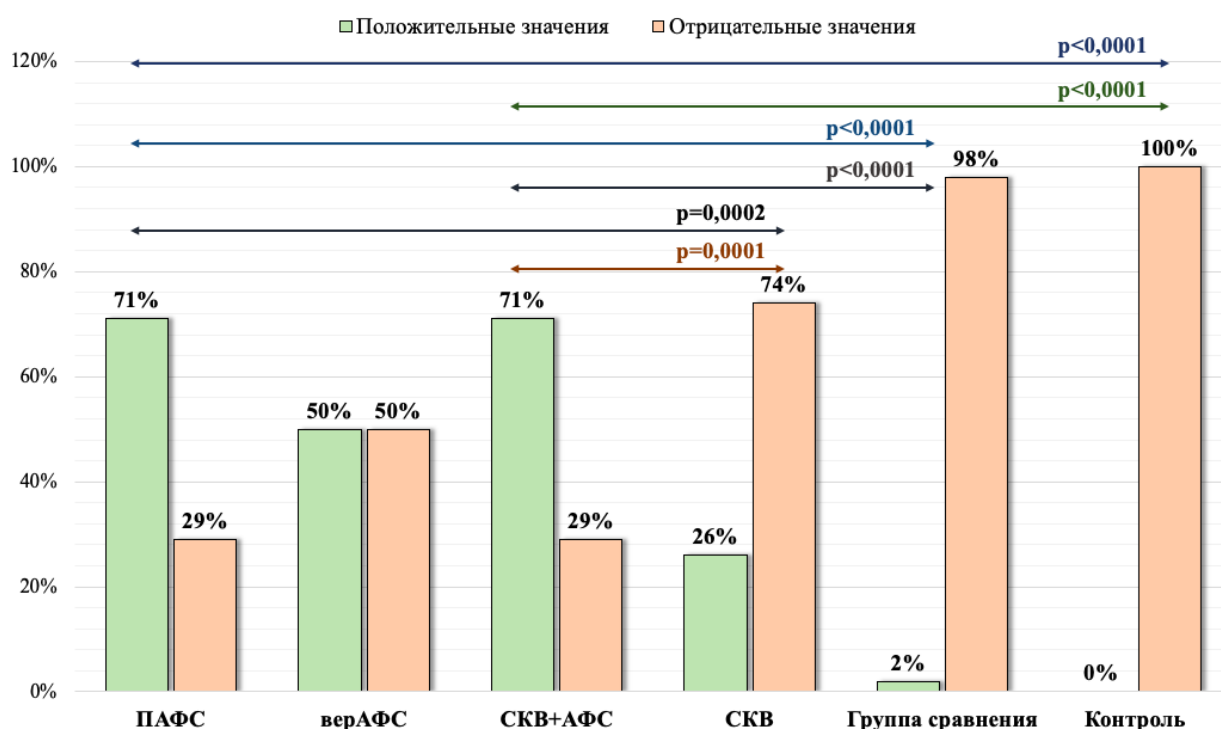
*Примечание:* \*n=100 — число относительно здоровых доноров, включенных в исследование и n=50 — число пациентов, включенных в исследование в группу сравнения; \*\* акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания, в числителе — число и % женщин с акушерской патологией, в знаменателе — число женщин, имевших беременность на фоне заболевания; \*\*\* исследование ВА проводилось у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию, в числителе — число и % пациентов с положительным ВА, в знаменателе — число пациентов, которым проводилось определение ВА; n — число пациентов, Me [25;75 перцентиль] — медиана с интерквартильным размахом, абс — абсолютные значения.



### 3.3.1. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой с IgG антителами к домену I $\beta_2$ -гликопротеину 1

#### 3.3.1.1. Связь клинических проявлений антифосфолипидного синдрома с IgG антителами к домену I $\beta_2$ -гликопротеину 1

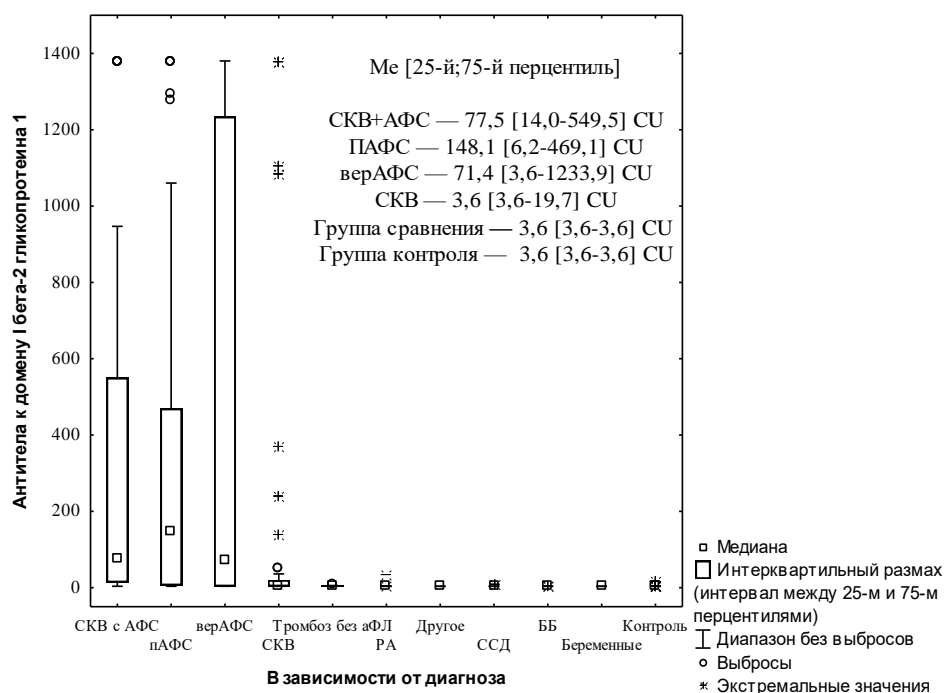
У 102 (54%) из 187 пациентов выявлялись IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI: 37 (71%) из 52 пациентов с ПАФС, у 6 (50%) из 12 — с верАФС, у 42 (71%) из 59 — с СКВ+АФС, у 17 (26%) — из 64 с СКВ (рисунок 7), у 1 (2%) из 49 пациентов в группе сравнения (пациент с высокой активностью РА) и ни у одного человека в группе контроля. У пациентов с ПАФС и СКВ+АФС достоверно чаще встречались IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, по сравнению с пациентами с СКВ ( $p=0,0002$  и  $p=0,0001$  соответственно), с группой контроля и сравнения ( $p<0,0001$ ).



**Рисунок 7.** Частота выявления IgG антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 в группах пациентов

*Примечание:* p — достоверность.

Как видно из рисунка 8, медиана уровней IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI у пациентов с ПАФС, верАФС, СКВ+АФС, и СКВ была выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,000001$ ,  $0,03$ ,  $< 0,000001$  и  $0,02$  соответственно). У пациентов с ПАФС и СКВ+АФС уровни IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI достоверно выше по сравнению с пациентами с СКВ ( $p = 0,001$  и  $p = 0,000005$  соответственно) и пациентами группы сравнения ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 8.** Уровни IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1

*Примечание:* другое — 2 пациента с ПМ, у 1 из которых был тромбоз, и 1 пациент с эндартериитом Бюргера, Me — медиана с интерквартильным размахом; по оси Y отложены единицы измерения — CU (единица измерения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI).

В зависимости от позитивности по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа с положительными значениями ( $>19$  CU,  $n=102$ ), 2-я — с отрицательными ( $<19$  CU,  $n=85$ ).

Отмечена достоверная связь между IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и тромбозами — риск развития тромбозов у пациентов с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI был в 2,63 раза выше, по сравнению с пациентами без IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (таблица 26). Артериальные

тромбозы регистрировались достоверно чаще у пациентов с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI по сравнению с теми, кто имел отрицательные уровни IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI ( $\chi^2=8,84$ ;  $p=0,002$ ). Наиболее частой локализацией были церебральные артерии. У пациентов с позитивными значениями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI ОНМК диагностировано у 33 (32%) из 102 пациентов (при уровне позитивности более 19 CU), и у 12 (14%) из 85 пациентов без IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI ( $\chi^2=5,26$ ;  $p=0,02$ ). У пациентов с позитивными IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI вероятность ОНМК была в 2,32 раза выше по сравнению с пациентами с отрицательными значениями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI.

**Таблица 26.** Взаимосвязь клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (тромбозы и акушерская патология) с IgG антителами к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1

Клинические проявления		IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (+), n (%)	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>Тромбозы (всего)</b>	<i>есть</i>	72 (71)	41 (48)	<b>9,69; 0,001</b> <b>2,63 [1,42–4,76]</b>
	<i>нет</i>	30 (29)	44 (52)	
<b>Артериальные</b>	<i>есть</i>	41 (40)	17 (20)	<b>8,84; 0,002</b> <b>2,70 [1,38–5,26]</b>
	<i>нет</i>	61 (60)	68 (80)	
<b>Венозные</b>	<i>есть</i>	49 (48)	31 (36)	2,53; 0,11 1,61 [0,90–2,94]
	<i>нет</i>	53 (52)	54 (64)	
<b>Акушерская патология*</b>	<i>есть</i>	n=37; 32 (86)	n=32; 21 (66)	<b>4,19; 0,04</b> <b>3,44 [1,02–11,11]</b>
	<i>нет</i>	5 (14)	11 (34)	

*Примечание:* всего — общее количество тромбозов независимо от локализации, \*акушерская патология, рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Акушерская патология достоверно чаще встречалась у пациенток с позитивными IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI: у 32 из 37 женщин с беременностью в анамнезе выявлялась акушерская патология и все они были с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, против 21

из 32 женщин при отрицательных значениях IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI ( $\chi^2=4,19$ ;  $p=0,04$ ; с поправкой по Йейтсу:  $\chi^2=3,1$ ;  $p=0,07$ ). Акушерская патология в виде эклампсии/преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности ассоциировалась с наличием IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI. На поздних сроках гестации эклампсия/преэклампсия и фетоплацентарная недостаточность в анамнезе были у 19 из 37 женщин с позитивными IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI против 7 из 32 с акушерской патологией, но без IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI ( $\chi^2=4,62$ ;  $p=0,03$ ). Вероятность развития эклампсии/преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности у пациенток с позитивными IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI была в 3,75 раза выше по сравнению с пациентами без IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI.

**Таблица 27.** Взаимосвязь достоверного антифосфолипидного синдрома с IgG антителами к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1

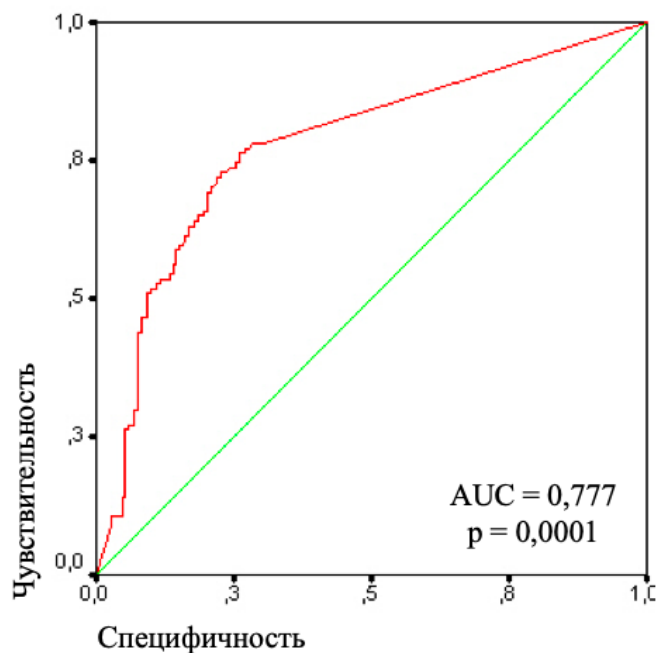
Диагноз		IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (+), n (%)	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
АФС	<i>есть</i>	79 (77)	32 (38)	<b>30,45; &lt;0,0001</b> <b>5,88 [3,03–11,11]</b>
	<i>нет</i>	23 (23)	53 (62)	

*Примечание:*  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

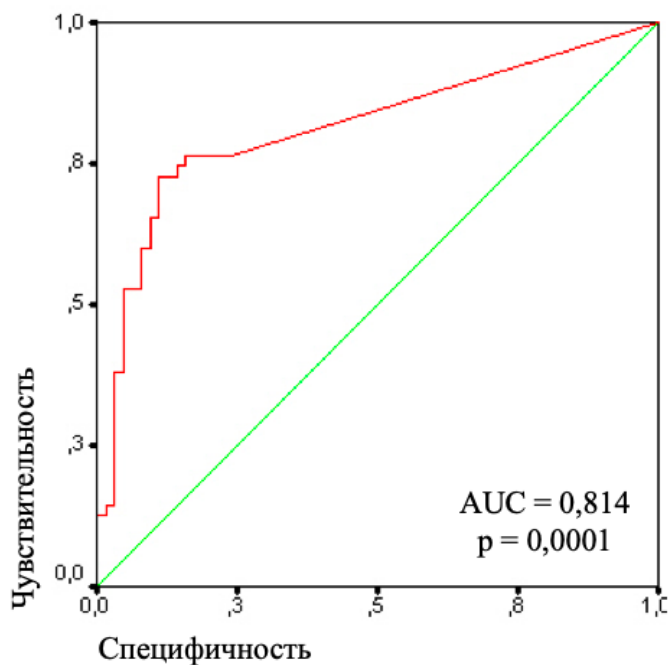
Верификация достоверного АФС статистически значимо ассоциировалась с позитивностью IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI ( $\chi^2=30,45$ ;  $p<0,0001$ ); таблица 27. Вероятность развития АФС у пациентов с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI была в 5,88 раза выше по сравнению с пациентами без этих антител.

Анализ диагностической эффективности IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI также был проведен с использованием ROC-кривой (рисунок 9) в зависимости от наличия тромбозов, акушерской патологии и достоверного диагноза АФС. Площадь под ROC-кривой при наличии тромбозов составила 0,777 [0,720–0,835], при

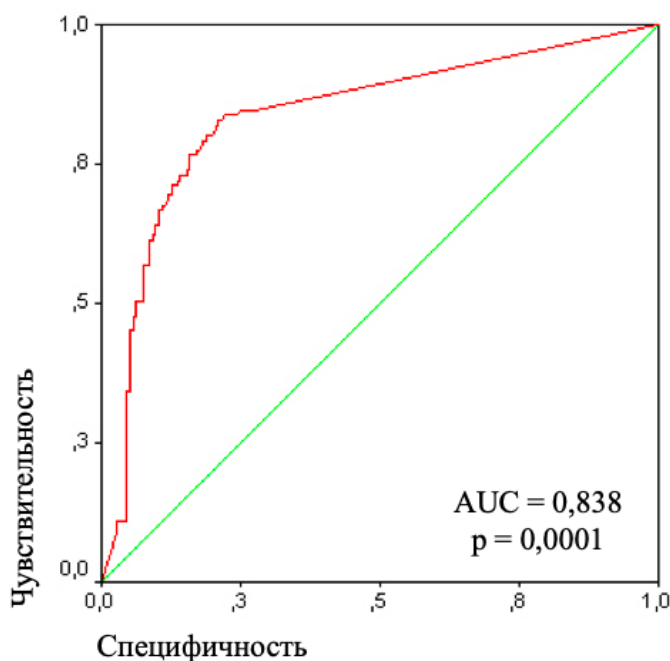
акушерской патологии — 0,814 [0,732–0,897], при достоверном АФС — 0,838 [0,787–0,889]. Все результаты по данным ROC-кривых были достоверны ( $p=0,0001$ ).



**А) Для тромботических осложнений**



**Б) Для акушерской патологии**



**В) Для диагноза достоверный антифосфолипидный синдром**

**Рисунок 9.** ROC-анализ IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 в зависимости от наличия антифосфолипидного синдрома и его основных клинических проявлений

*Примечание:* p — достоверность.

Чувствительность и специфичность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений представлена в таблице 28.

**Таблица 28.** Чувствительность и специфичность IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений

Признаки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
АФС	71	89
Тромбозы	54	84
Акушерская патология	53	94

Таким образом, частота встречаемости и уровни IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI были статистически значимо выше у пациентов с АФС (ПАФС и СКВ+АФС) по сравнению с пациентами с СКВ, группы сравнения и контроля ( $p < 0,05$ ).

Установлена ассоциация IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI с диагнозом АФС и его клиническими проявлениям (тромбозами и акушерской патологией). Риск развития тромбозов у пациентов с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI был в 2,63 раза выше по сравнению с пациентами без IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, а акушерской патологии — в 3,44 раза. Артериальные тромбозы регистрировались достоверно чаще у пациентов с наличием IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI по сравнению с теми, кто имел отрицательные уровни IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI ( $\chi^2=8,84$ ;  $p=0,002$ ). Выявлена высокая специфичность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI в отношении как диагноза АФС, так и клинических проявлений его, несмотря на низкую чувствительность.

### 3.3.1.2. Тромбоцитопения и IgG антитела к домену I $\beta_2$ -гликопротеина 1

ТП на момент включения в исследование была у 11 (6%) из 187 пациентов, обследованных на IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, из них 4 (36%) пациента были с верАФС, 3 (27%) — с СКВ+АФС и 4 (36%) — с СКВ. В анамнезе ТП регистрировалась у 44 (24%) из 187 пациентов, из которых 7 (16%) пациентов были с ПАФС, 5 (11%) — с верАФС, 19 (43%) — с СКВ+АФС и 13 (30%) — с СКВ.

Как видно из таблицы 29, достоверной взаимосвязи между ТП и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI нет.

**Таблица 29.** Взаимосвязь тромбоцитопении с IgG антителами к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1

ТП		IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (+), n (%)	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>В анамнезе</b>	<i>есть</i>	26 (25)	18 (21)	0,48; 0,48 0,78 [0,39–1,55]
	<i>нет</i>	76 (75)	67 (79)	
<b>На момент включения в исследование</b>	<i>есть</i>	6 (6)	5 (6)	0,1; 0,75 -
	<i>нет</i>	96 (94)	80 (94)	
<b>За весь период заболевания</b>	<i>есть</i>	27 (26)	19 (22)	0,42; 0,51 0,79 [0,40–1,56]
	<i>нет</i>	75 (74)	66 (78)	

Примечание:  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

ТП ни в момент исследования, ни по данным анамнеза не ассоциировалась с повышенными значениями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI.

### 3.3.1.3. IgG антитела к домену I $\beta_2$ -гликопротеина 1 и классические антифосфолипидные антитела

В ХЛА IgG аКЛ выявлялись у 113 (60%) пациентов, IgM аКЛ — у 53 (28%), IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 118 (63%) и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 57 (30%) из 187 пациентов. ВА был положительным у 29 (54%) из 55 обследованных пациентов.

В таблице 30 приведена встречаемость IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и IgG/IgM аКЛ. Частота позитивности IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI ассоциировалась с IgG/IgM аКЛ. Сочетание IgG+IgM аКЛ отмечалось у трети пациентов с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, только 5% пациентов с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI были негативными по аКЛ.

**Таблица 30.** Взаимосвязь IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 с IgG/IgM антителами к кардиолипину и их комбинациями

аФЛ		ХЛА		
		<i>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1DI (+), n=102, n (%)</i>	<i>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1DI (-), n=85 n (%)</i>	$\chi^2; p$ <i>ОШ [95% ДИ]</i>
<i>IgG аКЛ</i>	<i>пол</i>	95 (93)	18 (21)	<b>97,42; &lt;0,0001</b> <b>0,01 [0,007–0,05]</b>
	<i>отр</i>	7 (7)	67 (79)	
<i>IgM аКЛ</i>	<i>пол</i>	41 (40)	12 (14)	<b>15,53; 0,0001</b> <b>0,24 [0,11–0,50]</b>
	<i>отр</i>	61 (60)	73 (86)	
<i>IgG + IgM аКЛ</i>	<i>пол</i>	39 (38)	3 (4)	<b>30,1; &lt;0,0001</b> <b>0,05 [0,01–0,20]</b>
	<i>отр</i>	63 (62)	82 (96)	
<i>IgG и/или IgM аКЛ</i>	<i>пол</i>	97 (95)	27 (32)	<b>80,44; &lt;0,0001</b> <b>0,02 [0,008–0,06]</b>
	<i>отр</i>	5 (5)	58 (68)	

*Примечание:* пол — положительные, отр — отрицательные, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.



В 99% случаев наличие IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI сочеталось с позитивностью по анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 31).

**Таблица 31.** Взаимосвязь IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 с IgG/IgM антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 и их комбинациями

аФЛ		ХЛА		
		<i>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1DI (+), n=102, n (%)</i>	<i>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1DI (-), n=85, n (%)</i>	$\chi^2; p$ ОШ [95% ДИ]
<i>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</i>	<i>пол</i>	99 (97)	19 (22)	<b>107,95; &lt;0,0001</b> <b>0,008 [0,002–0,03]</b>
	<i>отр</i>	3 (3)	66 (78)	
<i>IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</i>	<i>пол</i>	43 (42)	14 (16)	<b>14,44; 0,0001</b> <b>0,27 [0,13–0,54]</b>
	<i>отр</i>	59 (58)	71 (84)	
<i>IgG + IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</i>	<i>пол</i>	41 (40)	6 (7)	<b>25,32; &lt;0,0001</b> <b>0,11 [0,04–0,28]</b>
	<i>отр</i>	61 (60)	79 (93)	
<i>IgG и/или IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</i>	<i>пол</i>	101 (99)	27 (32)	<b>94,02; &lt;0,0001</b> <b>0,004 [0,0006–0,03]</b>
	<i>отр</i>	1 (1)	58 (68)	

*Примечание:* пол — положительные, отр — отрицательные, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

ВА был определен у 55 из 187 пациентов, в 70% случаев позитивность ВА сочеталась с наличием IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (таблица 32).

**Таблица 32.** Взаимосвязь IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 с волчаночным антикоагулянтом

ВА	<i>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1DI (+), n=27 n (%)</i>	<i>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1DI (-), n=28 n (%)</i>	$\chi^2; p$ ОШ [95% ДИ]
<i>пол</i>	19 (70)	11 (39)	<b>4,18; 0,04</b> <b>0,27 [0,08–0,83]</b>
<i>отр</i>	8 (30)	17 (61)	

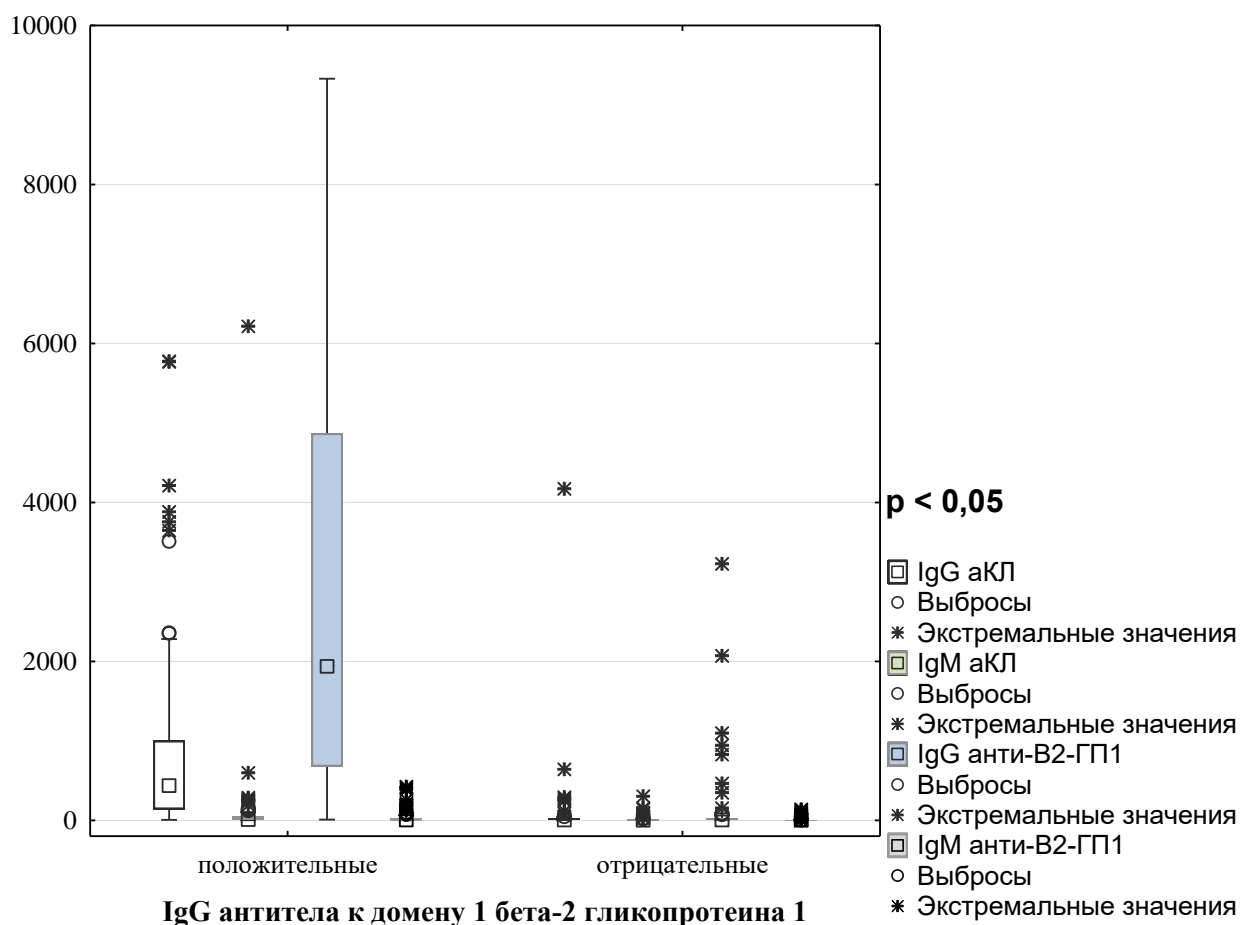
*Примечание:* пол — положительные, отр — отрицательные, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Выявлена достоверная корреляционная связь IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI с IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 33). Корреляция IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI была выше с IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1.

**Таблица 33.** Корреляционная связь IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 с IgG/IgM антителами к кардиолипину и IgG/IgM антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1

IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI	IgG аКЛ	IgM аКЛ	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1	IgM анти- $\beta_2$ -ГП1
ХЛА	0,83	0,46	0,82	0,43

Средние значения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 регистрировались выше при позитивных значениях IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (рисунок 10).



**Рисунок 10.** Средние уровни IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 при позитивных и отрицательных значениях IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1

*Примечание:* по оси Y отложены единицы измерения: для IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 — СУ, p — достоверность.

Таким образом, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI выявлялись достоверно чаще у пациентов на фоне позитивности всех классических антител. Отмечена высокая частота выявления IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI на фоне позитивных IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 и высокая корреляционная связь IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI с IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 ( $R=0,83$  и  $0,82$  соответственно).

#### **3.3.1.4. Встречаемость IgG антител к домену I $\beta_2$ -гликопротеина 1 при отрицательных значениях классических антифосфолипидных антител**

У 54 (29%) из 187 пациентов были негативные значения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 (при исследовании методом ХЛА), у 4 (7%) из них выявлялась изолированная позитивность ВА. Изолированная позитивность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI у пациентов с отрицательными классическими аФЛ встречалась в 2% (у 1 из 50) в ХЛА. У 1 пациентки с СКВ и негативными значениями классических аФЛ в ХЛА уровень IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI составил 36,0 СУ. У пациентки не отмечалось клинических проявлений АФС, регистрировалась панцитопения в рамках активности СКВ.

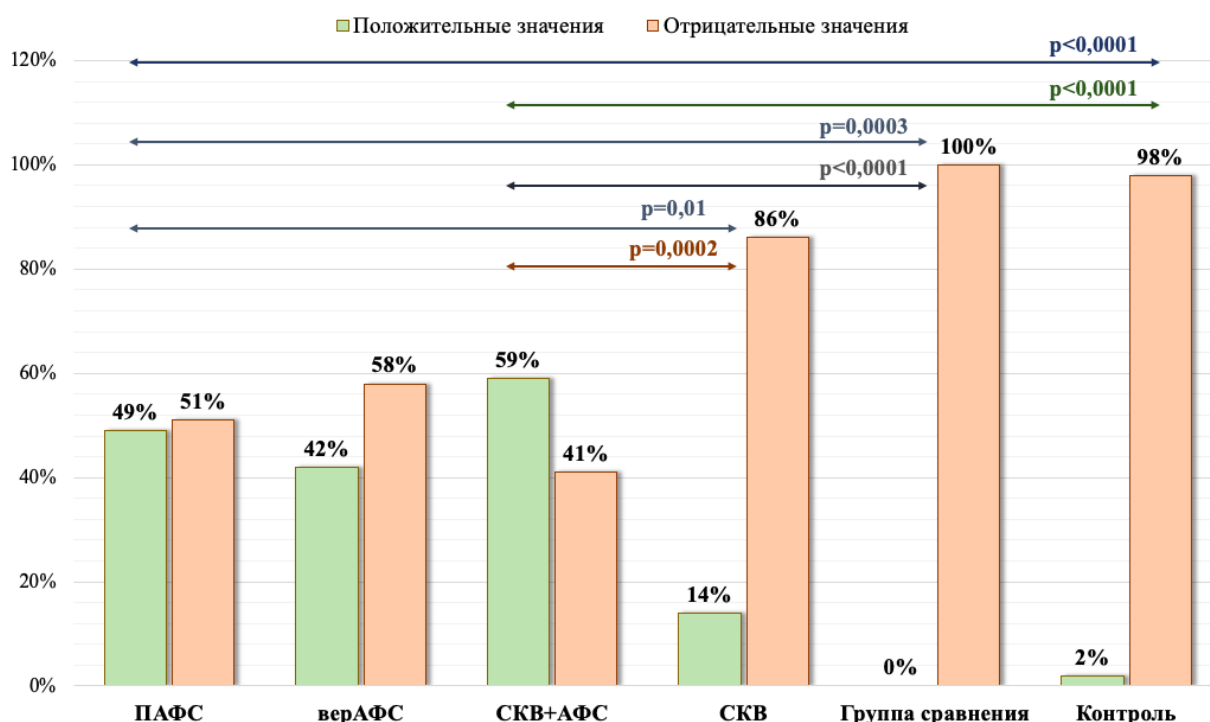
Таким образом, изолированная позитивность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI выявлялась редко (в 2% случаев) и не ассоциировалась с проявлениями АФС.

#### **3.3.2. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой с IgA антителами к кардиолипину**

##### **3.3.2.1. Связь клинических проявлений антифосфолипидного синдрома с IgA антителами к кардиолипину**

IgA аКЛ выявлялись у 75 (40%) из 187 пациентов: у 26 (49%) из 53 пациентов с ПАФС, у 5 (42%) из 12 — с верАФС, у 35 (59%) из 59 — с

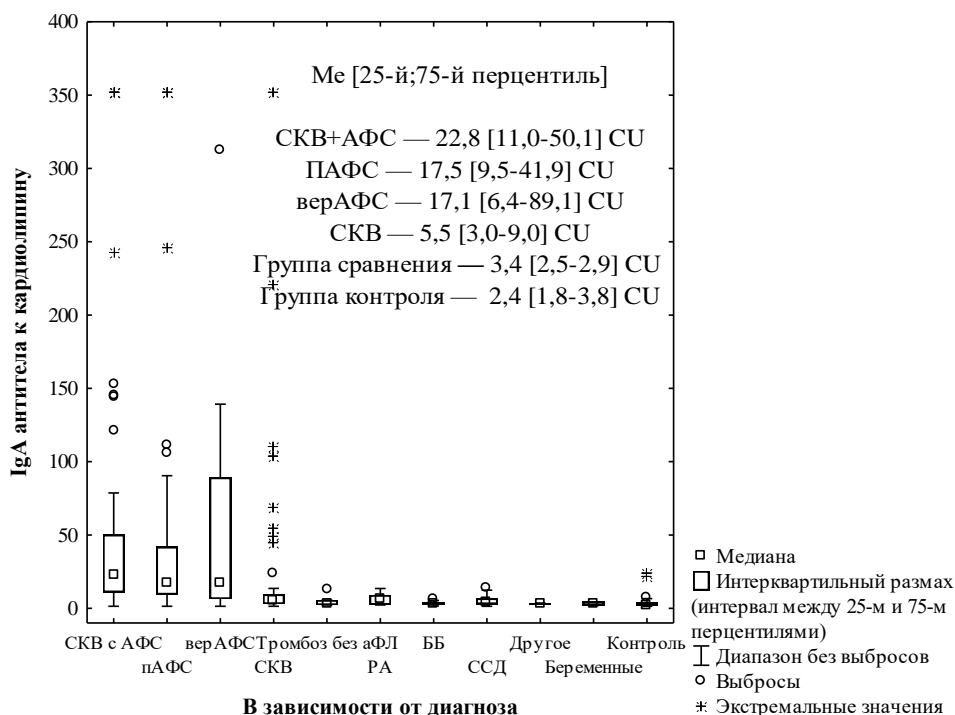
СКВ+АФС, у 9 (14%) — из 63 с СКВ (рисунок 11), ни у одного пациента из группы сравнения и у 2 (2%) из контрольной группы.



**Рисунок 11.** Частота выявления IgA антител к кардиолипину в группах пациентов

*Примечание:* p — достоверность.

Как видно из рисунка 12, медиана уровней IgA аКЛ у пациентов с ПАФС, верАФС, СКВ+АФС и СКВ была выше по сравнению с группой контроля ( $p<0,000001$ ), у пациентов с ПАФС, верАФС, СКВ+АФС — по сравнению с пациентами из группы сравнения ( $p<0,0001$ , 0,01,  $<0,0001$  соответственно), у пациентов с ПАФС и СКВ+АФС — по сравнению с пациентами с СКВ ( $p=0,0001$  и  $p<0,0001$  соответственно).



**Рисунок 12.** Уровни IgA антител к кардиолипину

*Примечание:* другое — 2 пациента с ПМ, у 1 из которых был тромбоз, и 1 пациент с эндартериитом Бюргера, Me — медиана с интерквартильным размахом, по оси Y отложены единицы измерения — CU (единица измерения IgA аКЛ).

В зависимости от позитивности по IgA аКЛ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=75) с положительными значениями (>18,9 CU), 2-я (n=112) — с отрицательными (<18,9 CU).

Отмечена достоверная связь между IgA аКЛ и тромбозами ( $\chi^2=4,96$ ; p=0,02); таблица 34. Тромбоз регистрировался у 53 (71%) из 75 пациентов с IgA аКЛ ( $\chi^2=4,96$ ; p=0,02). Риск развития тромбоза у пациентов с позитивными IgA аКЛ был в 2,04 раза выше по сравнению с пациентами без этих антител.

**Таблица 34.** Взаимосвязь клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (тромбозы и акушерская патология) с IgA антителами к кардиолипину

Клинические проявления		IgA аКЛ (+), n (%)	IgA аКЛ (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>Тромбозы (всего)</b>	<i>есть</i>	53 (71)	61 (54)	<b>4,96; 0,02</b> <b>2,04 [1,08–3,84]</b>
	<i>нет</i>	22 (29)	51 (46)	
<b>Артериальные</b>	<i>есть</i>	29 (39)	29 (26)	3,43; 0,06 1,81 [0,97–3,44]
	<i>нет</i>	46 (61)	83 (74)	
<b>Венозные</b>	<i>есть</i>	36 (48)	45 (40)	1,12; 0,28 1,38 [0,76–2,50]
	<i>нет</i>	39 (52)	67 (60)	
<b>Акушерская патология*</b>	<i>есть</i>	n=25 20 (80)	n=45 34 (75)	0,02; 0,88 1,29 [0,39–4,34]
	<i>нет</i>	5 (20)	11 (25)	

*Примечание:* всего — общее количество тромбозов независимо от локализации, \*акушерская патология, рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Наличие IgA аКЛ не ассоциировалось с акушерской патологией в анамнезе (таблица 34).

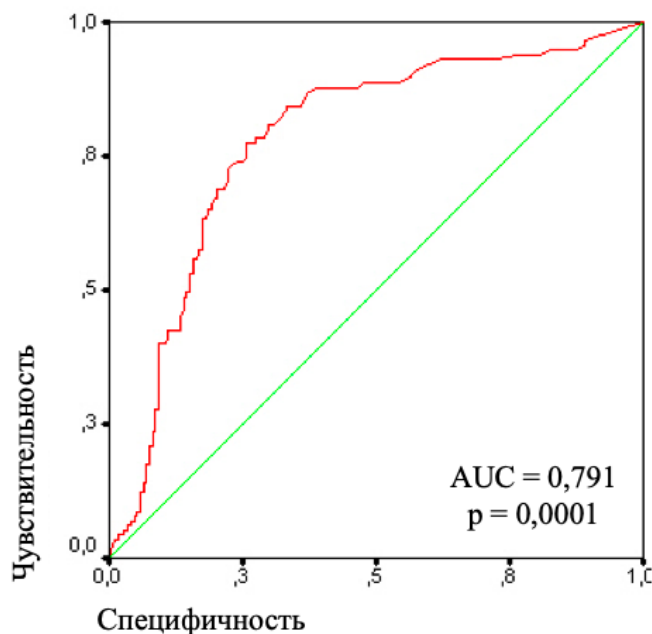
**Таблица 35.** Взаимосвязь достоверного антифосфолипидного синдрома с IgA антителами к кардиолипину

Диагноз		IgA аКЛ (+), n (%)	IgA аКЛ (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>АФС</b>	<i>есть</i>	61 (81)	51 (45)	<b>23,96; &lt;0,0001</b> <b>5,26 [2,63–11,11]</b>
	<i>нет</i>	14 (19)	61 (55)	

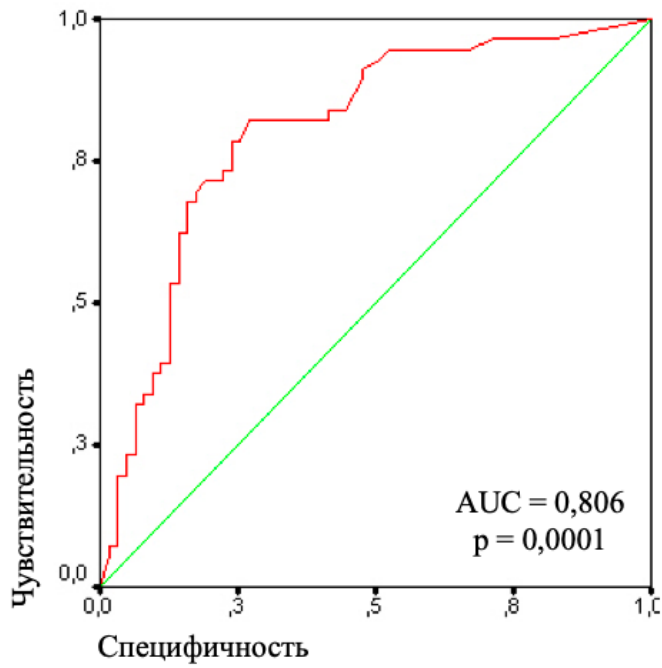
*Примечание:*  $\chi^2$  — критерий согласия, n — число пациентов, p — достоверность.

Верификация достоверного АФС статистически значимо ассоциировалась с позитивностью IgA аКЛ ( $\chi^2=23,96$ ;  $p<0,0001$ ); таблица 35. При позитивных значениях IgA аКЛ вероятность развития АФС была в 5,26 раза выше, по сравнению с пациентами без IgA аКЛ.

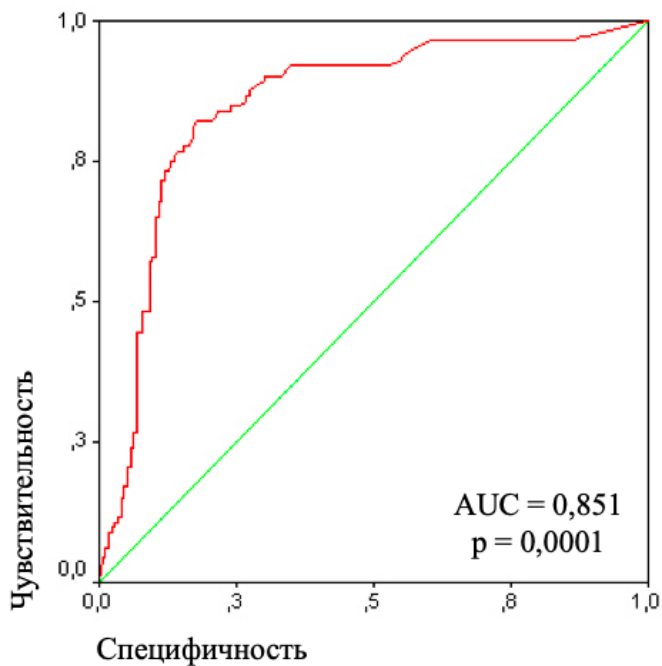
Был проведен анализ диагностической эффективности IgA аКЛ с использованием ROC-кривой (рисунок 13) в зависимости от наличия тромбозов, акушерской патологии и достоверного диагноза АФС. Площадь под ROC-кривой при наличии тромбозов составила 0,791 [0,725–0,837], при акушерской патологии — 0,806 [0,725–0,886], при достоверном АФС — 0,851 [0,803–0,889]. Все результаты по данным ROC-кривых были достоверны —  $p=0,0001$ .



#### **А) Для тромботических осложнений**



**Б) Для акушерской патологии**



**В) Для диагноза достоверный антифосфолипидный синдром**

**Рисунок 13.** ROC-анализ IgA антител к кардиолипину в зависимости от наличия антифосфолипидного синдрома и его основных клинических проявлений

*Примечание:* p — достоверность.



Чувствительность и специфичность IgA аКЛ в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений представлена в таблице 36.

**Таблица 36.** Чувствительность и специфичность IgA антител к кардиолипину в зависимости от диагноза «антифосфолипидный синдром» и его клинических проявлений

Признаки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
АФС	54	95
Тромбозы	39	88
Акушерская патология	32	93

Таким образом, частота встречаемости IgA аКЛ и их уровни были статистически значимо выше у пациентов с АФС (ПАФС и СКВ+АФС) по сравнению с уровнями у пациентов СКВ, группы сравнения и контроля ( $p < 0,05$ ). Медиана уровней IgA аКЛ у пациентов с АФС, верАФС и СКВ была выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,000001$ ), у пациентов с АФС и верАФС — по сравнению с пациентами из группы сравнения ( $p < 0,01$  во всех случаях), у пациентов с АФС — по сравнению с пациентами с СКВ ( $p = 0,0001$  и  $p < 0,0001$  соответственно). IgA аКЛ достоверно ассоциировались с тромбозами при АФС ( $\chi^2 = 4,96$ ;  $p = 0,02$ ); таблица 34. Риск развития тромбоза у пациентов с позитивными IgA аКЛ был в 2,04 раза выше по сравнению с пациентами без этих антител. Верификация достоверного АФС статистически значимо ассоциировалась с позитивностью IgA аКЛ ( $\chi^2 = 23,96$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлена высокая специфичность IgA аКЛ в отношении как диагноза АФС, так и его клинических проявлений, несмотря на низкую чувствительность.

### 3.3.2.2. Тромбоцитопения и IgA антитела к кардиолипину

ТП на момент включения в исследование была у 11 (6%) из 187 пациентов, обследованных на IgA аКЛ, а в анамнезе у 44 (24%) из 187 пациентов. В

зависимости от значений IgA аКЛ пациенты были подразделены на 2 группы: 1-я группа пациенты с позитивными значениями IgA аКЛ (более 18,9 СУ, n=75) и 2-я группа с отрицательными уровнями IgA аКЛ (менее 18,9 СУ, n=112). ТП не ассоциировалась с наличием IgA аКЛ (таблица 37).

**Таблица 37.** Взаимосвязь тромбоцитопении с IgA антителами к кардиолипину

ТП		IgA аКЛ (+), n (%)	IgA аКЛ (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<i>В анамнезе</i>	<i>есть</i>	21 (28)	23 (20)	1,39; 0,23 0,66 [0,33–1,31]
	<i>нет</i>	54 (72)	89 (80)	
<i>На момент включения в исследование</i>	<i>есть</i>	5 (7)	6 (5)	0,00; 0,95 -
	<i>нет</i>	70 (93)	106 (95)	
<i>За весь период заболевания</i>	<i>есть</i>	22 (29)	24 (21)	1,51; 0,21 0,65 [0,33–1,28]
	<i>нет</i>	53 (71)	88 (79)	

*Примечание:* n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

### 3.3.2.3. IgA антитела к кардиолипину и классические антифосфолипидные антитела

IgG аКЛ были обнаружены у 113 (60%) обследованных больных, IgM аКЛ — у 52 (28%), IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 117 (63%) и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 57 (30%) из 187 пациентов, ВА был положительным у 30 (55%) из 55 пациентов.

Позитивные значения IgA аКЛ IgG аКЛ встречались в 95% случаев, IgM аКЛ — в 49%, тогда как отрицательные — в 37 и 13% соответственно (таблица 38).

**Таблица 38.** Взаимосвязь IgA антител к кардиолипину с IgG/IgM антителами к кардиолипину и их комбинациями

аФЛ		ХЛА		
		IgA аКЛ (+), n=75 n (%)	IgA аКЛ (-), n=112 n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>IgG аКЛ</b>	<i>пол</i>	71 (95)	42 (37)	<b>59,02; &lt;0,0001</b> <b>0,03 [0,01–0,09]</b>
	<i>отр</i>	4 (5)	70 (63)	
<b>IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	37 (49)	15 (13)	<b>28,0; &lt;0,0001</b> <b>0,15 [0,07–0,32]</b>
	<i>отр</i>	38 (51)	97 (87)	
<b>IgG + IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	34 (45)	7 (6)	<b>37,83; &lt;0,0001</b> <b>0,08 [0,03–0,19]</b>
	<i>отр</i>	41 (55)	105 (94)	
<b>IgG и/или IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	73 (97)	49 (44)	<b>54,53; &lt;0,0001</b> <b>0,02 [0,005–0,09]</b>
	<i>отр</i>	2 (3)	63 (56)	

*Примечание:* пол — положительные, отр — отрицательные,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Частота IgA аКЛ позитивности ассоциировалась с наличием IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 и их комбинациями (таблица 39). В 100% случаях позитивность по IgA аКЛ ассоциировалась с наличием анти- $\beta_2$ -ГП1.

**Таблица 39.** Взаимосвязь IgA антител к кардиолипину с IgG/IgM антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 и их комбинациями

аФЛ		ХЛА		
		IgA аКЛ (+), n=75 n (%)	IgA аКЛ (-), n=112 n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	<i>пол</i>	72 (96)	46 (41)	<b>55,87; &lt;0,0001</b> <b>0,02 [0,008–0,09]</b>
	<i>отр</i>	3 (4)	66 (59)	

аФЛ		ХЛА		
		IgA аКЛ (+), n=75 n (%)	IgA аКЛ (-), n=112 n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	пол	39 (52)	18 (16)	<b>27,36; 0,0001</b> <b>0,17 [0,08–0,34]</b>
	отр	36 (48)	94 (84)	
<b>IgG + IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	пол	36 (48)	11 (10)	<b>34,8; &lt;0,0001</b> <b>0,11 [0,05–0,25]</b>
	отр	39 (52)	101 (90)	
<b>IgG и/или IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	пол	75 (100)	53 (47)	<b>55,31; &lt;0,0001</b> -
	отр	0 (0)	59 (53)	

Примечание: пол — положительные, отр — отрицательные,  $\chi^2$  — критерий согласия, n — число пациентов, p — достоверность.

ВА был исследован у 20 пациентов с положительными значениями IgA аКЛ и в 65% случаев он был позитивным. У 17 (49%) из 35 пациентов с негативными значениями IgA аКЛ также определялся ВА. Достоверной связи между IgA аКЛ и ВА не установлено (таблица 40).

**Таблица 40.** Взаимосвязь IgA антител к кардиолипину с волчаночным антикоагулянтом

ВА	IgA аКЛ (+), n=20 n (%)	IgA аКЛ (-), n=35 n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
Пол	13 (65)	17 (49)	0,8; 0,3 0,5 [0,16–1,57]
Отр	7 (35)	18 (51)	

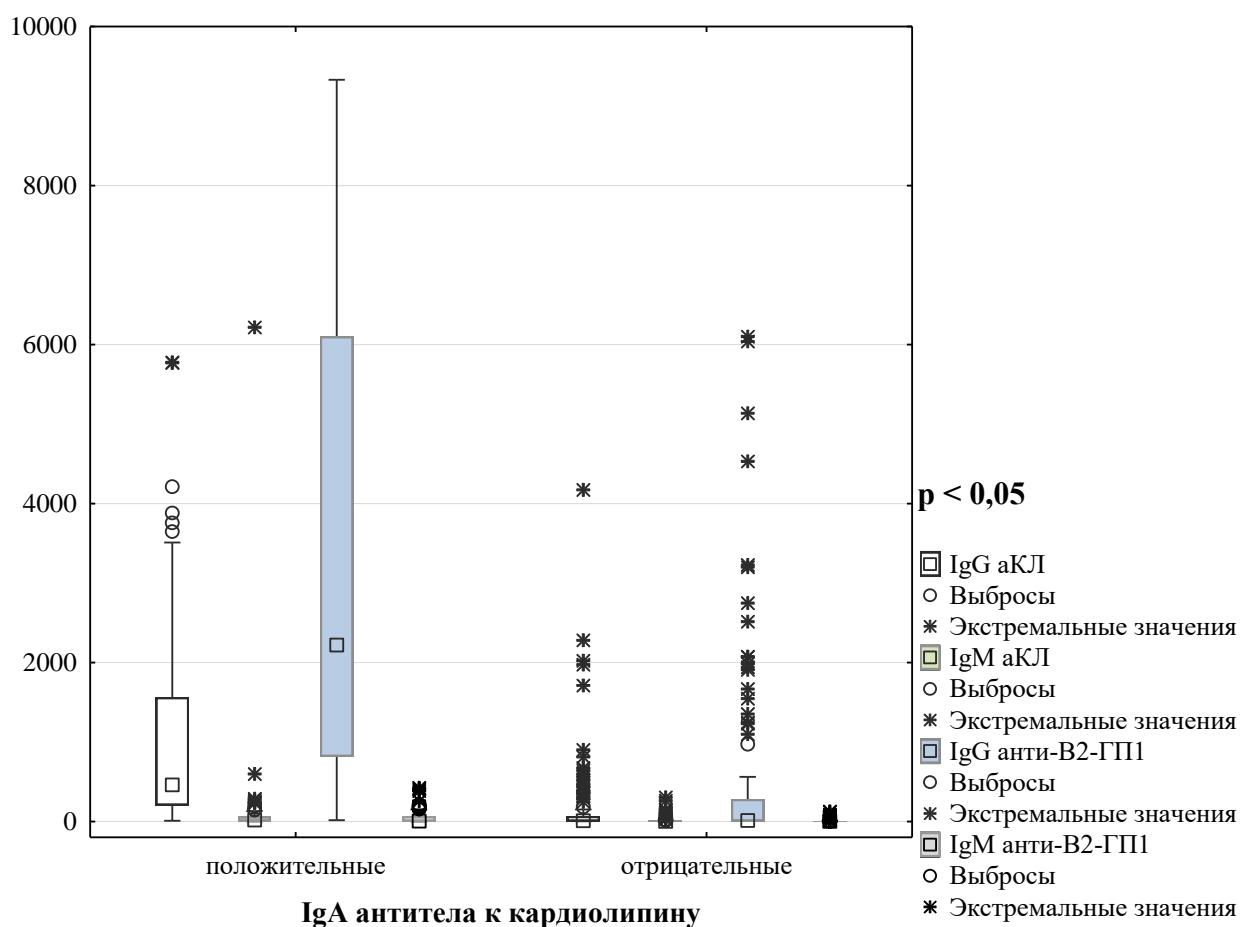
Примечание: пол — положительный, отр — отрицательный, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Выявлена достоверная корреляционная связь IgA аКЛ с IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 41).

**Таблица 41.** Корреляция IgA антител к кардиолипину с IgG/IgM антителами к кардиолипину и IgG/IgM антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1

IgA аКЛ	IgG аКЛ	IgM аКЛ	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1	IgM анти- $\beta_2$ -ГП1
ХЛА	0,71	0,53	0,72	0,54

Средние значения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 были выше при позитивных значениях IgA аКЛ (рисунок 14).



**Рисунок 14.** Средние уровни IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 при позитивных и отрицательных значениях IgA антител к кардиолипину

*Примечание:* по оси Y отложены единицы измерения: для IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 — СУ, p — достоверность.

Таким образом, IgA аКЛ выявлялись достоверно чаще у пациентов на фоне позитивности IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. Уровни IgA аКЛ достоверно коррелировали с IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, в большей степени с IgG аФЛ (таблица 41).

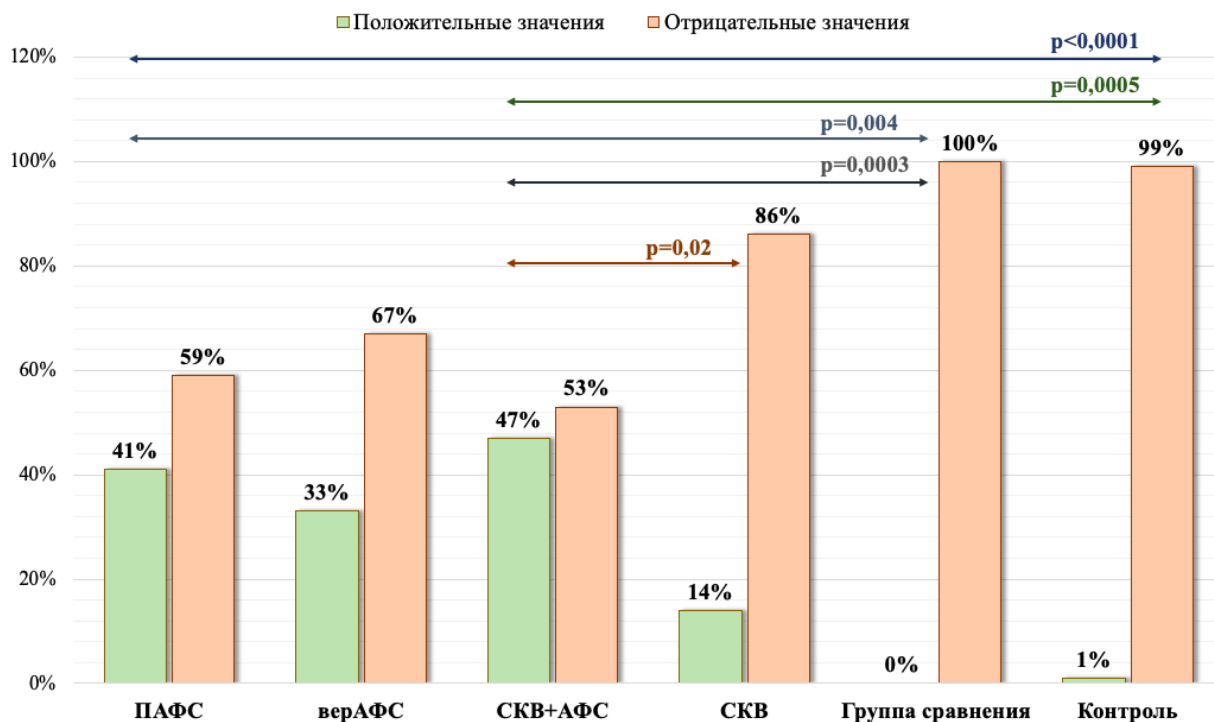
#### **3.3.2.4. Встречаемость IgA антител к кардиолипину при отрицательных значениях классических антифосфолипидных антител**

У 54 (29%) из 187 пациентов были негативные значения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 (при исследовании методом ХЛА). У 4 (7%) из 54 пациентов выявлялся позитивный ВА. Изолированной позитивности IgA аКЛ у пациентов с отрицательными значениями классических аФЛ не отмечалось.

#### **3.3.3. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой с IgA антителами к $\beta_2$ -гликопротеину 1**

##### **3.3.3.1. Связь клинических проявлений антифосфолипидного синдрома с IgA антителами к $\beta_2$ -гликопротеину 1**

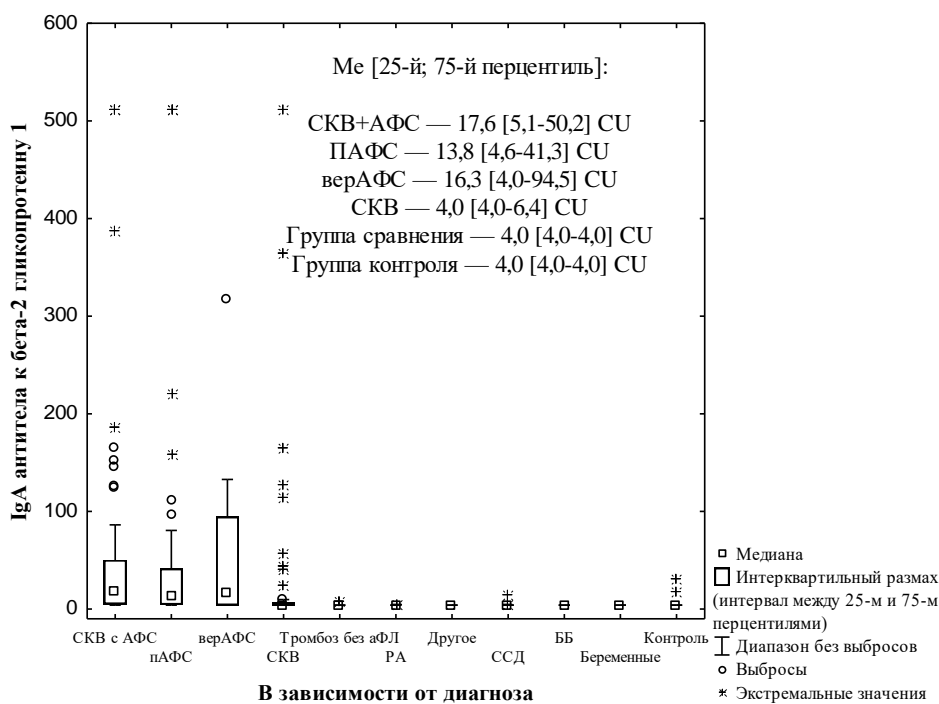
IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 выявлялись у 63 (34%) из 187 пациентов: у 22 (41%) из 53 пациентов с ПАФС, у 4 (33%) из 12 — с верАФС, у 28 (47%) из 59 — с СКВ+АФС, у 9 (14%) из 63 — с СКВ (рисунок 15), ни у одного пациента из группы сравнения и у 1 (1%) из группы контроля. У пациентов с ПАФС и СКВ+АФС достоверно чаще встречались IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 по сравнению с группой контроля и сравнения ( $p < 0,05$ ). Частота встречаемости IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с СКВ+АФС была выше, чем у пациентов с СКВ ( $p = 0,02$ ).



**Рисунок 15.** Частота выявления IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 в группах пациентов

*Примечание:* p — достоверность.

Как видно из рисунка 16, медиана уровней IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с ПАФС, верАФС и СКВ+АФС была выше по сравнению с группой контроля и группой сравнения ( $p < 0,0001$ ). У пациентов с ПАФС и СКВ+АФС уровни IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 были достоверно выше по сравнению с пациентами с СКВ ( $p = 0,0005$  и  $p = 0,0000025$  соответственно), а значения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 были выше у пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,009$ ).



**Рисунок 16.** Уровни IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину-1

*Примечание:* другое — 2 пациента с ПМ, у 1 из которых был тромбоз, и 1 пациент с эндартериитом Бюргера, Me — медиана с интерквартильным размахом; по оси Y отложены единицы измерения — CU (единица измерения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1).

В зависимости от позитивности по IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа с положительными значениями (>20,0 CU), 2-я — с отрицательными (<20,0 CU).

Позитивные значения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 ассоциировались с тромбозами ( $\chi^2=4,37$ ;  $p=0,04$ ); таблица 42. Риск развития тромбозов у пациентов с положительными значениями IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 был в 2 раза выше, по сравнению с пациентами без наличия антител. Прослеживается достоверная взаимосвязь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с артериальными тромбозами: это осложнение в анамнезе было у 26 (41%) пациентов с позитивными IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и у 32 (26%) пациентов без IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 ( $\chi^2=4,67$ ;  $p=0,03$ ). Вероятность артериальных тромбозов в 2,04 раза была выше у пациентов с IgA анти- $\beta_2$ -ГП1.



**Таблица 42.** Взаимосвязь клинических проявлений АФС (тромбозы и акушерская патология) с IgA антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1

Клинические проявления		IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (+), n (%)	IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>Тромбозы (всего)</b>	<i>есть</i>	45 (71)	69 (56)	<b>4,37; 0,04</b> <b>2,00 [1,04–3,84]</b>
	<i>нет</i>	18 (29)	55 (44)	
<b>Артериальные</b>	<i>есть</i>	26 (41)	32 (26)	<b>4,67; 0,03</b> <b>2,04 [1,06–3,84]</b>
	<i>нет</i>	37 (59)	92 (74)	
<b>Венозные</b>	<i>есть</i>	31 (49)	50 (40)	1,34; 0,24 1,44 [0,78–2,70]
	<i>нет</i>	32 (51)	74 (60)	
<b>Акушерская патология*</b>	<i>есть</i>	n=21; 18 (86)	n=49; 36 (73)	0,02; 0,88 1,31 [0,40–4,34]
	<i>нет</i>	5 (14)	13 (27)	

*Примечание:* всего — общее количество тромбозов независимо от локализации, \* акушерская патология, рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Согласно полученным данным, наличие IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 не ассоциировалось с акушерской патологией в анамнезе (таблица 42).

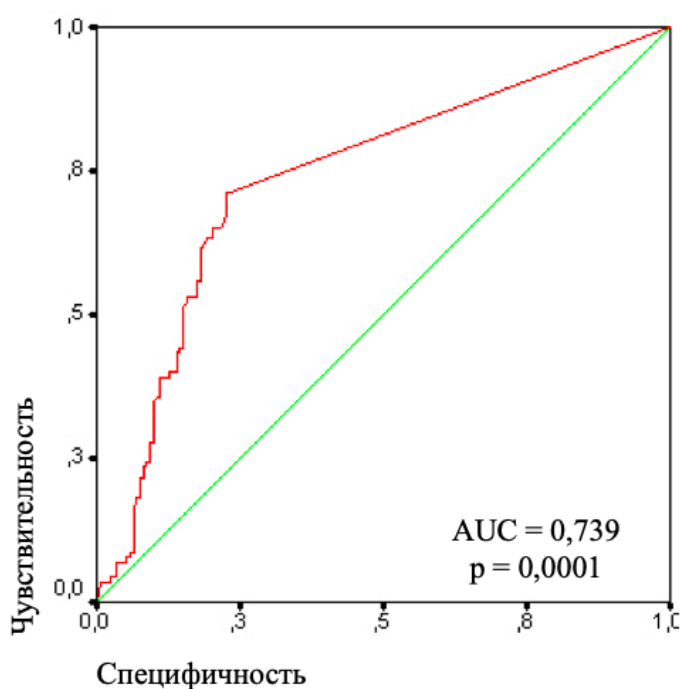
**Таблица 43.** Взаимосвязь достоверного антифосфолипидного синдрома с IgA антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1

Диагноз		IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (+), n (%)	IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>АФС</b>	<i>есть</i>	50 (79)	62 (50)	<b>15,00; 0,0001</b> <b>3,84 [1,92–8,33]</b>
	<i>нет</i>	13 (21)	62 (50)	

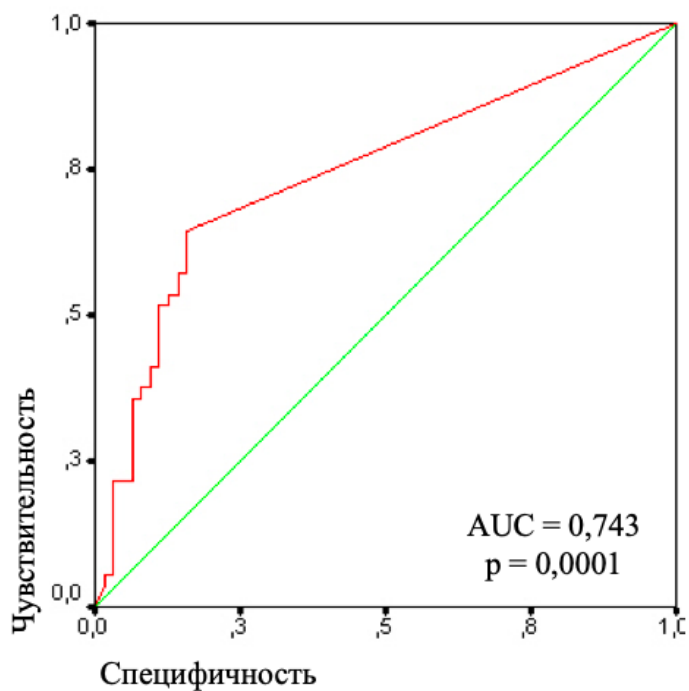
*Примечание:* n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Верификация достоверного АФС статистически значимо ассоциировалась с позитивностью IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 ( $\chi^2=15,00$ ;  $p=0,0001$ ); таблица 43. Развитие АФС у пациентов, позитивных по IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, было в 3,84 раза выше, по сравнению с пациентами с отрицательными уровнями IgA анти- $\beta_2$ -ГП1.

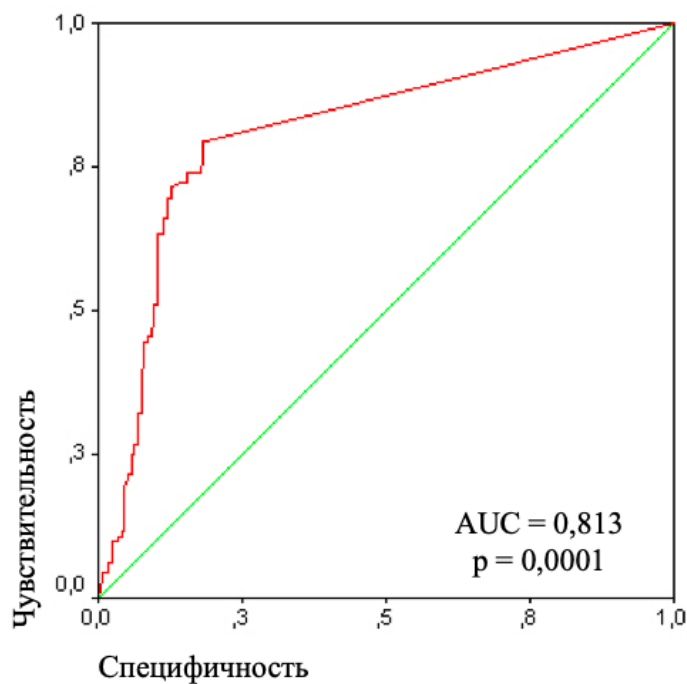
Был проведен анализ диагностической эффективности IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с использованием ROC-кривой (рисунок 17) в зависимости от наличия тромбозов, акушерской патологии и достоверного диагноза АФС. Площадь под ROC-кривой при наличии тромбозов составила 0,739 [0,678–0,799], при акушерской патологии — 0,743 [0,651–0,835], при достоверном АФС — 0,813 [0,759–0,867]. Все результаты по данным ROC-кривых были достоверны ( $p=0,0001$ ).



#### **А) Для тромботических осложнений**



**Б) Для акушерской патологии**



**В) Для диагноза достоверный антифосфолипидный синдром**

**Рисунок 17.** ROC-анализ IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 в зависимости от наличия антифосфолипидного синдрома и его основных клинических проявлений

*Примечание:* p — достоверность.

Чувствительность и специфичность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений представлена в таблица 44.

**Таблица 44.** Чувствительность и специфичность IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 в зависимости от диагноза антифосфолипидный синдром и его клинических проявлений

Признаки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
АФС	44	93
Тромбозы	33	90
Акушерская патология	29	93

Отмечается высокая специфичность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в отношении как самого диагноза АФС, так и его клинических проявлений.

Высокие уровни как IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, так и IgA аКЛ отмечены у пациентки с СКВ+АФС, в клинической картине у которой за весь период заболевания преобладали симптомы АФС.

### Клиническое наблюдение №2

Пациентка Н., возраст 39 лет, наблюдается в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с 25 лет с диагнозом СКВ+АФС. Клинико-лабораторные показатели и проведенная терапия за период болезни приведены в таблице 45.

**Таблица 45.** Клинико-лабораторные показатели и проведенная терапия за период болезни

Признаки за время болезни	Возраст (лет), возникновения клинико-лабораторных проявлений						
	18	19	25	26	29	35	37
<b>СКВ-ассоциированные:</b>							
1. Артриты/артралгии	+	-	+	-	+	+	+
2. Язвы слизистой ротовой полости	-	-	-	-	-	+	+
3. Эритема	+	-	-	-	-	-	-
4. Лейкопения	-	-	-	3,6	3,7	-	3,4

Признаки за время болезни	Возраст (лет), возникновения клиничко-лабораторных проявлений						
	18	19	25	26	29	35	37
<b>АФС-ассоциированные:</b>							
1. Акушерская патология	ВУГП	ПЭ	-	ПЭ	-	ПЭ	-
2. Тромбозы	-	-	ОНМК	-	-	-	-
<b>Иммунологические нарушения:</b>							
1. АНФ	Отр	Отр	Отр	1/640	1/640	abs	1/320
2. А-дсДНК (МЕ/мл)	Нд	Нд	Отр	15,3	50	7,3	17,2
3. IgG аКЛ (GPL)	Нд	Нд	Нд	71,2	129,9	120,0	>120,0
4. IgM аКЛ (MPL)	Нд	Нд	Нд	77,3	90,4	25,2	9,8
5. IgG анти-β <sub>2</sub> -ГПИ (Ед/мл)	Нд	Нд	Нд	>100,0	100,0	100,0	>100,0
6. IgM анти-β <sub>2</sub> -ГПИ (Ед/мл)	Нд	Нд	Нд	>100,0	55,4	32,6	18,1
7. ВА	Нд	Нд	Нд	+	Нд	Нд	Нд
8. Кумбс-позитивная анемия	Нд	Нд	Нд	+	Отр	Нд	Нд
9. С3	Нд	Нд	Нд	Нд	↓	N	Нд
<b>Терапия:</b>							
Преднизолон (мг)	15–5	10–0	50–15–	15–5–0	10	15	4
Гидроксихлорохин (мг)	-	-	0	200	200	200	200
Аспирин	-	+	-	+	+	+	-
Варфарин (мг)	-	-	-	-	3,75	-	+
НМГ (мг/сут)	-	-	+	+	-	+	+
Циклофосфан (г)	1	-	-	-	-	-	-
Имуран	+	-	-	-	-	-	-

Примечание: ПЭ — преэклампсия, отр — отрицательный, нд — нет данных, abs — отрицательное значение, N — нормальные значения, НМГ — низкомолекулярные гепарины.

Из анамнеза известно, что у пациентки было 3 беременности, окончившиеся потерей плода: 1-я беременность в 18 лет, завершившаяся ВУГП на сроке 24 нед. В 19 лет — 2-я беременность, в 28 нед произведено родоразрешение кесаревым сечением из-за преэклампсии, ребенок умер на 7-е сутки. Третья беременность — в 26 лет, родоразрешение кесаревым сечением в 30 нед из-за преэклампсии, ребенок умер на 26-е сутки.

В 25-летнем возрасте (2007 г.) больная отметила появление асимметрии лица, не могла закрыть правый глаз. Консультирована неврологом,

диагностировано ОНМК. При обследовании выявлены высокие уровни аФЛ (тройная позитивность), был диагностирован АФС. Также известно, что во время 1-й беременности, в 12 нед, появились артралгии, в анализах крови выявлялась анемия, которая рецидивировала при последующих беременностях, в связи с чем в послеродовом периоде назначался преднизолон. Во время 3-й беременности, в 20 нед, были выявлены лейкопения, положительный АНФ (1/640), высокая тройная позитивность по аФЛ, Кумбс-позитивная анемия. В 29 лет при обследовании выявлялись артриты, лейкопения, а-дсДНК — 50 МЕ/мл, высоко-позитивные аФЛ, снижение С3, мутации в генах системы гемостаза: гетерозиготный полиморфизм в генах II и V (мутация Leiden) факторов свертывания крови (гетерозиготная).

В 35 лет, во время 4-й беременности, проведено обследование на 8-й неделе гестации: АНФ и а-дсДНК — отрицательные, сохранялись высоко-позитивные аФЛ. Доза преднизолона увеличена с 10 до 15 мг, Аспирин 100 мг, гидроксихлорохин 200 мг, варфарин заменен на низкомолекулярный гепарин 0,8–1,2 мг (в зависимости от уровня анти-Ха). В 30 нед при ультразвуковой доплерографии выявлены признаки фетоплацентарной недостаточности, проведено кесарево сечение живым здоровым плодом — рост 40 см, вес 1430 г, шкала Апгар 4–6 баллов.

При исследовании аФЛ методом ХЛА у пациентки, наряду с классическими аФЛ (IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1), были выявлены высоко-позитивные значения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (512,0 CU) и IgA аКЛ (352,0 CU). При оценке уровней антител в динамике (спустя 5 мес), изменений в уровнях IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgA аКЛ не выявлено. Значения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — 512,0 CU и IgA аКЛ — 352,0 CU были максимальными в диапазоне измерений на анализаторе BIO-FLASH®.

Приведенный случай демонстрирует дебют заболевания с АФС (с потери плода) и развитием хронического варианта СКВ. Однако, видимо, уже в начале заболевания у пациентки были высоко-позитивные уровни аФЛ, которые

оставались стойко высоко-позитивными — как классические (критериальные), так и некритериальные, в частности IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Наличие IgA аФЛ вносит свой вклад в развитие артериальных тромбозов у пациентки.

Таким образом, 34% обследованных пациентов имели позитивные значения IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Частота и уровни IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 были достоверно выше у пациентов с АФС (ПАФС и СКВ+АФС) по сравнению с пациентами СКВ, группой сравнения и контроля ( $p < 0,05$ ). Установлена ассоциация IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с тромбозами и достоверным АФС. Риск развития тромбоза у пациентов с положительными значениями IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 был в 2 раза выше по сравнению с пациентами без антител. Прослеживается достоверная взаимосвязь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с артериальными тромбозами ( $\chi^2=4,67$ ;  $p=0,03$ ), вероятность которых в 2,04 раза выше у пациентов с наличием IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Выявлена высокая специфичность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в отношении как диагноза АФС, так и его клинических проявлений, несмотря на низкую чувствительность. Развитие АФС у пациентов, позитивных по IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, было в 3,84 раза выше по сравнению с пациентами с отрицательными уровнями IgA анти- $\beta_2$ -ГП1.

### **3.3.3.2. Тромбоцитопения и IgA антитела к $\beta_2$ -гликопротеину 1**

ТП на момент включения в исследование была у 11 (6%) из 187 пациентов, обследованных на IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, в анамнезе у 44 (24%) и за весь период заболевания у 46 (25%) пациентов. В зависимости от значений IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 пациенты были подразделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты с позитивными значениями IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (более 20,0 CU,  $n=63$ ) и 2-я группа — с отрицательными уровнями IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (менее 20,0 CU,  $n=124$ ).

У 21 (33%) из 63 пациентов с IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 за весь период заболевания отмечалась ТП, и у 25 (20%) из 124 без IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 46). Выявлена

достоверная взаимосвязь между ТП за весь период заболевания и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 46).

**Таблица 46.** Взаимосвязь тромбоцитопении с IgA антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1

ТП		IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (+), n (%)	IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<i>В анамнезе</i>	<i>есть</i>	20 (32)	24 (19)	3,56; 0,59 0,51 [0,25–1,03]
	<i>нет</i>	43 (68)	100 (81)	
<i>На момент включения в исследование</i>	<i>есть</i>	5 (8)	6 (5)	0,27; 0,60 -
	<i>нет</i>	58 (92)	118 (95)	
<i>За весь период заболевания</i>	<i>есть</i>	21 (33)	25 (20)	<b>3,91; 0,048</b> <b>0,50 [0,25–1,00]</b>
	<i>нет</i>	42 (67)	99 (80)	

*Примечание:* n — число пациентов  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Взаимосвязь между частотой ТП и позитивности по IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 не была статистически значимой при анализе пациентов по группам в зависимости от диагноза.

### 3.3.3.3. IgA антитела к $\beta_2$ -гликопротеину 1 и классические антифосфолипидные антитела

Частота позитивности классических антител у пациентов, кому определяли IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в ХЛА, была следующей: IgG аКЛ — у 113 (60%), IgM аКЛ — у 52 (28%), IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 117 (63%) и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 57 (30%) из 187 пациентов. ВА был положительным у 30 (55%) из 55 обследованных пациентов.

У пациентов с позитивными значениями IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 аКЛ выявлялись в 97% случаев. Сочетание IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с IgG аКЛ отмечалось чаще — в 95% случаев, тогда как с IgM аКЛ — в 49% (таблица 47).



**Таблица 47.** Взаимосвязь IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 с IgG/IgM антителами к кардиолипину и их комбинациями

аФЛ		ХЛА		
		IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (+), n=63 n (%)	IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (-), n=124 n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
IgG аКЛ	пол	60 (95)	53 (43)	45,97; <0,0001 0,03 [0,01–0,12]
	отр	3 (5)	71 (57)	
IgM аКЛ	пол	31 (49)	21 (17)	21,67; <0,0001 0,20 [0,10–0,41]
	отр	32 (51)	103 (83)	
IgG + IgM аКЛ	пол	29 (46)	12 (10)	32,35; <0,0001 0,12 [0,05–0,27]
	отр	34 (54)	112 (90)	
IgG и/или IgM аКЛ	пол	61 (97)	61 (49)	39,72; <0,0001 0,03 [0,007–0,13]
	отр	2 (3)	63 (51)	

**Примечание:** пол — положительные, отр — отрицательные, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность, ОШ — Odds Ratio.

В 100% случаях позитивность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 сочеталась с анти- $\beta_2$ -ГП1 и чаще с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 48).

**Таблица 48.** Взаимосвязь IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 с IgG/IgM антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 и их комбинациями

аФЛ		ХЛА		
		IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (+), n=63 n (%)	IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (-), n=124 n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
IgG анти- $\beta_2$ -ГП1	пол	61 (97)	57 (46)	44,25; <0,0001 0,02 [0,006–0,11]
	отр	2 (3)	67 (54)	
IgM анти- $\beta_2$ -ГП1	пол	33 (52)	24 (19)	21,50; <0,0001 0,21 [0,11–0,42]
	отр	30 (48)	100 (81)	

аФЛ		ХЛА		
		IgA анти-β <sub>2</sub> -ГП1 (+), n=63 n (%)	IgA анти-β <sub>2</sub> -ГП1 (-), n=124 n (%)	χ <sup>2</sup> ; p ОШ [95% ДИ]
IgG + IgM анти-β <sub>2</sub> -ГП1	пол	31 (49)	16 (13)	29,26; <0,0001 0,11 [0,05–0,25]
	отр	32 (51)	108 (87)	
IgG и/или IgM анти-β <sub>2</sub> -ГП1	пол	63 (100)	65 (52)	41,62; <0,0001 -
	отр	0 (0)	59 (48)	

**Примечание:** n — число пациентов, пол — положительные, отр — отрицательные, χ<sup>2</sup> — критерий согласия, p — достоверность.

Наличие ВА не ассоциировалось с IgA анти-β<sub>2</sub>-ГП1 (таблица 49).

**Таблица 49.** Взаимосвязь IgA антител к β<sub>2</sub>-гликопротеину 1 с волчаночным антикоагулянтом

ВА	IgA анти-β <sub>2</sub> -ГП1 (+), n=17 n (%)	IgA анти-β <sub>2</sub> -ГП1 (-), n=38 n (%)	χ <sup>2</sup> ; p ОШ [95% ДИ]
пол	10 (59)	20 (53)	0,02; 0,88 0,77 [0,24–2,47]
отр	7 (41)	18 (47)	

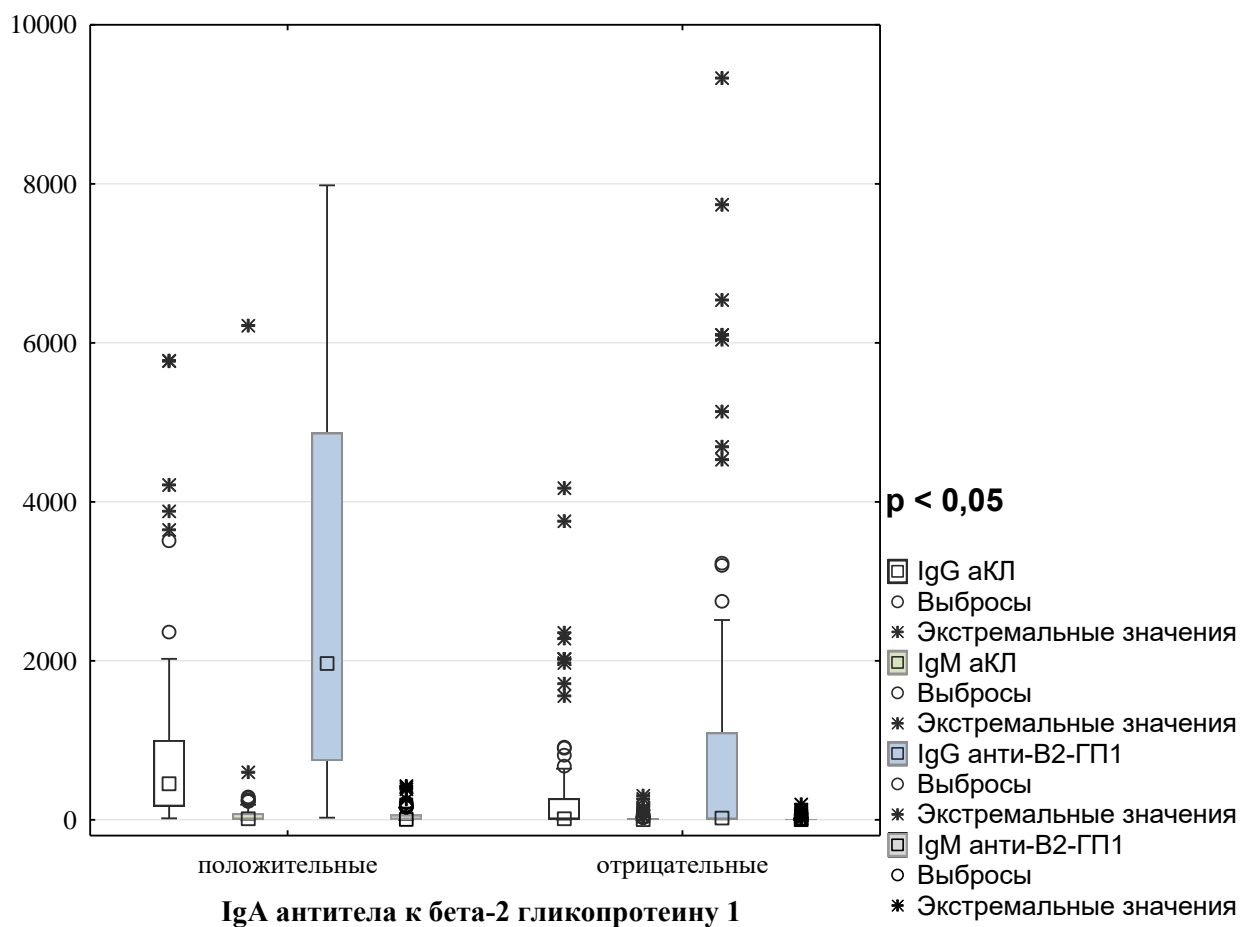
**Примечание:** пол — положительный, отр — отрицательный, n — число пациентов, χ<sup>2</sup> — критерий согласия, p — достоверность.

Выявлена достоверная корреляционная связь IgA анти-β<sub>2</sub>-ГП1 с IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти-β<sub>2</sub>-ГП1 (таблица 50).

**Таблица 50.** Корреляция IgA антител к β<sub>2</sub>-гликопротеину 1 с IgG/IgM антителами к кардиолипину и IgG/IgM антителами к β<sub>2</sub>-гликопротеину 1

IgA анти-β <sub>2</sub> -ГП1	IgG аКЛ	IgM аКЛ	IgG анти-β <sub>2</sub> -ГП1	IgM анти-β <sub>2</sub> -ГП1
ХЛА	0,67	0,50	0,68	0,52

Средние значения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 были выше при позитивных значениях IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (рисунок 18).



**Рисунок 18.** Средние уровни IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 при позитивных и отрицательных значениях IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1

*Примечание:* по оси Y отложены единицы измерения: для IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 — CU, p — достоверность.

Таким образом, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 выявлялись достоверно чаще у пациентов на фоне позитивности IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. Частота позитивности IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в большей степени ассоциировалась с IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1. Выявлена достоверная корреляционная связь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1.

### 3.3.3.4. Встречаемость IgA антител к $\beta_2$ -гликопротеину 1 при отрицательных значениях классических антифосфолипидных антител

У 54 (29%) из 187 пациентов выявлены негативные значения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 (при исследовании методом ХЛА). ВА был обнаружен у 4 (7%) из 54 пациентов. Изолированная позитивность IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 не встречалась ни у одного пациента.

### 3.3.3.5. Взаимосвязь IgA антител к $\beta_2$ -гликопротеину 1 с IgA антителами к кардиолипину

IgA аКЛ выявлялись у 75 (40%) из 187 пациентов, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 63 (34%). Как видно из таблицы 51, IgA аКЛ в 100% случаев встречались при позитивных уровнях IgA анти- $\beta_2$ -ГП1.

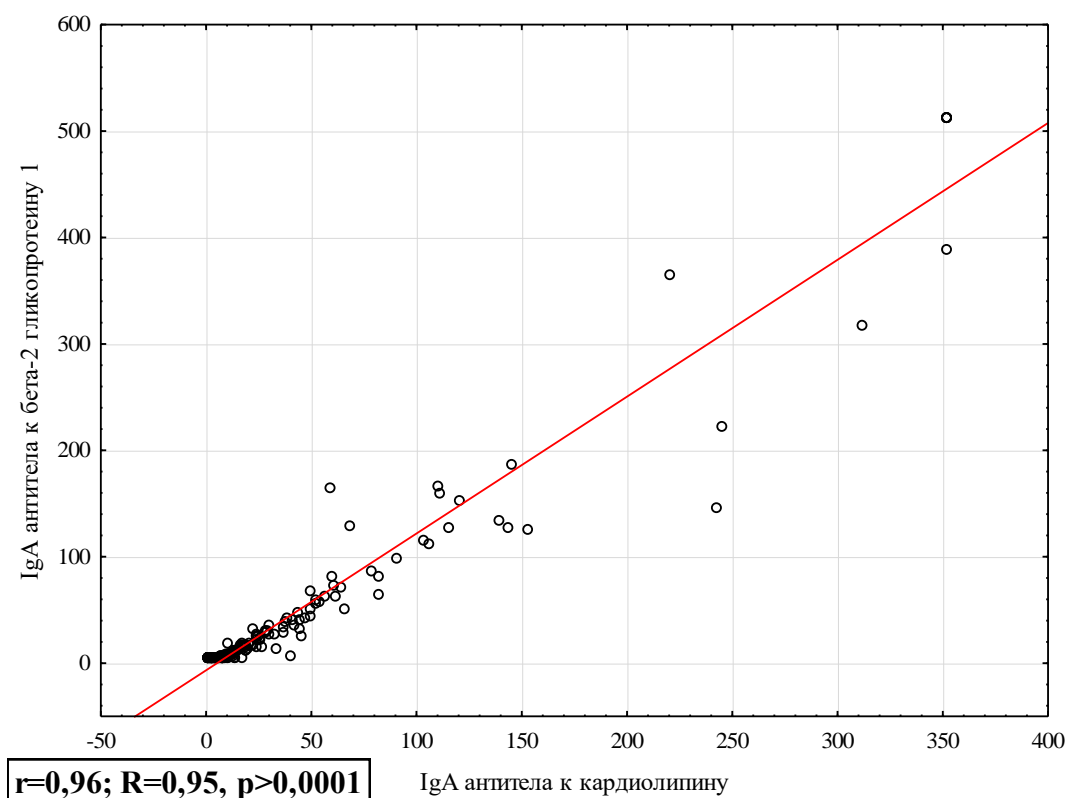
У 11 из 12 пациентов с позитивными IgA аКЛ, но негативными IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, был диагностирован АФС — у 4 (33%) — ПАФС, у 7 (58%) — СКВ+АФС и у 1 (8%) — верАФС.

**Таблица 51.** Взаимосвязь IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 с IgA антителами к кардиолипину

ХЛА			
<i>IgA аКЛ</i>	IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (+), <i>n=63</i> <i>n (%)</i>	IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 (-), <i>n=124</i> <i>n (%)</i>	$\chi^2; p$
<i>Пол</i>	63 (100)	12 (10)	<b>138,14; &lt;0,0001</b>
<i>Отр</i>	0 (0)	112 (90)	

**Примечание:**  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность, n — число пациентов, пол — положительные, отр — отрицательные.

Установлена высокая корреляционная связь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с IgA аКЛ (рисунок 19).



**Рисунок 19.** Корреляция IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 с IgA антителами к кардиолипину

*Примечание:*  $r$  — корреляция по Пирсону,  $R$  — корреляция по Спирмену,  $p$  — достоверность.

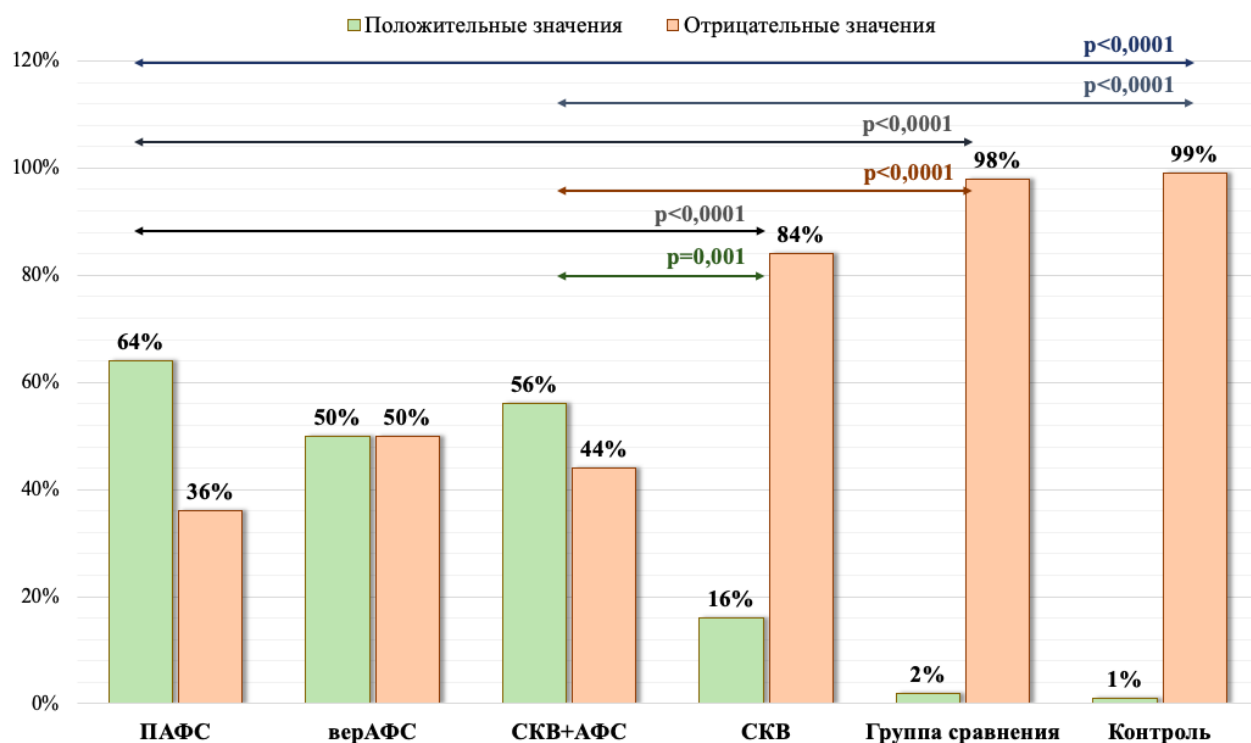
Отмечена высокая корреляционная связь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с IgA аКЛ.

### **3.3.4. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой с IgG/IgM антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин**

#### **3.3.4.1. Связь клинических проявлений антифосфолипидного синдрома с IgG/IgM антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин**

IgG аФс/Пт были выявлены у 84 (44%) из 190 пациентов: 35 (64%) из 55 были с ПАФС, 6 (50%) из 12 — с верАФС, 33 (56%) из 59 — с СКВ+АФС, 10

(16%) из 64 — с СКВ (рисунок 20). У пациентов с ПАФС и СКВ+АФС достоверно чаще встречались IgG аФС/Пт по сравнению с группой контроля ( $p < 0,0001$ ), группой сравнения ( $p < 0,0001$ ) и СКВ ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,001$  соответственно для ПАФС и СКВ+АФС).

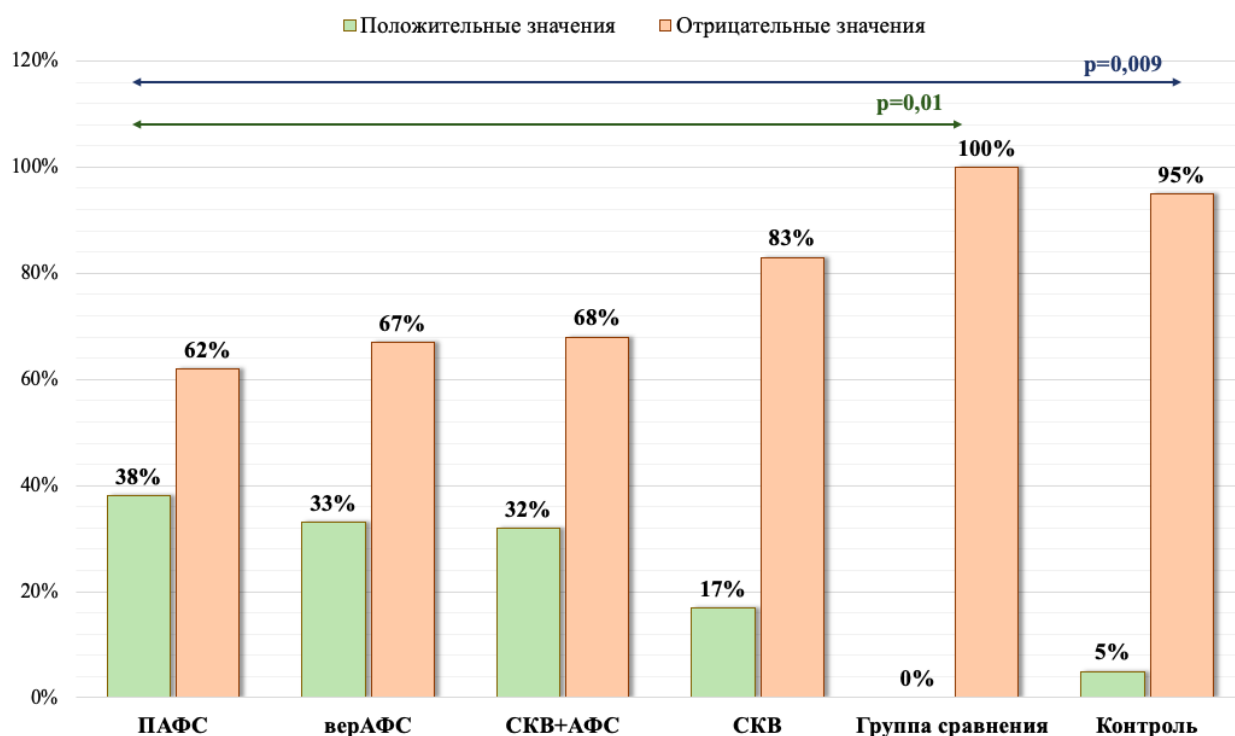


**Рисунок 20.** Частота выявления IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин в группах пациентов

*Примечание:* p — достоверность.

IgM аФС/Пт определялись у 55 (29%) из 190 пациентов: 21 (38%) из 55 были с ПАФС, 4 (33%) из 12 — с верАФС, 19 (32%) из 59 — с СКВ+АФС, 11 (17%) из 64 — с СКВ (рисунок 21). У пациентов с ПАФС достоверно чаще встречаются IgM аФС/Пт по сравнению с группой контроля ( $p = 0,009$ ) и сравнения ( $p = 0,01$ ). Не выявлено достоверно значимых различий при определении частоты

встречаемости IgM аФс/Пт в группах пациентов с ПАФС, верАФС, СКВ+АФС, СКВ.



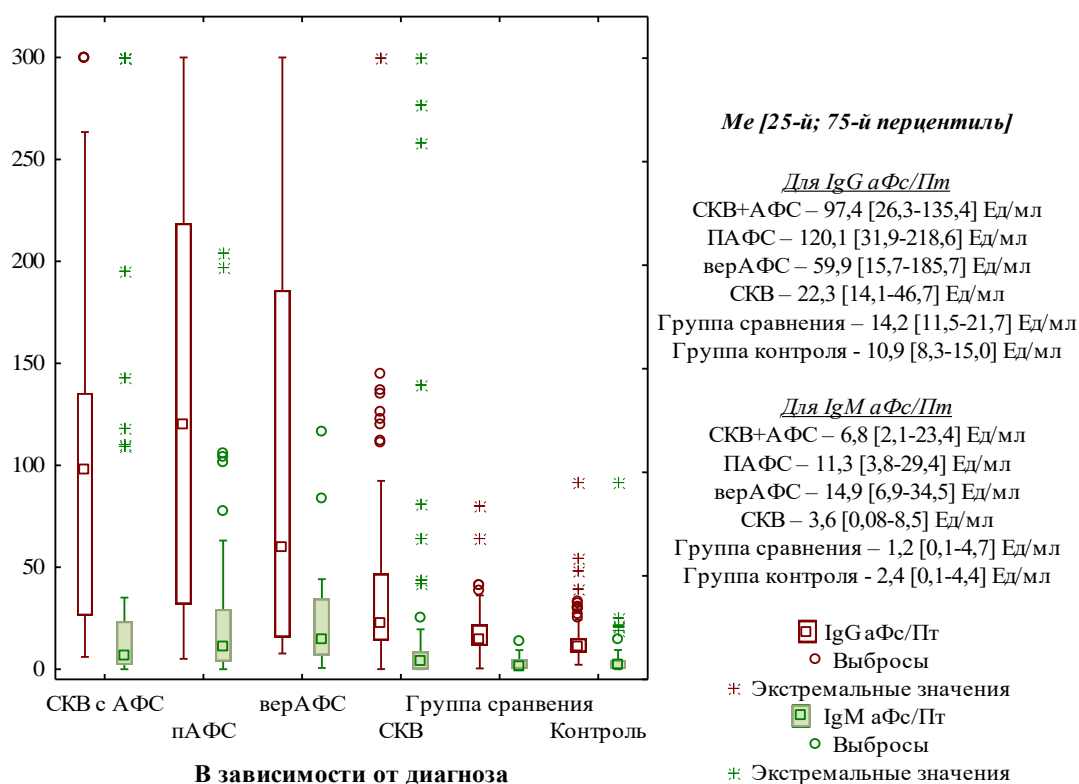
**Рисунок 21.** Частота выявления IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин в группах пациентов

*Примечание:* p — достоверность.

Сочетание IgG аФс/Пт и IgM аФс/Пт отмечалось у 36 (19%) из 190 пациентов. У 1 (2%) из 50 пациентов, включенных в группу сравнения, выявлялись IgG аФс/Пт и у ни у одного из них не выявлялись IgM аФс/Пт. У 1 (1%) из 100 лиц группы контроля определялись IgG аФс/Пт и у 5 (5%) — IgM аФс/Пт.

Как видно из рисунка 22, медиана уровней IgG аФс/Пт у пациентов ПАФС, верАФС, СКВ+АФС и СКВ была выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,0001$ ). Уровни IgG аФс/Пт у пациентов с ПАФС и СКВ+АФС были значимо выше по сравнению с группой сравнения и пациентами с СКВ ( $p < 0,0001$ ). Значения IgM аФс/Пт были достоверно выше у пациентов с ПАФС, верАФС,

СКВ+АФС по сравнению с группой сравнения и контроля ( $p < 0,0001, 0,001, 0,0003$  — для группы сравнения и  $< 0,0001, 0,001, < 0,0001$  — для группы контроля).



**Рисунок 22.** Уровни IgG/IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

*Примечание:* Me — медиана с интерквартильным размахом; по оси Y отложены единицы измерения — Ед/мл (единицы измерения IgG/IgM аФс/Пт).

В зависимости от позитивности по IgG аФс/Пт и IgM аФс/Пт пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — с положительными значениями ( $>73,6$  Ед/мл для IgG аФс/Пт и  $>18,0$  Ед/мл для IgM аФс/Пт), вторая — с отрицательными ( $<73,6$  Ед/мл и  $<18$  Ед/мл соответственно).

Тромбозы регистрировались у 117 (62%) из 190 пациентов, из них артериальный тромбоз — у 60 (31,5%), венозный — у 82 (43,7%), сочетанная локализация (артериальный + венозный) выявлялась у 25 (21%) пациентов. Как видно из таблицы 52, тромбозы достоверно чаще отмечались у пациентов с IgG аФс/Пт по сравнению с пациентами, негативными по IgG аФс/Пт — риск развития тромбозов у IgG аФс/Пт-позитивных пациентов был в 4 раза выше.



Артериальные, но не венозные тромбозы, ассоциировались с позитивностью по IgG аФс/Пт. Вероятность артериальных тромбозов была в 3,22 раза выше у пациентов с наличием IgG аФс/Пт по сравнению с пациентами без этих антител.

Беременность за весь период заболевания была у 72 из 146 женщин. Акушерская патология в анамнезе выявлялась у 56 (78%) из 72 пациенток, имевших беременность на фоне заболевания. Акушерская патология не ассоциировалась с IgG аФс/Пт (таблица 52). Уровень IgG аФс/Пт выше 73,6 Ед/мл регистрировался у 30 женщин с беременностью в анамнезе, 26 (87%) из них имели акушерскую патологию против 30 (71%) из 42 женщин с беременностями без IgG аФс/Пт (таблица 52);  $p=0,21$ .

**Таблица 52.** Взаимосвязь клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (тромбозы и акушерская патология) с IgG антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

Клинические проявления		IgG аФс/Пт (+), n (%)	IgG аФс/Пт (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>Тромбозы (всего)</b>	<i>есть</i>	66 (79)	51 (48)	<b>18,38; &lt;0,0001</b> <b>4,00 [2,08–7,69]</b>
	<i>нет</i>	18 (21)	55 (52)	
<b>Артериальные</b>	<i>есть</i>	38 (45)	22 (21)	<b>13,00; 0,0003</b> <b>3,22 [1,69–6,25]</b>
	<i>нет</i>	46 (55)	84 (79)	
<b>Венозные</b>	<i>есть</i>	41 (49)	41 (39)	1,96; 0,16 1,51 [0,84–2,70]
	<i>нет</i>	43 (51)	65 (61)	
<b>Акушерская патология*</b>	<i>есть</i>	n=30 26 (87)	n=42 30 (71)	1,55; 0,21 2,63 [0,75–9,09]
	<i>нет</i>	4 (13)	12 (29)	

*Примечание:* всего — общее количество тромбозов независимо от локализации, пол — положительные, отр — отрицательные, \* акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Не выявлено ассоциации между IgM аФс/Пт и клиническими проявлениями АФС (тромбозами и акушерской патологией); таблица 53.

**Таблица 53.** Взаимосвязь клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (тромбозы и акушерская патология) с IgM антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

Клинические проявления		IgM аФс/Пт (+), n (%)	IgM аФс/Пт (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>Тромбозы (всего)</b>	<i>есть</i>	35 (64)	82 (61)	0,14; 0,70 1,13 [0,59–2,17]
	<i>нет</i>	20 (36)	53 (39)	
<b>Арт</b>	<i>есть</i>	16 (29)	44 (33)	0,22; 0,63 0,85 [0,42–1,69]
	<i>нет</i>	39 (71)	91 (67)	
<b>Вен</b>	<i>есть</i>	26 (47)	56 (42)	0,53; 0,46 1,26 [0,67–2,38]
	<i>нет</i>	29 (53)	79 (58)	
<b>Ак. пат*</b>	<i>есть</i>	n=21 17 (81)	n=51 39 (76)	0,01; 0,91 -
	<i>нет</i>	4 (19)	12 (24)	

*Примечание:* всего — общее количество тромбозов независимо от локализации, арт — артериальные тромбозы, вен — венозные тромбозы, пол — положительные, отр — отрицательные, \*ак.пат — акушерская патология, рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания,  $\chi^2$  — критерий согласия, n — число пациентов, p — достоверность.

Верификация достоверного АФС статистически значимо ассоциировалась с наличием IgG аФс/Пт (таблица 54). У пациентов с IgG аФс/Пт риск развития АФС был в 5,55 раза выше по сравнению с пациентами без IgG аФс/Пт.

**Таблица 54.** Взаимосвязь достоверного антифосфолипидного синдрома с IgG антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

Диагноз		IgG аФс/Пт (+), n (%)	IgG аФс/Пт (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>АФС</b>	<i>есть</i>	68 (81)	46 (43)	<b>27,54; &lt;0,0001</b> <b>5,55 [2,85–11,11]</b>
	<i>нет</i>	16 (19)	60 (57)	

*Примечание:*  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность, n — число пациентов.

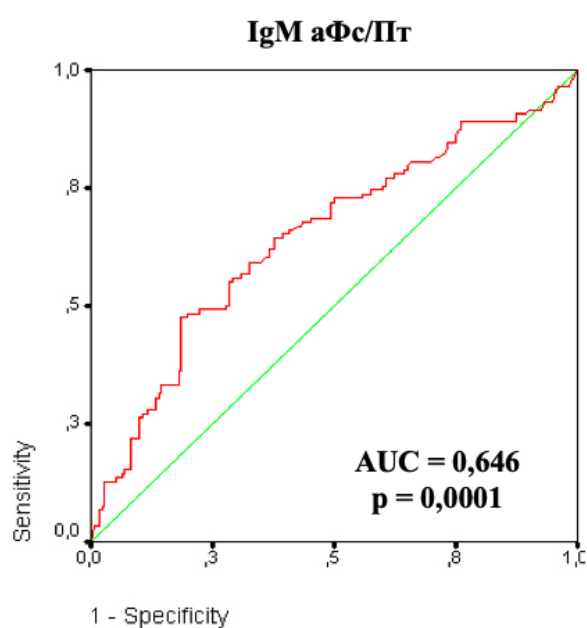
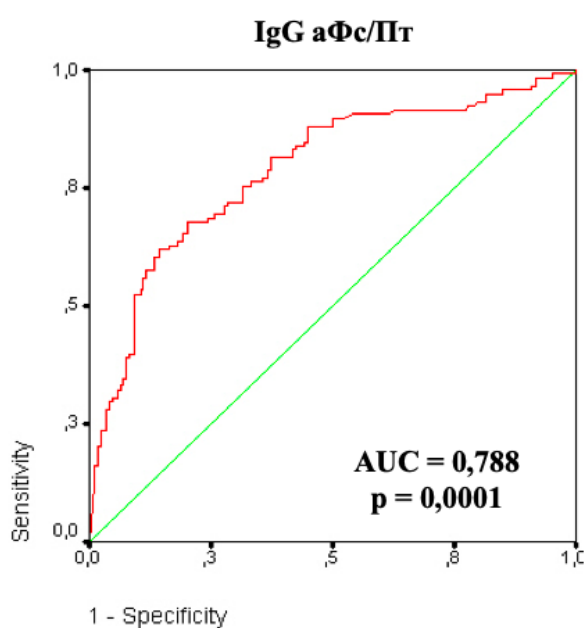
Выявлена достоверная связь IgM аФс/Пт с АФС ( $p < 0,05$ ); таблица 55. Вероятность АФС у пациентов с положительными значениями IgM аФс/Пт была в 2,22 раза выше по сравнению с пациентами с отрицательными уровнями IgM аФс/Пт.

**Таблица 55.** Взаимосвязь достоверного антифосфолипидного синдрома с IgM антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

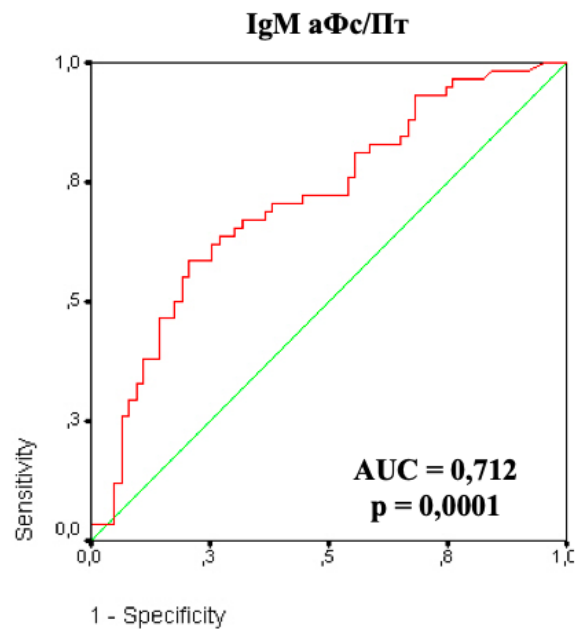
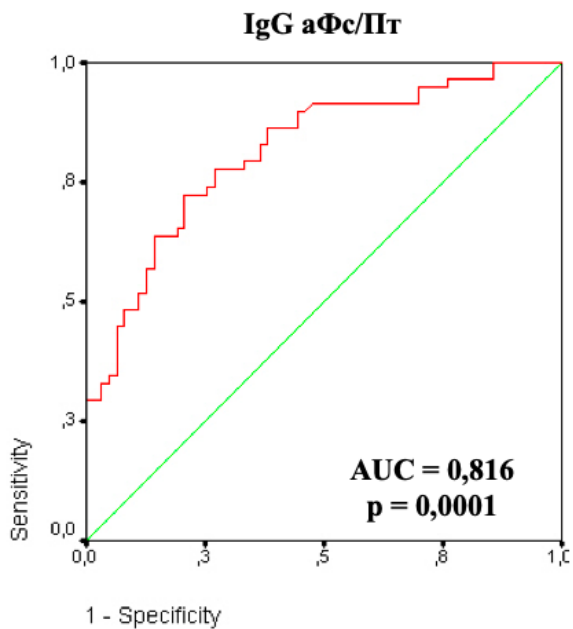
Диагноз		IgM аФс/Пт (+), n (%)	IgM аФс/Пт (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
АФС	<i>есть</i>	40 (73)	74 (55)	5,22; 0,02 2,22 [1,11–4,54]
	<i>нет</i>	15 (27)	61 (45)	

Примечание:  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность, n — число пациентов.

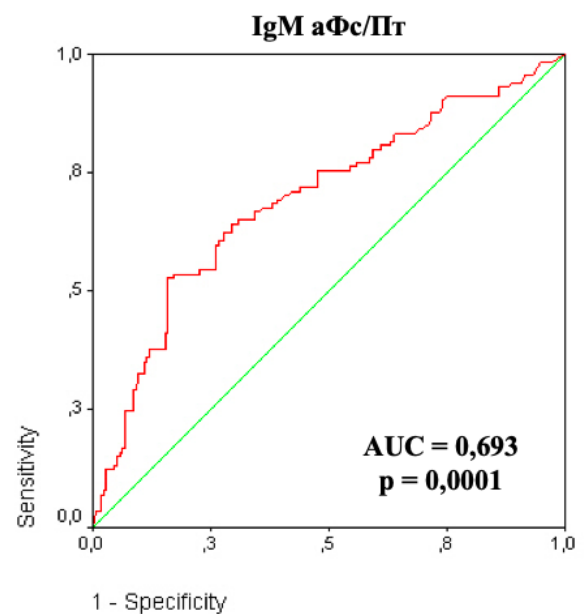
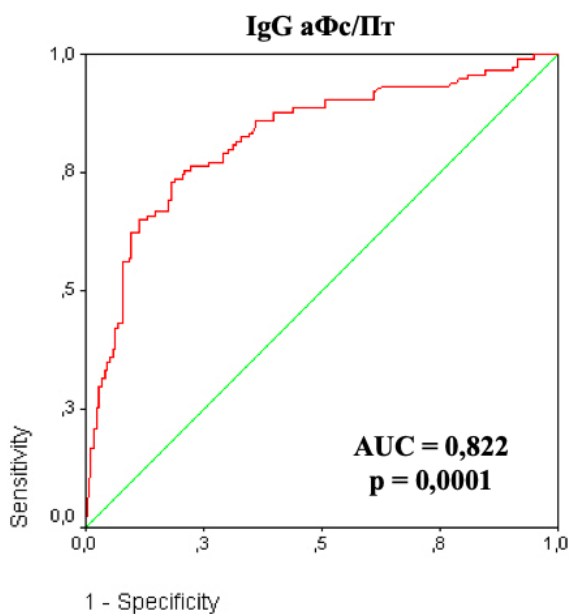
Диагностическую эффективность IgG аФс/Пт и IgM аФс/Пт оценили по ROC-кривым для тромбозов (рисунок 23А), акушерской патологии (рисунок 23Б) и достоверного АФС (рисунок 23В).



**А) Для тромботических осложнений**



**Б) Для акушерской патологии**



**В) Для диагноза достоверный антифосфолипидный синдром**

**Рисунок 23.** ROC-анализ IgG/IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин в зависимости от наличия антифосфолипидного синдрома и его основных клинических проявлений

*Примечание:* p — достоверность, Sensitivity — чувствительность, Specificity — специфичность.

Площадь под ROC-кривой для диагноза АФС при IgG аФс/Пт и IgM аФс/Пт позитивности составила 0,822, для тромбозов при наличии IgG аФс/Пт — 0,788 и IgM аФс/Пт — 0,646, для акушерской патологии — 0,816 и 0,712 соответственно. Результаты по данным ROC-кривых были достоверны ( $p=0,0001$ ).

Чувствительность и специфичность IgG аФс/Пт и IgM аФс/Пт в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений представлена в таблице 56.

**Таблица 56.** Чувствительность и специфичность IgG/IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин в зависимости от диагноза антифосфолипидный синдром и его клинических проявлений

Признаки	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
<i>IgG аФс/Пт</i>		
АФС	59	92
Тромбозы	48	90
Акушерская патология	41	93
<i>IgM аФс/Пт</i>		
АФС	35	91
Тромбозы	26	88
Акушерская патология	26	93

Таким образом, частота выявления IgG аФс/Пт составила 44%, IgM аФс/Пт — 29% и их сочетание — 19%. Медиана уровней IgG аФс/Пт была достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой. Тромбоз ассоциировался с позитивностью IgG аФс/Пт — риск развития тромбоза у пациентов с позитивными IgG аФс/Пт был в 4 раза выше. Артериальные тромбозы развивались значимо чаще у пациентов с IgG аФс/Пт ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,006$ ). Вероятность артериальных тромбозов была в 3,22 раза выше у пациентов с IgG аФс/Пт, по сравнению с пациентами без этих антител. Чувствительность IgG-аФс/Пт для достоверного АФС при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл составила 59%, специфичность — 92%, для IgM аФс/Пт — 35 и

91% соответственно. Риск развития АФС у пациентов с IgG аФс/Пт был более чем в 5,5 раза выше по сравнению с пациентами без IgG аФс/Пт, у пациентов с IgM аФс/Пт — в 2,22 раза.

### 3.3.4.2. Тромбоцитопения и IgG/IgM антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

ТП на момент включения в исследование была у 11 (6%) из 190 пациентов, обследованных на IgG/IgM аФс/Пт, из них 4 (36%) пациента были с верАФС, 3 (27%) — с СКВ+АФС и 4 (36%) — с СКВ. В анамнезе ТП регистрировалась у 43 (23%) из 190 пациентов, из которых 7 (16%) пациентов были с ПАФС, 5 (12%) — с верАФС, 18 (42%) — с СКВ+АФС и 13 (30%) — с СКВ.

**Таблица 57.** Взаимосвязь тромбоцитопении с IgG антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

ТП		IgG аФс/Пт (+), n (%)	IgG аФс/Пт (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<i>В анамнезе</i>	<i>есть</i>	23 (27)	20 (19)	1,94; 0,16 0,61 [0,31–1,22]
	<i>нет</i>	61 (73)	86 (81)	
<i>На момент включения в исследование</i>	<i>есть</i>	7 (8)	4 (4)	1,05; 0,30 -
	<i>нет</i>	77 (92)	102 (96)	
<i>За весь период заболевания</i>	<i>есть</i>	24 (29)	21 (20)	1,99; 0,15 0,61 [0,31–1,21]
	<i>нет</i>	60 (71)	85 (80)	

*Примечание:* n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Как видно из таблицы 57, достоверной взаимосвязи между ТП и IgG аФс/Пт нет.

**Таблица 58.** Взаимосвязь тромбоцитопении с IgM антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

ТП		IgM аФс/Пт (+), n (%)	IgM аФс/Пт (-), n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<i>В анамнезе</i>	<i>есть</i>	10 (18)	33 (24)	0,88; 0,34
	<i>нет</i>	45 (82)	102 (76)	1,45 [0,66–3,20]
<i>На момент включения в исследование</i>	<i>есть</i>	6 (11)	5 (4)	2,52; 0,11
	<i>нет</i>	49 (89)	130 (96)	-
<i>За весь период заболевания</i>	<i>есть</i>	11 (20)	34 (25)	0,58; 0,44
	<i>нет</i>	44 (80)	101 (75)	1,34 [0,62–2,89]

*Примечание:* n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Достоверной взаимосвязи между ТП и IgM-аФс/Пт не выявлено (таблица 58).

Статистически значимой взаимосвязи между частотой ТП и позитивностью по IgG/IgM аФс/Пт при анализе пациентов по группам в зависимости от диагноза не обнаружено.

### **3.3.4.3. IgG/IgM антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин и классические антифосфолипидные антитела**

По данным ИФА, IgG аКЛ обнаруживались у 94 (49%), IgM аКЛ — у 33 (17%), IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 99 (52%), IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 37 (19%) из 190 пациентов, которым проводилось исследование IgG/IgM аФс/Пт. ВА был положительным у 30 (53%) из 57 обследованных пациентов.

Повышенные уровни аКЛ регистрировались у 94% пациентов с IgG аФс/Пт, преобладала позитивность по IgG аКЛ — в 95% (таблица 59).

**Таблица 59.** Взаимосвязь IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин с IgG/IgM антителами к кардиолипину и их комбинациями

аФЛ		ИФА		$\chi^2; p$ ОШ [95% ДИ]
		IgG аФс/Пт (+), n=84 n (%)	IgG аФс/Пт (-), n=106 n (%)	
<b>IgG аКЛ</b>	<i>пол</i>	78 (93)	16 (15)	<b>110,28; &lt;0,0001</b> <b>0,01 [0,005–0,03]</b>
	<i>отр</i>	6 (7)	90 (85)	
<b>IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	22 (26)	11 (10)	<b>8,17; 0,004</b> <b>0,32 [0,14–0,72]</b>
	<i>отр</i>	62 (74)	95 (90)	
<b>IgG + IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	21 (25)	2 (2)	<b>21,41; &lt;0,0001</b> <b>0,05 [0,01–0,25]</b>
	<i>отр</i>	63 (75)	104 (98)	
<b>IgG и/или IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	79 (94)	25 (24)	<b>97,06; &lt;0,0001</b> <b>0,01 [0,005–0,04]</b>
	<i>отр</i>	5 (6)	81 (76)	

*Примечание:* пол — положительные, отр — отрицательные, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Частота сочетания IgG аФс/Пт с анти- $\beta_2$ -ГП1 была высокой и преобладала позитивность по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 60).

**Таблица 60.** Взаимосвязь IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин с IgG/IgM антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 и их комбинациями

аФЛ		ИФА		$\chi^2; p$ ОШ [95% ДИ]
		IgG аФс/Пт (+), n=84 n (%)	IgG аФс/Пт (-), n=106 n (%)	
<b>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	<i>пол</i>	77 (92)	22 (21)	<b>91,61; &lt;0,0001</b> <b>0,02 [0,009–0,05]</b>
	<i>отр</i>	7 (8)	84 (79)	
<b>IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	<i>пол</i>	25 (30)	12 (11)	<b>10,16; 0,001</b> <b>0,30 [0,14–0,64]</b>
	<i>отр</i>	59 (70)	94 (89)	



аФЛ		ИФА		
		IgG аФс/Пт (+), n=84 n (%)	IgG аФс/Пт (-), n=106 n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>IgG + IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	пол	25 (30)	7 (7)	<b>16,33; &lt;0,0001</b> <b>0,16 [0,06–0,40]</b>
	отр	59 (70)	99 (93)	
<b>IgG и/или IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	пол	77 (92)	27 (25)	<b>80,23; &lt;0,0001</b> <b>0,03 [0,01–0,07]</b>
	отр	7 (8)	79 (75)	

Примечание: n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

У 16 (73%) из 22 пациентов с положительными IgG аФс/Пт и у 14 (40%) из 35 IgG аФс/Пт-отрицательных пациентов определялся ВА (таблица 61). IgG аФс/Пт ассоциировался с ВА ( $\chi^2=4,57$ ; p=2,79).

**Таблица 61.** Взаимосвязь IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин с волчаночным антикоагулянтом

ВА	IgG аФс/Пт (+), n=22, n (%)	IgG аФс/Пт (-), n=35, n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
пол	16 (73)	14 (40)	<b>4,57; 0,03</b> <b>0,25 [0,07–2,79]</b>
отр	6 (27)	21 (60)	

Примечание: n — число пациентов, пол — положительные, отр — отрицательные.

IgM аФс/Пт в 87% случаев ассоциировались с аКЛ, преимущественно с IgG аКЛ (73%); таблица 62.

**Таблица 62.** Взаимосвязь IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин с IgG/IgM антителами к кардиолипину и их комбинациями

аФЛ		ИФА		
		IgM аФс/Пт (+), n=55 n (%)	IgM аФс/Пт (-), n=135 n (%)	$\chi^2; p$ ОШ [95% ДИ]
<b>IgG аКЛ</b>	<i>пол</i>	40 (73)	54 (40)	<b>16,74; &lt;0,0001</b> <b>0,25 [0,12–0,49]</b>
	<i>отр</i>	15 (27)	81 (60)	
<b>IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	30 (55)	11 (10)	<b>70,95; &lt;0,0001</b> <b>0,01 [0,005–0,06]</b>
	<i>отр</i>	62 (74)	95 (90)	
<b>IgG + IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	22 (40)	1 (1)	<b>52,98; &lt;0,0001</b> <b>0,01 [0,001–0,08]</b>
	<i>отр</i>	33 (60)	134 (99)	
<b>IgG и/или IgM аКЛ</b>	<i>пол</i>	48 (87)	56 (41)	<b>33,07; &lt;0,0001</b> <b>0,10 [0,04–0,24]</b>
	<i>отр</i>	7 (13)	79 (59)	

*Примечание:* пол — положительные, отр — отрицательные, n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

При позитивных значениях IgM аФс/Пт в 82% встречались анти- $\beta_2$ -ГП1, преимущественно встречались IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — в 76% (таблица 63).

**Таблица 63.** Взаимосвязь IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин с IgG/IgM антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 и их комбинациями

аФЛ		ИФА		
		IgM аФс/Пт (+), n=55 n (%)	IgM аФс/Пт (-), n=135 n (%)	$\chi^2; p$ ОШ [95% ДИ]
<b>IgG анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	<i>пол</i>	42 (76)	57 (42)	<b>18,25; &lt;0,0001</b> <b>0,22 [0,11–0,45]</b>
	<i>отр</i>	13 (24)	78 (58)	
<b>IgM анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	<i>пол</i>	32 (58)	5 (4)	<b>70,53; &lt;0,0001</b> <b>0,02 [0,009–0,07]</b>
	<i>отр</i>	23 (42)	130 (96)	

аФЛ		ИФА		
		ИгМ аФс/Пт (+), n=55 n (%)	ИгМ аФс/Пт (-), n=135 n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
<b>IgG + IgM</b> <b>анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	пол	29 (53)	3 (2)	<b>67,61; &lt;0,0001</b> <b>0,02 [0,005–0,07]</b>
	отр	26 (47)	132 (98)	
<b>IgG и/или IgM</b> <b>анти-<math>\beta_2</math>-ГП1</b>	пол	45 (82)	59 (44)	<b>22,91; &lt;0,0001</b> <b>0,17 [0,08–0,37]</b>
	отр	10 (18)	76 (56)	

Примечание: n — число пациентов,  $\chi^2$  — критерий согласия, p — достоверность.

Не выявлено взаимосвязи ИгМ аФс/Пт с ВА (таблица 64).

**Таблица 64.** Взаимосвязь ИгМ антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин с волчаночным антикоагулянтом

ВА	ИгМ аФс/Пт (+), n=55, n (%)	ИгМ аФс/Пт (-), n=135, n (%)	$\chi^2$ ; p ОШ [95% ДИ]
Пол	n=19; 12 (63)	n=38; 18 (47)	1,27; 0,25 0,52 [0,16–1,62]
Отр	7 (37)	20 (53)	

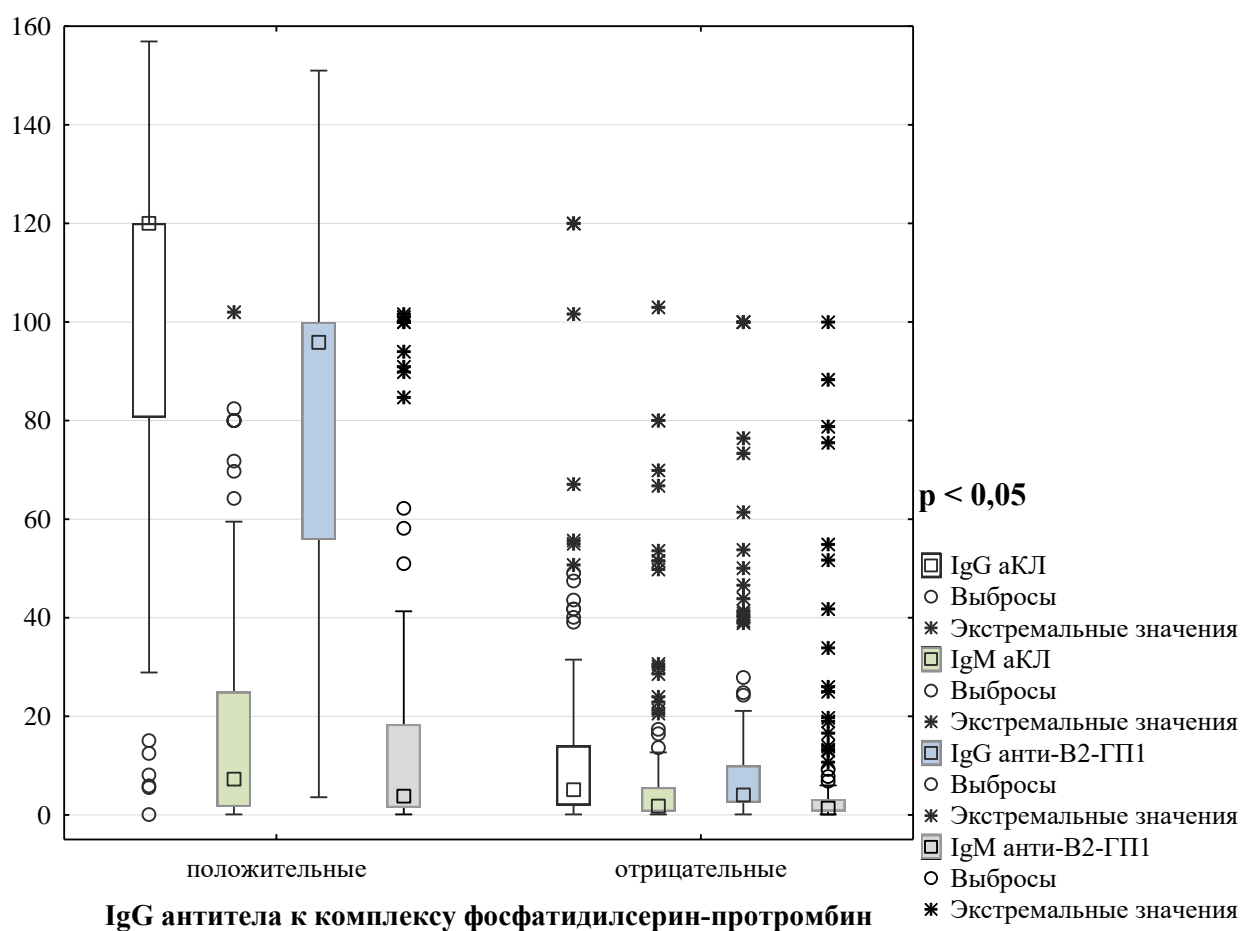
Примечание: n — число пациентов, пол — положительные, отр — отрицательные.

Выявлена достоверная корреляционная связь ИгG/ИгM аФс/Пт с ИгG/ИгM аКЛ и ИгG/ИгM анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 65). Корреляция ИгG аФс/Пт была выше с ИгG аКЛ и ИгG анти- $\beta_2$ -ГП1, а ИгM аФс/Пт — с ИгM аКЛ и ИгM анти- $\beta_2$ -ГП1.

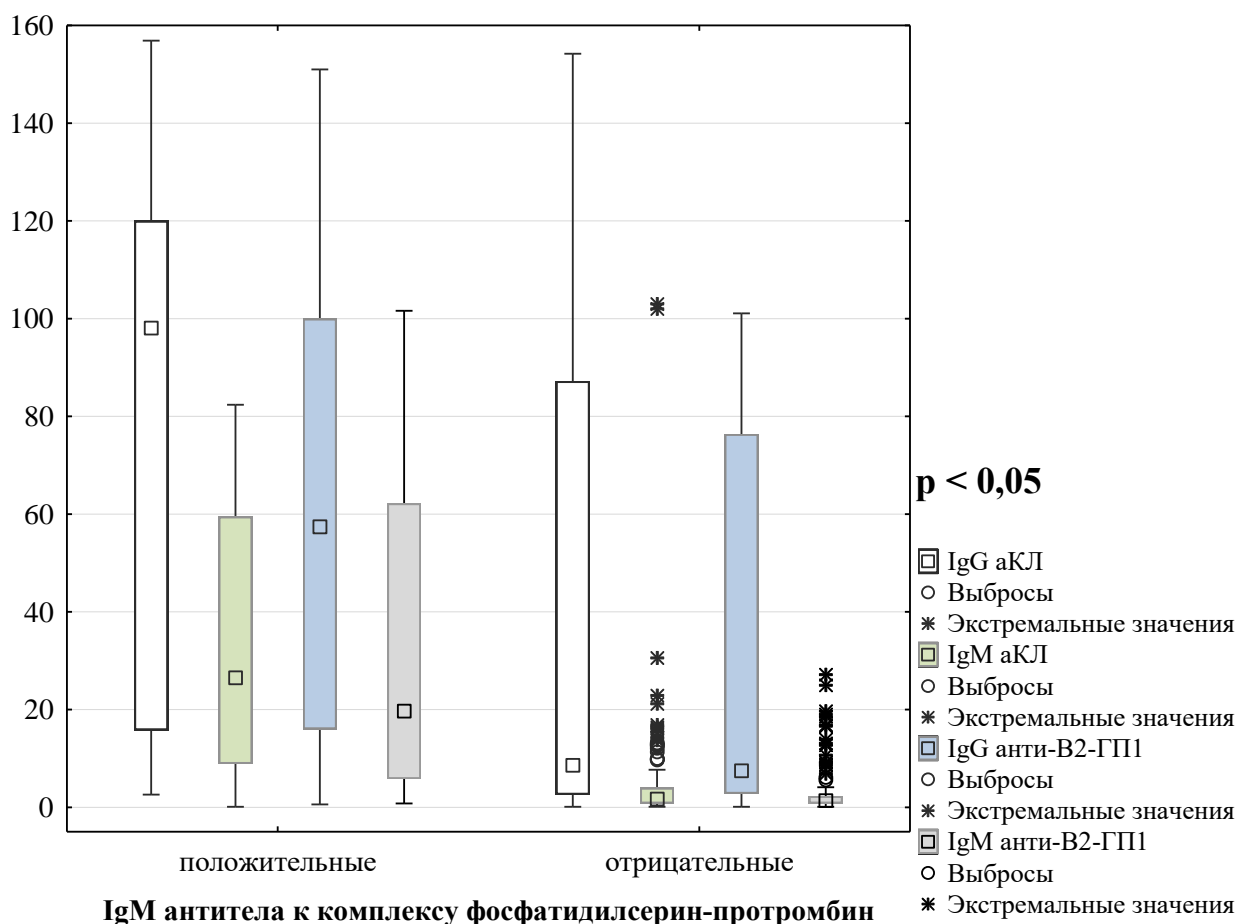
**Таблица 65.** Корреляция ИгG/ИгM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин с ИгG/ИгM антителами к кардиолипину, ИгG/ИгM антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1

	ИгG аКЛ	ИгM аКЛ	ИгG анти- $\beta_2$ - ГП1	ИгM анти- $\beta_2$ - ГП1
<b>ИгG аФс/Пт</b>				
<b>ИФА</b>	0,79	0,32	0,82	0,35
<b>ИгM аФс/Пт</b>				
<b>ИФА</b>	0,45	0,76	0,40	0,79

Средние значения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти-β<sub>2</sub>-ГП1 были выше при позитивных значениях IgG/IgM аФс/Пт (рисунок 24).



**А) При позитивных/отрицательных уровнях IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин**



**Б) При позитивных/отрицательных уровнях IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин**

**Рисунок 24.** Средние уровни IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 при позитивных и отрицательных значениях антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин

*Примечание:* по оси Y отложены единицы измерения: для IgG аКЛ GPL, для IgM аКЛ — MPL, для анти- $\beta_2$ -ГП1 — Ед/мл, p — достоверность.

Таким образом, IgG аФс/Пт достоверно ассоциировались со всеми классическими аФЛ, IgM аФс/Пт — с IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. Уровни IgG аФс/Пт и IgM аФс/Пт коррелировали с уровнями классических аФЛ, а

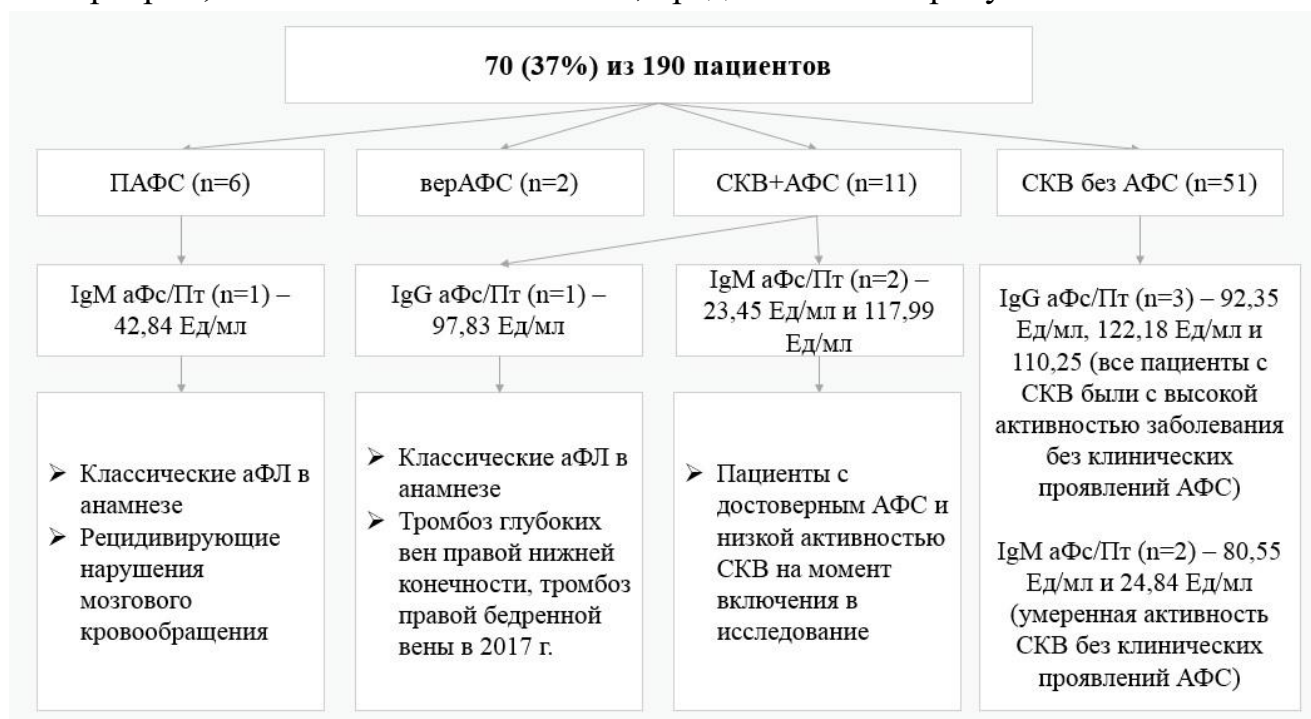
частота их позитивности достоверно ассоциировалась с IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1.

#### **3.3.4.4. Встречаемость IgG/IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин при отрицательных значениях классических антифосфолипидных антител**

У 80 (42%) из 190 пациентов классические серологические маркеры АФС — IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, определяемые методом ИФА, были отрицательными. У 10 (12,5%) из 80 пациентов был положительный ВА. Из 190 пациентов 70 (37%) были с негативными значениями IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 и с отрицательным ВА. У 4 (6%) из 70 пациентов выявлялась изолированная позитивность по IgG аФс/Пт: у 1 (25%) пациента с СКВ+АФС и у 3 (75%) с СКВ. Медiana IgG аФс/Пт составила 104,2 [95,0–116,4] Ед/мл, минимальные значения — 92,35 Ед/мл, максимальные — 122,18 Ед/мл.

При анализе клинических проявлений АФС у пациентов с позитивными значениями IgG аФс/Пт, но отрицательными по классическим аФЛ, было отмечено, что акушерская патология была у всех женщин (n=2), имевших беременность на фоне заболевания, а тромбозы — у 1 (25%). У 5 (7%) из 70 пациентов регистрировалась изолированная позитивность по IgM аФс/Пт: 1 (20%) был с ПАФС, 2 (40%) — с СКВ+АФС и 2 (40%) — с СКВ. Медиана IgM аФс/Пт составила 42,8 [24,8–80,5] Ед/мл, минимальные значения — 23,45 Ед/мл, максимальные — 117,99 Ед/мл. При анализе клинических проявлений АФС у пациентов с позитивными значениями IgM аФс/Пт, но отрицательными по классическим аФЛ, было отмечено, что акушерская патология была у всех женщин (n=2), имевших беременность на фоне заболевания, а тромбозы — у 3 (60%) из этих 5 пациентов.

Данные пациентов, отрицательных по классическим серологическим маркерам, но позитивных по аФс/Пт, представлены на рисунке 25.



**Рисунок 25.** Уровни антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин у пациентов с отрицательными значениями классических антифосфолипидных антител

Таким образом, изолированная позитивность IgG/IgM аФс/Пт показывает их клиническую ценность в диагностике АФС при определении IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти-β<sub>2</sub>-ГП1 методом ИФА. У 6% пациентов, негативных по классическим аФЛ, выявлялись IgG аФс/Пт, у 7% — IgM аФс/Пт.

### 3.4. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома, классические серологические маркеры и внекритериальные антитела в динамике

Исследованные внекритериальные антитела с высокой частотой отмечались на фоне позитивных уровней IgG аКЛ и IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1, кроме IgM аФс/Пт

(таблица 66). Число пациентов с IgM аФс/Пт было меньше, но чаще они выявлялись у пациентов с IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1.

**Таблица 66.** Частота встречаемости классических антифосфолипидных антител при позитивных значениях исследуемых внекритериальных антифосфолипидных антител

аФЛ	IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI (+), n=102	IgA аКЛ, (+), n=75	IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, (+), n=63	IgG аФс/Пт, (+), n=84	IgM аФс/Пт, (+), n=55
IgG аКЛ, n (%)	95 (93)	71 (95)	60 (95)	78 (93)	40 (73)
IgM аКЛ, n (%)	41 (40)	37 (49)	31 (49)	22 (26)	30 (55)
аКЛ, n (%)	97 (95)	73 (97)	61 (97)	79 (94)	48 (87)
IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, n (%)	99 (97)	72 (96)	61 (97)	77 (92)	42 (76)
IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, n (%)	43 (42)	39 (52)	33 (52)	25 (30)	32 (58)
анти- $\beta_2$ -ГП1, n (%)	101 (99)	75 (100)	63 (100)	77 (92)	45 (82)
ВА, n (%)	n=27; 19 (70)	n=20; 13 (65)	n=17; 10 (59)	n=22; 16 (73)	n=19; 12 (63)

*Примечание:* DI — домен I; оценка IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 для IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, IgA аКЛ, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 проводилась методом ХЛА, для IgG аФс/Пт, IgM аФс/Пт — методом ИФА, n — число пациентов.

У 62 (32%) пациентов в динамике (в среднем через  $11,5 \pm 4,5$  мес) определялись IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и IgG/IgM аФс/Пт. Методом ИФА и ХЛА были определены IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. У 44 (71%) из 62 пациентов был диагностирован АФС. Характеристика пациентов приведена в таблице 67.

**Таблица 67.** Характеристика пациентов, которым проводилось исследование антифосфолипидных антител в динамике

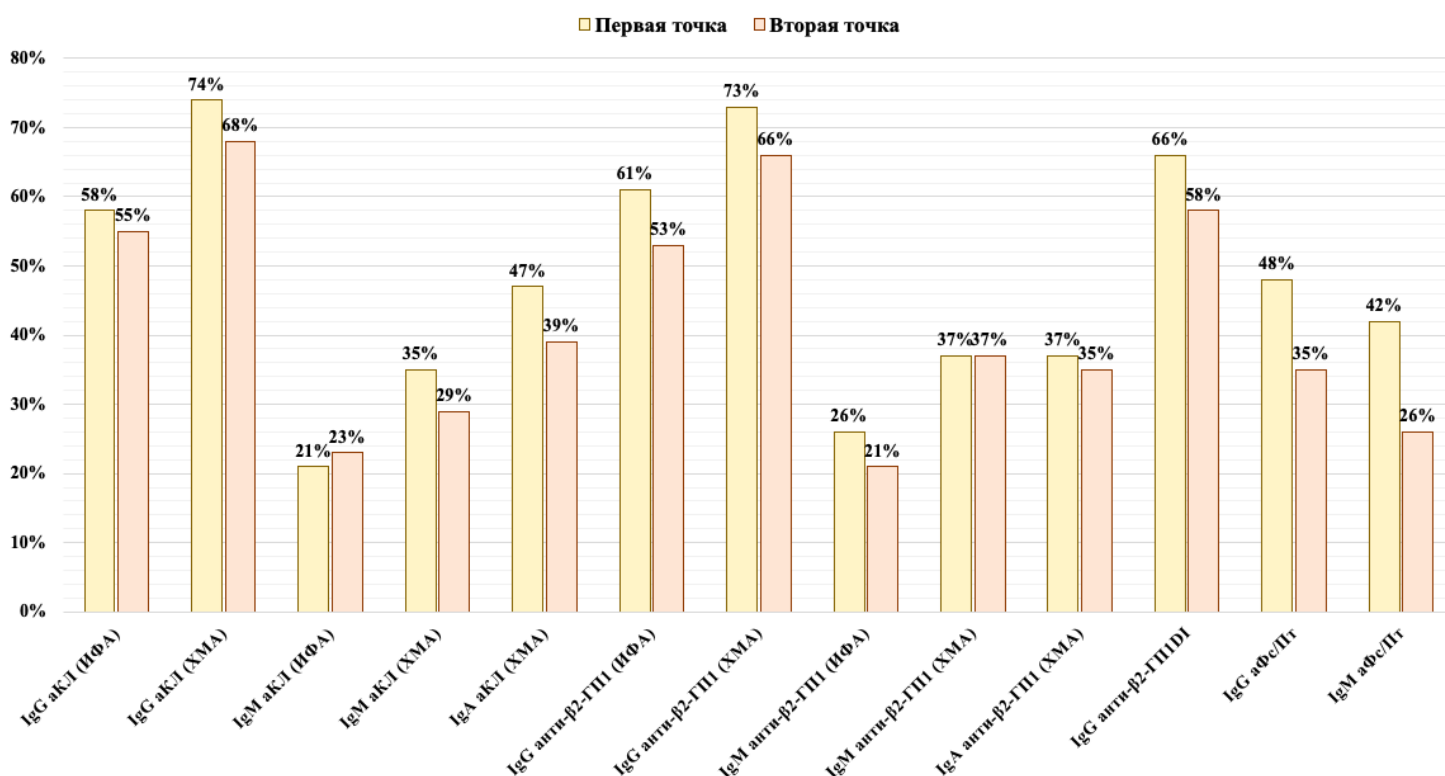
Параметр	АФС, n=44	верАФС, n=3	СКВ, n=15	Всего, n=62
Возраст Me [25;75 перцентиль], лет	39,5 [33,5–46,0]	31,0 [19,0–47,0]	36,0 [25,0–47,0]	38,5 [32,0–46,0]
Длительность заболевания Me [25;75 перцентиль], лет	12,5 [4,9–19,0]	0,3 [0,1–0,4]	2,4 [1,1–10,0]	9,5 [2,0–18,0]
Пол: женщины/мужчины, абс.	33/11	2/1	13/2	48/14



Параметр	АФС, n=44	верАФС, n=3	СКВ, n=15	Всего, n=62
Тромбоз, n (%)	42 (95)	0 (0)	4 (27)	46 (74)
Венозный тромбоз, n (%)	21 (50)	0 (0)	2 (50)	23 (50)
Артериальный тромбоз, n (%)	12 (29)	0 (0)	2 (50)	14 (30)
Артериальный и венозный тромбоз, n (%)	9 (21)	0 (0)	0 (0)	9 (20)
Невынашивание беременности, n (%)*	n=23 20 (87)	n=2 0 (0)	n=4 2 (50)	n=27 22 (81)

*Примечание:* Ме — медиана и в квадратных скобках дан интерквартильный 25–75% разброс; \*акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания, n — число пациентов.

Как видно из рисунка 26, у обследованных пациентов в динамике отмечалась тенденция к снижению частоты выявления исследованных антител.



**Рисунок 26.** Частота встречаемости исследуемых антифосфолипидных антител в динамике

*Примечание:* DI — домен I.

В динамике достоверно снизились IgG аКЛ, определяемые методом ИФА. Медиана IgM аКЛ достоверно снизилась при исследовании ХЛА, тогда как ИФА-уровни в обеих точках практически не изменились (таблица 68). Отмечается достоверное снижение уровней аФс/Пт ( $p < 0,0001$ ).

**Таблица 68.** Медиана исследуемых антифосфолипидных антител в динамике

Антитела		Me [25–75]		Тест Вилкоксона
		1-я точка	2-я точка	<i>p</i>
IgG аКЛ	<i>ИФА</i>	48,7 [7,1–120,0]	31,9 [3,9–109,9]	<b>0,04</b>
	<i>ХЛА</i>	245,4 [22,8–764,9]	111,1 [11,1–795,6]	0,054
IgM аКЛ	<i>ИФА</i>	4,7 [1,2–20,6]	4,8 [1,9–18,6]	0,83
	<i>ХЛА</i>	9,3 [4,1–36,6]	6,6 [3,5–24,4]	<b>0,003</b>
IgA аКЛ	<i>ХЛА</i>	13,8 [5,9–52,1]	13,0 [4,9–35,2]	0,08
IgG анти-β <sub>2</sub> -ГП1	<i>ИФА</i>	46,9 [4,4–100,0]	24,5 [4,2–100,0]	0,10
	<i>ХЛА</i>	917,8 [22,7–3268,2]	421,7 [13,3–3972,8]	0,07
IgM анти-β <sub>2</sub> -ГП1	<i>ИФА</i>	2,5 [1,2–17,9]	2,4 [1,4–9,3]	0,08
	<i>ХЛА</i>	3,6 [1,8–22,2]	3,5 [1,2–17,1]	0,20
IgA анти-β <sub>2</sub> -ГП1	<i>ХЛА</i>	8,5 [4,0–55,9]	9,8 [4,0–30,5]	0,61
IgG анти-β <sub>2</sub> -ГП1DI	<i>ХЛА</i>	150,4 [10,6–537,5]	100,6 [4,7–791,2]	0,30
IgG аФс/Пт	<i>ИФА</i>	71,0 [18,1–157,0]	31,5 [11,2–126,3]	<b>&lt;0,0001</b>
IgM аФс/Пт	<i>ИФА</i>	11,9 [4,3–44,1]	5,4 [0,8–18,7]	<b>&lt;0,0001</b>

*Приложение:* Me — медиана и в квадратных скобках дан интерквартильный 25%–75% разброс, *p* — достоверность, DI — домен I.

Тромбоз за период наблюдения развился у 3 (5%) из 62 пациентов: у 1 пациентки с СКВ и АФС, у 1 пациента с ПАФС и у 1 пациента в верАФС (таблица 69).

**Таблица 69.** Частота критериальных проявлений антифосфолипидного синдрома за период наблюдения

Признаки	АФС n=44		верАФС n=3		СКВ n=15		
	1-я точка	2-я точка	1-я точка	2-я точка	1-я точка	2-я точка	
<b>Тромбозы (всего), n (%)</b>	42 (95)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (27)	0 (0)	
<b>Венозные тромбозы, n (%)</b>	30 (68)	1 (2)	0 (0)	1 (33)	2 (13)	0 (0)	
<b>Артериальные тромбозы, n (%)</b>	21 (48)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (13)	0 (0)	
<b>Акушерская патология*, n (%)</b>	n=23; 20 (87)	n=4; 1 (25)	n=0; 0 (0)	n=2; 0 (0)	n=4; 2 (50)	n=1; 0 (0)	
<b>IgG аКЛ, n (%)</b>	<i>ИФА</i>	30 (68)	30 (68)	3 (100)	2 (67)	3 (20)	2 (13)
	<i>ХЛА</i>	39 (89)	35 (79)	2 (67)	2 (67)	5 (33)	5 (33)
<b>IgM аКЛ, n (%)</b>	<i>ИФА</i>	9 (20)	11 (25)	1 (33)	1 (33)	3 (20)	2 (13)
	<i>ХЛА</i>	16 (36)	13 (29)	2 (67)	2 (67)	4 (27)	3 (20)
<b>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГП1, n (%)</b>	<i>ИФА</i>	32 (73)	29 (66)	3 (100)	2 (67)	3 (20)	2 (13)
	<i>ХЛА</i>	36 (82)	34 (77)	2 (67)	2 (67)	7 (48)	5 (33)
<b>IgM анти-β<sub>2</sub>-ГП1, n (%)</b>	<i>ИФА</i>	10 (23)	10 (23)	3 (100)	1 (33)	3 (20)	2 (13)
	<i>ХЛА</i>	15 (34)	15 (34)	3 (100)	3 (100)	5 (33)	5 (33)
<b>ВА, n (%)</b>	n=4; 4 (100)	нд	n=3; 2 (67)	нд	n=4; 1 (25)	нд	

*Примечание:* 1-я точка — на момент включения в исследование, учитывались данные анамнеза, 2-я точка — период наблюдения, \*акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания; диагноз верАФС был верифицирован на основании отсутствия классических клинических проявлений АФС; нд — нет данных, n — число пациентов.

У пациентки с СКВ+АФС (пациентка В.) развился тромбоз поверхностных вен нижней конечности, у нее отмечалась тенденция к повышению уровней аФЛ в динамике (антитела определяли с интервалом в 8 мес); таблица 70. У пациента с ПАФС (пациент М.) развился тромбоз верхнего полюса почки. Уровни аФЛ

приведены в таблице 70. У пациента с верАФС (пациент Д.) был выявлен тромбоз правого поперечного синуса.

**Таблица 70.** Клинико-лабораторные данные 4 пациентов с рецидивами клинических проявлений антифосфолипидного синдрома

Пациент	Клиническое проявление	аФЛ	аФЛ в 1-й точке		аФЛ во 2-й точке	
			ИФА	ХЛА	ИФА	ХЛА
В.	<i>Венозный тромбоз (поверхностные вены нижних конечностей)</i>	<i>IgG аКЛ</i>	7,1	26,1	15,3	36,2
		<i>IgM аКЛ</i>	5,7	3,3	1,4	7,0
		<i>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	1,4	103,9	2,7	153,4
		<i>IgM анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	0,1	2,7	1,0	11,4
		<i>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГППID</i>	-	32,8	-	45,3
		<i>IgA аКЛ</i>	-	2,9	-	2,4
		<i>IgA анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	-	4,0	-	4,0
		<i>IgG аФс/Пт</i>	18,52	-	23,58	-
		<i>IgM аФс/Пт</i>	6,88	-	3,78	-
М.	<i>Артериальный тромбоз верхнего полюса почки</i>	<i>IgG аКЛ</i>	67,8	140,0	64,2	106,8
		<i>IgM аКЛ</i>	5,9	10,5	18,6	16,8
		<i>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	54,8	1696,8	7,8	1255,8
		<i>IgM анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	6,1	6,5	3,7	17,1
		<i>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГППID</i>	-	159,7	-	126,6
		<i>IgA аКЛ</i>	-	52,1	-	60,7
		<i>IgA анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	-	59,3	-	81,3
		<i>IgG аФс/Пт</i>	104,09	-	55,69	-
		<i>IgM аФс/Пт</i>	10,0	-	9,34	-
Д.	<i>Венозный тромбоз (правый поперечный синус)</i>	<i>IgG аКЛ</i>	117,1	864,7	120,0	948,3
		<i>IgM аКЛ</i>	16,1	48,3	20,1	38,9
		<i>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	100,0	3797,2	1,2	3563,5
		<i>IgM анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	8,8	25,3	4,1	17,3
		<i>IgG анти-β<sub>2</sub>-ГППID</i>	-	172,0	-	нд
		<i>IgA аКЛ</i>	-	312,3	-	271,0
		<i>IgA анти-β<sub>2</sub>-ГПП</i>	-	316,8	-	361,6
		<i>IgG аФс/Пт</i>	153,21	-	нд	-
		<i>IgM аФс/Пт</i>	15,76	-	нд	-

Пациент	Клиническое проявление	аФЛ	аФЛ в 1-й точке		аФЛ во 2-й точке	
			ИФА	ХЛА	ИФА	ХЛА
А.	Потеря плода на ранних сроках гестации	IgG аКЛ	5,5	29,3	7,5	45,3
		IgM аКЛ	0,9	5,1	0,9	9,3
		IgG анти- $\beta_2$ -ГП1	5,1	211,8	5	444,0
		IgM анти- $\beta_2$ -ГП1	2,1	3,2	1,8	3,5
		IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI	-	19,3	-	27,8
		IgA аКЛ	-	6,4	-	6,9
		IgA анти- $\beta_2$ -ГП1	-	4,0	-	5,9
		IgG аФс/Пт	13,35	-	32,05	-
		IgM аФс/Пт	11,71	-	12,11	-

Примечание: 1-я точка — на момент включения в исследование, 2-я точка — период наблюдения; нд — нет данных, DI — домен I.

Сорок восемь (77%) из 62 пациентов, которым проводилась оценка аФЛ в динамике, были женщины, беременность на фоне заболевания была у 5 (10%) из них. У 1 пациентки с ПАФС беременность закончилась выкидышем на сроке 4–5 нед. У пациентки отмечались негативные значения классических аФЛ методом ИФА, ВА не определялся в связи с антикоагулянтной терапией. По данным ХЛА, отмечались низко-позитивные значения IgG аКЛ при высоких уровнях IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 (таблица 70). В динамике отмечалось повышение уровней аФЛ и позитивность по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI. У других 4 пациенток (3 — с АФС и 1 — с СКВ) беременность завершилась срочными родами.

У 2 пациенток (1 — с ПАФС, 1 — с верАФС) в процессе наблюдения отмечалась трансформация ПАФС/верАФС в СКВ (таблица 71). У пациентки с ПАФС отмечались высоко-позитивные уровни IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 в ИФА и в ХЛА при включении в исследование. IgM аКЛ и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 в обоих методах определения были отрицательными. Значения внекритериальных антител были высокими: IgA аКЛ составили 82,1 CU, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — 80,5 CU, IgG

анти- $\beta_2$ -ГП1DI — 358,8 СУ, IgG аФс/Пт — 300 Ед/мл, IgM аФс/Пт — 20,23 Ед/мл. В динамике уровни аФЛ критериальных и внекритериальных оставались высокими, кроме IgM аФс/Пт — значения стали негативными (6,12 Ед/мл).

**Таблица 71.** Клинические проявления у пациентов с трансформацией антифосфолипидного синдрома в системную красную волчанку

Пациент	Диагноз (1-я точка)	Проявления заболевания	Диагноз (2-я точка)	Проявления заболевания
П.	<i>ПАФС</i>	Сочетанные тромбозы, тромботическая нефропатия, сетчатое ливедо, высоко-позитивные аФЛ	СКВ+ АФС	Облитерирующий эндартериит с односторонней окклюзией более 90%), артралгии, экссудативный перикардит, позитивные а-дсДНК, гипокомплементемия, АНФ +
Е.	<i>верАФС</i>	ТП + аФЛ (тройная позитивность)	СКВ	ТП, позитивные а-дсДНК, гипокомплементемия, АНФ +

У пациентки с верАФС на момент включения в исследование отмечались классические иммунологические признаки АФС: тройная позитивность по аФЛ методом ИФА (IgG аКЛ >120,0 GPL, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 >100,0 Ед/мл, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — 26,0 Ед/мл, ВА +); таблица 69 и ТП (таблица 72). При определении методом ХЛА отмечались только низко-позитивные уровни IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 (10,2 СУ), в ИФА — IgM аФс/Пт — 24,86 Ед/мл (позитивные значения), другие аФЛ были негативные. Спустя 9 мес сохранялись только позитивные уровни IgM аФс/Пт — 23,42 Ед/мл.

**Таблица 72.** Частота внекритериальных проявлений антифосфолипидного синдрома за период наблюдения

Признаки	АФС n=44		верАФС n=3		СКВ n=15	
	1-я точка	2-я точка	1-я точка	2-я точка	1-я точка	2-я точка
ТП, n (%)	6 (14)	2 (5)	2 (67)	2 (67)	4 (27)	1 (7)
Ливедо, n (%)	11 (25)	11 (25)	1 (33)	1 (33)	3 (20)	3 (20)
IgG анти-β <sub>2</sub> -ГП1DI, n (%)	33 (75)	29 (66)	2 (67)	2 (67)	6 (40)	5 (33)
IgA аКЛ, n (%)	24 (55)	20 (45)	2 (67)	1 (33)	3 (20)	3 (20)
IgA анти-β <sub>2</sub> -ГП1, n (%)	19 (43)	18 (41)	1 (33)	1 (33)	3 (20)	3 (20)
IgG аФс/Пт, n (%)	26 (59)	19 (43)	2 (67)	2 (67)	2 (13)	1 (7)
IgM аФс/Пт, n (%)	19 (43)	11 (25)	3 (100)	2 (67)	4 (27)	3 (20)

*Примечание:* 1-я точка — на момент включения в исследование, учитывались данные анамнеза, 2-я точка — период наблюдения, диагноз верАФС был верифицирован на основании отсутствия классических клинических проявлений АФС, n — число пациентов.

Стойкая позитивность аФЛ является фактором риска развития клинических проявлений АФС, что в некоторых случаях требует назначения антикоагулянтной терапии с профилактической целью. Приводим клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение №3

Пациентка Д., возраст 33 года (1988 г. р.), наблюдается в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с 30 лет с диагнозом верАФС.

Из анамнеза известно, что в возрасте 21 года у пациентки была выявлена ложно-положительная реакция Вассермана. В 26 лет (2014 г.) наступила 1-я беременность, закончившаяся самопроизвольным выкидышем. В 30-летнем возрасте (февраль 2018 г.) впервые появились спонтанные гематомы, головокружение и слабость. При обследовании выявлена ТП до  $9 \times 10^9$ /л. Пациентка была обследована в гематологическом отделении центральной клинической больницы, где исключены онкогематологические заболевания (по данным миелограммы) и аутоиммунная ТП (антитела к тромбоцитам не обнаружены). На основании стойкого удлинения АЧТВ в коагулограмме

заподозрен АФС. Была назначена терапия дексаметазоном с хорошим эффектом, на фоне которого отмечалось повышение уровня тромбоцитов до  $180 \times 10^9/\text{л}$ . В июне 2018 г. при обследовании выявлены высокие уровни аФЛ: IgG аКЛ — 114,19 GPL, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — 84,51 Ед/мл, IgG аФс — 156,6 Ед/мл. А-дсДНК, С3 и С4 компоненты комплемента в норме. До июля 2020 г. чувствовала себя удовлетворительно, уровень тромбоцитов оставался на уровне  $90 \times 10^9/\text{л}$  без терапии. В июле 2020 г. в анализе крови снова выявлена ТП ( $25\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ ), была повторно обследована в гематологическом отделении центральной клинической больницы, онкогематологические заболевания и аутоиммунная ТП исключены, выписана с диагнозом — АФС. При обследовании а-дсДНК, ревматоидный фактор — не выявлены, АНФ — 1:320. В ноябре 2020 г. на фоне ТП —  $10 \times 10^9/\text{л}$  развилось маточное кровотечение, был назначен Дюфастон. В это же время выявлены высокие уровни IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1. В декабре 2020 г. консультирована в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». В иммунологическом анализе крови от 22.12.2020: АНФ (HEp-2) — 1/640, а-дсДНК — 23,5 МЕ/мл, анти-Ro/SS-A — 2,9 Ед/мл, анти-La/SS-B — 3,5 Ед/мл, антитела к Sm-антигену — 0,1 Ед/мл, С3 и С4 компоненты комплемента в норме. На основании данных обследования была исключена СКВ, выставлен диагноз: АФС, вероятный: 1 случай невынашивания беременности, ТП, высоко-позитивные уровни аФЛ. Рекомендован прием метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут (терапию отменила в течение месяца самостоятельно). В марте 2021 г. IgG аКЛ  $>120,0$  GPL, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1  $>100,0$  Ед/мл, АНФ (HEp-2) — 1/320, а-дсДНК — 16,6 МЕ/мл, компоненты комплемента в норме. В клиническом анализе крови — снижение тромбоцитов до  $13 \times 10^9/\text{л}$ . Учитывая ТП, была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг в/в капельно №3, в качестве патогенетической терапии 2-й линии введен Ig 10 г в/в капельно. На фоне проводимой терапии наблюдалось повышение тромбоцитов до  $95 \times 10^9/\text{л}$ . В связи с высоким риском тромбоза по профилю аФЛ был рассмотрен вопрос о назначении антикоагулянтной терапии. Пациентка категорически не была настроена на



терапию варфарином, в связи с чем к терапии был добавлен апиксабан в профилактической дозе — 2,5 мг × 2 раза в сутки. В дальнейшем доза Метипреда составила 12 мг/сут. Уровень тромбоцитов нормализовался в марте–апреле 2021 г. В настоящее время пациентка получает 6 мг Метипреда, апиксабан 5 мг/сут.

При исследовании аФЛ методом ХЛА была выявлена позитивность по всем видам аФЛ: IgG аКЛ — 1856,9 CU, IgM аКЛ — 55,1 CU, IgA аКЛ — 116,0 CU, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 — 4868,9 CU, IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 — 29,1 CU, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — 126,6 CU, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI — 1380,4 CU. Кроме того, выявлены IgG аФс/Пт — 173,56 Ед/мл. Выявление позитивности по всем видам аФЛ обуславливает необходимость приема антикоагулянтной терапии для профилактики клинических проявлений АФС, а стойкая высокая позитивность по аФЛ является основанием долговременного приема антикоагулянтов, несмотря на отсутствие достоверного диагноза АФС.

Таким образом, динамическое наблюдение за пациентами с АФС показало, что, несмотря на стандартную терапию антикоагулянтами, отмечаются рецидивы тромбоза и неблагоприятные исходы беременности. Исследование уровней классических и внекритериальных антител позволит стратифицировать пациентов с высоким риском тромбоза и акушерской патологии. Кроме того, определение внекритериальных антител показано пациентам с верАФС.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время внимание многих исследователей направлено на вопросы ранней диагностики АФС [59, 63, 119, 120, 183, 266]. АФС является примером заболевания, диагностика которого основывалась на лабораторных маркёрах, и только затем были описаны клинические проявления.

Е.N. Harris и соавторы выделили 3 временных периода в развитии АФС [109]. Первый период с 1953 по 1983 г., «период наблюдения», когда относительно нечастые клинические описания были в основном основаны на исследовании ВА. Затем последовал период «экспоненциального роста интереса» (с 1983 по 1995 г.). В этот период твердофазный радиоиммунный метод, который был разработан в 1983 г. Е.N. Harris и соавторами для определения аКЛ, был заменен ИФА [84]. Третий период — «консолидации и уточнения» (с 1995 г.) — включает в себя разработку классификационных критериев АФС в Саппоро (1999 г.) [257], которые затем были пересмотрены в Сиднее в 2006 г. [167]. Большое внимание Е.N. Harris и соавторы уделяли необходимости разработки чувствительного и, что более важно, специфического теста для диагностики АФС. Кроме того, авторы подчеркивали часто упускаемый из виду факт — критерии являются классификационными, их основной целью является правильный отбор пациентов для включения в клинические исследования, а не диагностика АФС. В клинической практике нередко пациенты, которые не удовлетворяют серологическим критериям АФС, имеют характерные клинические признаки заболевания. В таких случаях говорят о «серонегативном» АФС, существование которого в настоящее время остается спорным вопросом. М. Galli и соавторы [95] утверждают, что пересмотренные критерии способствуют «гипердиагностики» АФС, тем самым подвергая пациентов риску неадекватного лечения антикоагулянтами. Авторами было предложено внедрение строгих рекомендаций

по определению ВА, исключению из критериев аКЛ и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. Тем не менее некоторые из этих предложений являются спорными, и другие исследователи считают, что исключение из критериев аКЛ и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 может привести к «недодиагностике» АФС.

Поскольку клинические признаки АФС далеко не специфичны, для подтверждения или исключения диагноза необходим надежный лабораторный метод. В течение последних 25 лет предпринимались многочисленные попытки по стандартизации проводимых методов исследования аФЛ. Однако все еще существуют значительные проблемы, связанные с внутрилабораторными и межлабораторными вариациями [84]. Несмотря на описанную методологию определения аФЛ, каждая лаборатория использует свой собственный метод проведения исследования, калибровки и представления результатов, которые не всегда согласуются с другими лабораториями [97]. Кроме того, аФЛ, обнаруживаемые при помощи ИФА, помимо АФС, встречаются при различных инфекционных, аутоиммунных, лимфопролиферативных и онкологических заболеваниях, что делает положительный результат теста неспецифичным.

Высокая вариабельность результатов определения аФЛ в разных лабораториях, отсутствие единых стандартизованных систем требуют выявления новых методов исследования аФЛ для диагностики АФС, одним из которых является ХЛА. Однако ХЛА, несмотря на улучшение параметров сорбции антигенов, автоматизации, мультиплексном подходе также требует стандартизации.

По данным К. Оку и соавторов, исследование аФЛ методом ХЛА является более полным, так как этим методом помимо стандартных аФЛ исследуются и другие антитела: IgA аКЛ, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, а также более быстрым и менее трудоемким [177]. Было установлено, что чувствительность и специфичность IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 при определении обоими

методами (ИФА и ХЛА) схожи. Мы провели исследование IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI методом ХЛА и IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG/IgM аФс/Пт методом ИФА. Отсутствие стандартизации тестов диктовало необходимость разработки собственного диапазона нормальных значений. В связи с этим для каждого исследуемого антитела выделялись 3 уровня позитивности: в зависимости от средних значений контроля + 3SD и + 5SD, а также значения, предложенные производителем реагентов. Для каждого антитела, в зависимости от уровней позитивности, высчитывались параметры, по которым оценивалась диагностическая точность. По результатам анализа были приняты значения: для IgG аКЛ > 25,9 CU (M+5SD), для IgM аКЛ > 19,5 CU (M+3SD), для IgA аКЛ > 18,9 CU (M+5SD), для IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 > 32,0 CU (M+5SD), для IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 > 6,9 CU (M+3SD), для IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 > 20,0 CU, для IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI — > 19,0 CU, для IgG аФс/Пт > 73,6 Ед/мл (M+3SD), для IgM аФс/Пт > 18,0 Ед/мл. Полученные значения в основном не согласовывались с данными производителей реагентов, особенно значения IgG аКЛ/анти- $\beta_2$ -ГП1 (выше значений, предложенных производителем реагентов) и IgM аКЛ/анти- $\beta_2$ -ГП1 (ниже значений, предлагаемых производителем реагентов). Большинство проводимых исследований основываются на уровнях позитивности, предложенных производителями реагентов, несмотря на различия в популяциях пациентов.

По литературным данным, определение аФЛ методом ХЛА не уступает ИФА, а по другим — и превосходит ИФА [52, 70, 72, 189, 267]. По результатам нашей работы, позитивные значения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 достоверно чаще встречались при исследовании ХЛА ( $p < 0,05$ ). А. Carozzi и соавторы [52] выявили, что у 30,13% пациентов с отрицательным ВА и анти- $\beta_2$ -ГП1, но положительными аКЛ по данным ИФА, значения анти- $\beta_2$ -ГП1 были положительные в ХЛА. Кроме того, у 20% пациентов с положительным ВА, но с

устойчиво отрицательными значениями аКЛ и анти- $\beta_2$ -ГП1 в ИФА наблюдалась позитивность по данным ХЛА. Полученные нами результаты по сопоставлению обоих методов согласуются с данными, свидетельствующими, что ХЛА является более чувствительным в исследовании аФЛ. Показатель Каппа Коэна соответствовал хорошей степени согласованности результатов наших исследований.

При оценке сопоставимости ИФА и ХЛА выявлено большое количество расхождений по позитивным значениям. Так, в 16% случаев отмечалось расхождение в уровнях IgG аКЛ и IgM аКЛ по данным обоих методов определения (n=30 и n=31 соответственно), в 18% — в IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 (n=34), в 15% — в IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 (n=28). В большей степени эти расхождения были связаны с более частым выявлением аФЛ в ХЛА при их отрицательных уровнях в ИФА, что свидетельствует о более частом выявлении аФЛ методом ХЛА. Однако небольшое количество пациентов были с позитивными значениями аФЛ в ИФА, но негативными в ХЛА: 5 — с IgG аКЛ, 4 с — IgM аКЛ, 6 — с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, 2 — с IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. Возможно, позитивность аФЛ по данным ИФА обусловлена наличием низкоаффинных аФЛ, не обладающих патогенным потенциалом. Известно, что для проявления патогенных свойств аФЛ необходим аКЛ-кофактор, который в большинстве случаев идентифицируется как  $\beta_2$ -ГП1 [14]. Непатогенные аФЛ циркулируют в крови и не связывают  $\beta_2$ -ГП1 и/или другие кофакторы [155, 178, 182, 258].

Патогенные аФЛ обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции гемостаза, а их нарушение приводит к гиперкоагуляции. Только синтез аФЛ у человека не может спровоцировать клинически значимые нарушения гемостаза, приводящие к развитию АФС. Это послужило основанием для гипотезы двойного удара (англ. two-hit hypothesis), согласно которой аФЛ (первый удар) создают условия для гиперкоагуляции, а

формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами (второй удар), усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ. Действительно, имеются данные о том, что частота тромбозов у пациентов с позитивностью аФЛ возрастает при наличии других факторов риска гиперкоагуляции, например, беременности, курения, хирургических операциях и, особенно, при сочетании с врожденными тромбофилиями [7, 12, 15, 16, 20]. Несмотря на более высокий риск тромбоза и акушерской патологии у пациенток с аФЛ, никогда не развиваются клинические проявления. Это указывает на правомочность «гипотезы двойного удара», т.е. генерация аФЛ необходима, но не достаточна для развития клинических проявлений. Второй «удар» четко не очерчен, но предполагается, что воспаление, инфекция или другие протромботические триггеры способствуют развитию этих проявлений [79].

Как уже указывалось,  $\beta_2$ -ГП1 является основным кофактором аФЛ и играет решающую роль в патофизиологии АФС [46]. В нормальных условиях  $\beta_2$ -ГП1 функционирует как белок, контролирующей активацию комплемента, и как естественный антикоагулянт [48]. Вместе с тем не у всех пациентов, позитивных по анти- $\beta_2$ -ГП1, развиваются клинические проявления АФС. Во многом это зависит от наличия антител к доменам IV/V  $\beta_2$ -ГП1, которые, по данным ряда соавторов, не связаны с клиническими проявлениями АФС [96, 122]. Несмотря на повышенный интерес к анти- $\beta_2$ -ГП1DI, количество проводимых исследований ограничено, и ценность определения анти- $\beta_2$ -ГП1DI требует подтверждения у пациентов с различным этническим/географическим происхождением [268].

Особый интерес представляет прогностическое значение анти- $\beta_2$ -ГП1DI в отношении развития тромбозов и акушерской патологии. В исследовании С. Agostinis и соавторов на мышинных моделях [23] было показано, что одноцепочечный вариабельный фрагмент scFv, направленный против анти- $\beta_2$ -ГП1DI, вызывает тромбоз и потерю плода у крыс/мышей. С. Pericleous и соавторы

[190] подтвердили на мышинных моделях, что фракция, богатая IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1, вызывала формирование значительно более крупных тромбов у мышей, по сравнению с фракцией, бедной по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1. Т. Colasanti и соавторы [62] была выдвинута гипотеза о том, что патогенный потенциал IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 может быть обусловлен их способностью активировать толл-подобные рецепторы (TLR4-NF- $\kappa$ B), поскольку  $\beta_2$ -ГП1D1 имеет высокую степень гомологии с внеклеточным эпитопом человеческого TLR4.

В настоящее время а анти- $\beta_2$ -ГП1D1 определяют 2 методами: ИФА и ХЛА. ХЛА по результатам исследований показал хорошее соответствие с ИФА. В нескольких работах [169, 267] было отмечено, что ХЛА является чувствительным методом определения анти- $\beta_2$ -ГП1D1. В нашей работе метод ХЛА был использован для определения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1. IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 выявлялись у 71% пациентов как с ПАФС, так и с ВАФС. В 50% случаев IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 регистрировались у пациентов с верАФС и в 26% случаев — с СКВ. Встречаемость IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 была достоверно чаще у пациентов с АФС, как при ПАФС, так и на фоне СКВ. По данным других исследователей, частота позитивных уровней IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 равнялась около 50%. Так, R. Mondejar и соавторы [169] выявили IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 у 31% пациентов с ПАФС и у 46% — с ВАФС. Схожий процент позитивных значений был установлен и в исследовании S. Zhang и соавторов [267] — у 48,6% пациентов с ПАФС и у 45,1% с ВАФС. Результаты метаанализа, проведенного V. Rodriguez-Garcia и соавторами [206], показали наличие IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 у пациентов с АФС в 44,0% случаев (241/548). Т. Liu и соавторы [141] отметили более высокую выявляемость IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 у пациентов с ПАФС (69%) и с ВАФС (56%). Авторами была показана связь IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с тромбозами — позитивность по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 в 9,68 раза увеличивала риски артериальных тромбозов, в 5,98 — венозных, в 7,22 — инсультов.

Подобные результаты отмечены и в нашем исследовании. Так, выявлена взаимосвязь IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с тромбозами ( $\chi^2=9,69$ ;  $p=0,001$ ), при этом риск развития тромбозов у пациентов с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 был в 2,63 раза выше по сравнению с пациентами без IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1. Повышенные уровни IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 достоверно чаще отмечались у пациентов с артериальными тромбозами ( $\chi^2=8,84$ ;  $p=0,002$ ), развитие которых у пациентов было сопряжено с более неблагоприятным течением заболевания. При позитивных IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 риск развития ОНМК в 2,32 раза был выше по сравнению с отрицательными значениями этих антител ( $\chi^2=5,26$ ;  $p=0,02$ ).

Связь IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с тромботическими событиями подчеркнули M. Radin и соавторы [200] в систематическом обзоре, где в 4 из 5 исследований была обнаружена статистически значимая ассоциация между позитивными уровнями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 и тромбозами. В анализе логистической регрессии в работе M. Tonello и соавторов [234] IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 был независимым фактором риска тромбоза.

Данные о связи IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с акушерской патологией противоречивы. Так, в работе S. Zhang и соавторов [268], включавшей 229 пациентов (35 — с ПАФС, 51 — с ВАФС, 30 — с тромбозами, не связанными с АФС, 32 — с патологией беременности, не связанной с АФС, 42 — с СКВ и 39 — группа контроля), не обнаружили влияния IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 на развитие акушерской патологии.

Среди обследованных нами пациенток имелась тенденция к более частой акушерской патологии у женщин с позитивными значениями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 (32 из 37) по сравнению с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1-негативными (у 21 из 32;  $\chi^2=4,19$ ;  $p=0,04$ ; с поправкой по Йейтсу:  $\chi^2=3,1$ ;  $p=0,07$ ). Мы выявили высокую специфичность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 в отношении акушерской патологии — 92%. Подобные результаты отмечены T. Liu и соавторами [141], которые также



выявили связь IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с акушерской патологией, а именно с патологией на поздних сроках гестации. Авторами было предположено, что связь IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с акушерской патологией на поздних сроках гестации отражает различные патогенетические механизмы потери беременности на ранних и поздних сроках гестации. В механизме патогенеза ранних выкидышей более значимую роль, помимо тромбоза, играют активация комплемента, децидуальное воспаление, подавление пролиферации и инвазии трофобласта [249]. В патогенезе же поздней акушерской патологии ведущая роль принадлежит тромбозу сосудов фето-плацентарного кровотока. С.В. Chighizola и соавторы [55] в ретроспективном исследовании проанализировали данные 135 женщин с акушерской патологией со стойко позитивными средними или высокими уровнями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1, без сопутствующих системных аутоиммунных заболеваний и как минимум 1 беременностью в анамнезе. Бессимптомное носительство IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 отмечалось у 27, с акушерским АФС — у 53, с тромботическим АФС — у 20 и с тромботическими и акушерскими осложнениями АФС — у 35 женщин. Авторами было подчеркнуто, что позитивность по IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 была предиктором преэклампсии (ОШ — 2,4, [1,2–5,0],  $p=0,017$ ) [55]. Высокая ассоциация акушерской патологии была подтверждена и по результатам нашего исследования — вероятность развития эклампсии/преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности у пациенток с позитивными IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 был в 3,75 раза выше по сравнению с пациентами без IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1. Выявленная нами высокая ассоциация IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с акушерской патологией на поздних сроках гестации ( $\chi^2=4,62$ ;  $p=0,03$ ), а также по данным других работ [55, 141] свидетельствует о необходимости динамического исследования этих антител у беременных во 2-й половине гестации для своевременной профилактики возможных осложнений.

Вопрос о специфичности и чувствительности IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 для диагностики АФС остается открытым. Так, Т. Liu и соавторы [140] показали, что IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 являются перспективным биомаркером с высокой специфичностью (97,12%) и умеренной чувствительностью (64,32%) для диагностики АФС. Чувствительность и специфичность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 для диагностики АФС, по нашим данным, составили 71 и 89% соответственно. При оценке клинических проявлений АФС специфичность и чувствительность для тромбозов составила 83 и 63%, для акушерской патологии — 92 и 58% соответственно. Кроме того, обращает внимание, что чувствительность IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 была более чем в 2 раза выше по сравнению с IgM аКЛ и более чем в 3 раза по сравнению с IgM анти- $\beta_2$ -ГП1. Специфичность для IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1, IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 была приблизительно одинаковой.

Значимость определения IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 подтверждается и по данным ROC-кривых (AUC=0,838). Отмечается высокая ассоциация IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с классическими аФЛ, а также высокая корреляция IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с IgG аКЛ и IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 (R=0,83 и 0,82 соответственно,  $p<0,05$ ). Высокая корреляция IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1 (R=0,87;  $p<0,0001$ ) была также выявлена в работе Т. Iwaniec и соавторов [123].

В целом, результаты нашего исследования свидетельствуют о потенциальной роли антител IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1 в выявлении пациентов с АФС с высоким риском тромбоза (в частности артериального) и акушерской патологии (на поздних сроках гестации) и могут служить перспективным биомаркером в клиническом и терапевтическом процессе принятия решений. Однако в вопросах диагностики АФС IgG анти- $\beta_2$ -ГП1D1, по нашим данным, не улучшают диагностическую точность заболевания, так как были выявлены только в 2% случаев пациентов с отрицательными классическими аФЛ и не были связаны с клиническими проявлениями АФС.

Среди некритериальных аФЛ не менее интересными для изучения представляются IgA аФЛ, диагностическая ценность которых на сегодняшний день подвергается большим дискуссиям, по сравнению с IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI.

В нашем исследовании частота позитивных уровней IgA аКЛ составила: 49% у пациентов с ПАФС, 42% — у пациентов с верАФС, 59% — с СКВ+АФС и 14% — с СКВ. IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 встречались в 41% случаев у пациентов с ПАФС, в 33% — с верАФС, в 47% — с СКВ+АФС и в 14% — с СКВ. Кроме того, в 2% и в 1% случаев IgA аФЛ встречались в контрольной группе (n=100). Несколько больший процент встречаемости был выявлен в общей популяции в исследовании С. Ну и соавторов [116]. Авторами было обнаружено, что распространенность IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в общей популяции составила 2,48 и 2,13% соответственно. Согласно другим исследованиям, распространенность IgA аКЛ колеблется от 1,6 до 10% [24, 101, 125, 181], а IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — от 3 до 20,8% [115, 125, 181, 248]. Среди пациентов с АФС частота встречаемости IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 была выше, по сравнению с исследованием С. Ну и соавторов [116] — по данным авторов, среди пациентов с ПАФС IgA аКЛ выявлялся у 11,76% пациентов, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — у 10,46%, среди пациентов с вАФС — 25,42 и 20,34% соответственно. Эти результаты более чем в 2 раза были ниже наших данных: в 42 и 41% IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 у пациентов с ПАФС и в 59 и 47% у пациентов с вАФС. Частота IgA аФЛ в нашем исследовании также была выше, по сравнению с работами О. Unlu и соавторов [244], М. Frodlund и соавторов [90] и М.Л. Bertolaccini и соавторов [40]. Напротив, в исследовании и А. Vlagea и соавторов [252] IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 встречались в 76,2% случаев у пациентов с СКВ. Вероятнее всего, такой разброс данных связан с различиями в популяциях пациентов и используемыми методами определения IgA аФЛ.

Помимо более частого выявления аФЛ у пациентов нашей когорты, по результатам проведенной работы выявлена взаимосвязь IgA аФЛ с тромбозами —

риск развития тромбозов при позитивных значениях IgA аКЛ был в 2,04 раза выше, а при позитивных IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — в 2 раза. Связь IgA аФЛ с тромботическими событиями также была подтверждена в работе у А. Tsutsumi и соавторов [240]. При расчете ОШ Y.M. Shen и соавторы [226] показали, что риск развития тромбозов у пациентов с положительными IgA аФЛ в 1,77 раза выше по сравнению с больными без IgA аФЛ.

При оценке тромбозов по локализации нами была выявлена достоверная связь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с артериальными тромбозами ( $\chi^2=4,67$ ;  $p=0,03$ ). Вероятность артериальных тромбозов у пациентов с IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 была 2 раза выше по сравнению с пациентами без этих антител. В отличие от наших результатов, G. Lakos и соавторы [134] и S.S. Lee и соавторы [138] отметили связь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 позитивности с венозными тромбозами. Напротив, исследование R. Ruiz-Garcia и соавторов [210] согласуется с результатами нашего исследования, в котором мы показали достоверное преобладание у пациентов с IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 артериальных тромбозов. Это согласуется с данными T. Mehrani и соавторов [156], которые выявили связь IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 с ОНМК.

Помимо тромбозов, спорным остается влияние IgA аФЛ на течение беременности. Предполагается, что IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в большей степени связаны с акушерской патологией, чем с IgA аКЛ [137]. Такой вывод R.M. Lee и соавторами был сделан на основании наличия более слабой корреляции между IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgA аКЛ, по сравнению с IgG и IgM изотипами. А. Tsutsumi и соавторы [240] выявили достоверную, но низкую корреляционную зависимость между IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgA аКЛ — 0,338. Результаты нашей работы противоречат этим данным — отмечается высокая корреляционная связь между IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и IgA аКЛ ( $R=0,95$ ,  $p>0,0001$ ). Также нами не выявлена связь IgA аФЛ с патологией беременности. Возможно, отсутствие взаимосвязи IgA аФЛ с акушерской патологией в нашей работе обусловлено небольшим размером выборки, а также

ретроспективным анализом, а не данными, полученными во время беременности. Стоит также отметить, что нами выявлена высокая специфичность IgA аФЛ в отношении акушерской патологии: 93% как для IgA аКЛ, так и для IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Чувствительность этих антител была низкой и составила 32 и 29% соответственно. При построении ROC-кривых в зависимости от акушерской патологии AUC для IgA аКЛ была равна 0,806 ( $p=0,0001$ ), для IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — 0,743 ( $p=0,0003$ ). Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения взаимосвязи IgA аФЛ с акушерской патологией на большей выборке.

В связи с тем, что IgA аФЛ являются преимущественно секреторными Ig, R.M. Lee и соавторы [137] предположили, что исследование IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 в слизистой оболочке шейки матки и матке может оказаться полезным методом обследования у пациенток с повторными выкидышами и ВУГП.

Отдельное внимание заслуживает вопрос о значимости изолированной позитивности IgA аФЛ. По результатам работы С. Ну и соавторов [116], IgA аФЛ обычно сочетаются с IgG/IgM аФЛ, при этом изолированная позитивность встречается редко у пациентов с позитивными аФЛ (0,29%). Проведенное нами исследование согласуется с данными авторов об изолированной позитивности IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — среди обследованных 187 пациентов изолированной позитивности по этим антителам выявлено не было. В ряде исследований [90, 252, 265] показана изолированная позитивность IgA аФЛ, которая колебалась от 1 до 76,2%, однако она не была связана с клиническими проявлениями АФС.

При сопоставлении IgM аКЛ и IgM анти- $\beta_2$ -ГП1 с IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 нами было отмечено, что чувствительность и специфичность IgA аФЛ была выше чувствительности и специфичности IgM аФЛ. Другие данные были получены в исследовании С. Pericleous и соавторов [189]. Авторы выявили большую чувствительность IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, но меньшую

специфичность по сравнению с изотипом IgM. В исследовании В. Yang и соавторов [265] авторы отметили, что IgA аКЛ и IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 имеют низкую диагностическую ценность для АФС — AUC составила 0,586 и 0,664 соответственно. Такие же данные были получены С. Ну и соавторами [116] — AUC равнялась 0,670 для IgA аКЛ и 0,654 для IgA анти- $\beta_2$ -ГП1. Полученные нами данные значительно отличались от описанных результатов. Так, AUC для IgA аКЛ составила 0,851 ( $p < 0,0001$ ), для IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 — 0,813 ( $p < 0,0001$ ). Аналогичные результаты были выявлены Т. Liu и соавторами [140] — AUC для диагностики АФС достигала 0,814 (для IgA аКЛ) и 0,778 (для IgA анти- $\beta_2$ -ГП1), что было значительно выше, чем у IgM аФЛ.

Таким образом, по результатам нашей работы, тестирование IgA аФЛ может быть полезным в определении прогноза тромбообразования. Однако, несмотря на более высокую чувствительность и специфичность IgA аФЛ, а также более высокую частоту встречаемости IgA аФЛ по сравнению с IgM аФЛ, определение IgA аФЛ не является полезным скрининговым методом в диагностике АФС ввиду их обнаружения наряду с другими изотипами (т. е. IgG и/или IgM). Такого же мнения придерживаются и многие другие исследователи [54, 78, 113, 140, 149, 157, 211, 224, 236, 252].

В этом исследовании мы также сосредоточились на изучении клинического значения аФс/Пт. Ранее обсуждался вопрос о возможности взаимозаменяемости ВА и аФс/Пт. Удлинение АЧТВ в тесте определения ВА, связь его с гипопротромбинемией и в этом случае со склонностью к кровотечениям предполагают роль аПТ при АФС [31]. Впоследствии было показано, что активность ВА частично зависит от протромбина [179]. В 1990 г. был разработан тест ИФА для выявления и измерения аПТ. Было признано, что аПТ, связанные с активностью ВА или клиническими проявлениями АФС, могут быть обнаружены,

только когда ПТ был иммобилизован на облученных пластинах или в комплексе с анионными ФЛ, такими как Фс [36].

Эксперименты по изучению абсорбционных свойств показали, что аПТ и аФс/Пт по-разному связываются с антигенами. N. Vardin и соавторы [33] использовали несколько концентраций мочевины для оценки авидности и пришли к выводу, что аПТ и аФс/Пт распознают разные эпитопы, но не различаются по авидности. Напротив, P. Žigon и соавторы выявили, что аПТ продемонстрировали диагностическую специфичность, аналогичную аФс/Пт, для АФС у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, но сниженную чувствительность [272]. Эти авторы пришли к выводу, что разница в чувствительности была обусловлена тем, что аФс/Пт с низкой авидностью не обнаруживались в ИФА вместе с аПТ, подтверждая представление о том, что различные типы антител различаются по авидности [272].

Многочисленные исследования показали тесную связь между наличием ВА и аФс/Пт у пациентов с АФС, при этом аФс/Пт действует как потенциальный суррогатный фактор, подтверждающий ВА позитивность, но не зависит от наличия ВА [227]. В метаанализе было подтверждено, что ВА связан с более высоким риском тромботических осложнений по сравнению с аКЛ и анти- $\beta_2$ -ГП1 [209]. В этом смысле аФс/Пт сильно коррелирует с тромбоэмболическими осложнениями [205, 216].

В нашем исследовании (n=190) частота встречаемости IgG аФс/Пт составила 44%. Положительные значения IgM аФс/Пт выявлялись значительно реже — в 29% случаев, а сочетание IgG аФс/Пт и IgM аФс/Пт отмечалось у 19% пациентов. Медиана уровней IgG аФс/Пт была достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой (рисунок 22), а значения IgM аФс/Пт в группах пациентов были сопоставимы. В группах пациентов с АФС (СКВ+АФС, ПАФС, верАФС) положительные уровни IgG

аФс/Пт и IgM аФс/Пт отмечались достоверно чаще по сравнению с группой сравнения и контрольной группой.

Частота тромботических осложнений была достоверно выше у пациентов с IgG аФс/Пт по сравнению с теми, у кого они были отрицательными ( $\chi^2=18,38$ ;  $p<0,0001$ ). Так, риск развития тромбозов у пациентов с положительными значениями IgG аФс/Пт был в 4 раза выше, по сравнению с пациентами с отрицательными IgG аФс/Пт. Такое же повышение шансов тромбообразования у пациентов с IgG аФс/Пт было выявлено и в работе Т. Atsumi и соавторов [30] — в 3,6 раза. При этом артериальные, но не венозные тромбозы, статистически значимо ассоциировались с IgG аФс/Пт ( $\chi^2=13,00$ ;  $p=0,0003$ ). Вероятность артериальных тромбозов при позитивных IgG аФс/Пт была в 3,22 раза выше по сравнению с пациентами без этих антител. В исследовании J. Nojima и соавторов [173] также была отмечена связь аФс/Пт с артериальными тромбозами.

Другие данные были получены в исследовании F. Pregolato и соавторов [198]. При ретроспективном исследовании 80 пациентов с АФС, 45 пациентов с аутоиммунными заболеваниями и 14 пациентов с инфекционными заболеваниями, 20 бессимптомных носителей аФЛ и 100 здоровых доноров авторами была выявлена связь IgG аФс/Пт с венозными тромбозами, но не с артериальными. Связь с венозными тромбозами также была выявлена в исследовании A. Vlaga и соавторов [251].

Результаты исследований по связи аФс/Пт с акушерской патологией противоречивы. Гистологические данные показывают, что аФс/Пт могут способствовать потере плода из-за тромбоза сосудов микроциркуляторного русла в плаценте [43]. Фс находится на поверхности трофобластов во время плацентарной и эмбриональной дифференцировки, связывание аФс/Пт с трофобластами может приводить к активации комплемента, индуцируя патологию беременности [43]. Экспрессия Фс в плаценте также связана с повышенным



апоптозом гигантских клеток, что может способствовать плацентарной недостаточности, ведущей к потере плода [150]. Эти данные подтверждают патогенное свойство аФс/Пт [160, 162]. Вместе с тем в нашем исследовании не выявлена связь акушерской патологии с IgG/IgM аФс/Пт. Не выявлена связь и в работе F. Pregnolato и соавторов [198]. Однако нами выявлена высокая специфичность в отношении акушерской патологии — 93% и для IgG аФс/Пт, и для IgM аФс/Пт. Кроме того, при оценке ROC-кривых AUC составила 0,816 и 0,712 соответственно. В исследовании P. Zigon [271] на основании исследования 211 пациенток с акушерской патологией и 87 здоровых женщин была выявлена значительная связь аФс/Пт с невынашиванием беременности (рецидивирующие аборт) и преждевременными родами независимо от других аФЛ. Эти данные не согласуются с полученными нами результатами, но подтверждаются исследованием M.L. Bertolaccini и соавторов [37]. Авторы обследовали 165 пациентов с СКВ, 55 — с СКВ+АФС и 37 — с ПАФС и по результатам многомерного логистического регрессионного анализа установили, что акушерская патология связана с положительными значениями аФс/Пт.

По нашим данным, изолированная позитивность IgG аФс/Пт и IgM аФс/Пт выявлялась в 6 и 5% соответственно и показала свою значимость в развитии клинических проявлений АФС: акушерская патология отмечалась у всех пациенток, имевших беременность на фоне заболевания (n=2), а тромбозы отмечались в 25% случаев при позитивных IgG аФс/Пт и 60% при позитивных значениях IgM аФс/Пт. Эти данные подтверждают необходимость определения аФс/Пт в диагностике АФС.

На сегодняшний день аФс/Пт не фигурируют в лабораторных критериях АФС, однако недавно было внесено предложение об их включении в подсчет GAPSS [220] и APL-S [180]. Кроме того, в исследовании 23 различных комбинаций аФЛ в когорте пациентов с СКВ было продемонстрировано, что

наилучшая диагностическая точность и самый высокий риск тромбозов и потери беременности соответствовали комбинации ВА, анти- $\beta_2$ -ГП1 I и аФс/Пт вместо классических лабораторных критериев [217]. Не было отмечено наличие ложноположительных аФс/Пт у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию [81]. В связи с этим аФс/Пт могут стать показателем, заменяющим ВА у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию [222] в будущем, а также повысить стратификацию пациентов с АФС в отношении риска развития осложнений.

В работе Т. Atsumi и соавторов [29] была проведена оценка чувствительности и специфичности аФс/Пт для диагностики АФС в популяции пациентов с различными аутоиммунными расстройствами. Авторы поставили вопрос, можно ли использовать аФс/Пт в качестве диагностического теста у пациентов с подозрением на АФС. Исследуемая популяция включала 219 пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе 82 пациента с АФС и 137 без АФС (55 — с СКВ, 32 — с РА, 10 — болезнью Шегрена, 8 — с системной склеродермией, 5 — с болезнью Бехчета и 27 — с другими РЗ). Чувствительность аФс/Пт для АФС составила 57% и специфичность 92%. В нашем исследовании чувствительность IgG аФс/Пт для достоверного АФС составила 59%, специфичность — 92%, IgM аФс/Пт имели меньшую чувствительность — 35% и схожую специфичность — 91%.

Р. Zhu и соавторы оценили распространенность аФс/Пт в популяции пациентов с АФС путем метаанализа. Авторами была проанализирована 21 статья, в которой обсуждалась распространенность аФс/Пт у 1853 пациентов с АФС (таблица 73) [270]. Было предположено, что аФс/Пт могут быть 4-м лабораторным маркером для диагностики АФС. Наши данные подтверждают высокую частоту встречаемости аФс/Пт у пациентов с АФС. У 114 пациентов,

которым определяли аФС/Пт, был АФС. Из них у 60% выявлялись IgG аФС/Пт, у 35% — IgM аФС/Пт и у 71% — IgG и/или IgM аФС/Пт (таблица 73).

**Таблица 73.** Частота встречаемости антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин у пациентов с антифосфолипидным синдромом (данные метаанализа R. Zhu и соавторов [270] и собственные данные)

Автор	IgG аФС/Пт (n, %)	IgM аФС/Пт (n, %)	IgG и/или IgM аФС/Пт (n, %)
N. Bardin	-	-	33 (55,0%)
M.G. Cattini	11 (78,5%)	11 (78,5%)	14 (100,0%)
Núñez-Álvarez	47 (79,7%)	48 (81,4%)	-
V. Pengo	8 (32,0%)	21 (84,0%)	25 (100,0%)
F. Pregnolato	-	-	67 (87,0%)
A. Valagea	-	-	92 (76,7%)
M. Zabczyk	48 (76,2%)	34 (54,0%)	-
S. Zhang	-	-	118 (71,5%)
L. Zhu	34 (73,9%)	35 (76,1%)	43 (93,5%)
<b>Собственные данные</b>	<b>68 (59,6%)</b>	<b>40 (35,0%)</b>	<b>81 (71,0%)</b>

Результаты нашего исследования также подтверждают, что аФС/Пт должны использоваться не только в исследовательских целях, но и в качестве кандидата одного из лабораторных классификационных критериев АФС.

Помимо изучения влияния внекритериальных аФЛ на основные клинические проявления АФС, нами была проведена оценка взаимосвязи ТП с внекритериальными аФЛ. Была выявлена достоверная связь между IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и ТП за весь период заболевания и не отмечена связь между ТП и IgA аКЛ/IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI/IgG/IgM аФС/Пт. Наши данные не согласуются с данными некоторых авторов. В частности С. Тајима и соавторы при исследовании 54 пациентов по результатам многомерного линейного регрессионного анализа выявили, что IgA аКЛ были независимым фактором, связанным с развитием ТП [229]. Авторами не проводилась оценка взаимосвязи IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и ТП. М. Samarkos и соавторы также отметили ассоциацию между IgA аКЛ и ТП и не

выявили взаимосвязи между IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 и ТП [211]. Результаты исследований авторов были подтверждены и рядом других работ [65, 126, 145]. Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными G. Lakos и соавторами, — при анализе клинико-лабораторных данных 70 пациентов (3 — с ПАФС, 30 — с СКВ+АФС и 37 — с СКВ без АФС) была выявлена связь между ТП в анамнезе и наличием IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 [134]. Стоит отметить, что в нашей выборке пациентов ТП регистрировалась редко (в 6% случаев на момент включения в исследование и в 24% случаев за весь период заболевания). Не исключается влияние проводимой терапии, в частности терапия глюкокортикоидами, на частоту ТП и уровнями тромбоцитов в крови у обследованных нами пациентов. Для оценки влияния внекритериальных аФЛ на ТП необходимы дальнейшие исследования с расширением выборки пациентов и набором в исследование пациентов без терапии глюкокортикоидами.

В настоящее время данные большинства исследований основаны на данных ретроспективного анализа. Однако для определения роли аФЛ в клинической картине АФС необходимо проведение проспективных исследований. Недостатком проспективных исследований является снижение числа участников за период наблюдения. Так, в наше исследование изначально было включено 192 пациента, а в динамике были оценены только 62 пациента. Кроме того, наличие инфекционного процесса может повлиять на результаты работы, в частности, определения аФЛ. В условиях пандемии COVID-19, вызванной распространением вируса SARS-CoV-2, не исключено влияние новой коронавирусной инфекции на выработку аФЛ. В начале пандемии были описаны случаи, указывающие на связь между COVID-19 и процессами гиперкоагуляции. Впоследствии была выявлена высокая распространенность тромбозов среди пациентов с COVID-19. По этой причине многие исследования пытались объяснить патогенетические механизмы тромбозов, одним из которых было появление аФЛ [45, 73, 85, 110, 261]. До настоящего времени влияние аФЛ на течение COVID-19 остается спорным вопросом, также связь аФЛ с тромбозами у пациентов с новой коронавирусной

инфекцией остается предметом дискуссий [132]. Несмотря на то, что мы не анализировали частоту новой коронавирусной инфекции у наших пациентов, возможно, позитивность по внекритериальным аФЛ могла быть связана с перенесенной инфекцией, хотя в момент забора крови у пациентов признаков инфекции не было.

В проспективном наблюдении за 62 пациентами нами было отмечено, что тромбоз развился у 3 (5%) из 62 пациентов (у 1 пациентки с СКВ и АФС, у 1 — с ПАФС и у 1 — с верАФС), а акушерская патология — у 1 из 5 женщин, имевших беременность за период наблюдения. Стоит отметить, что помимо возможного влияния аФЛ на рецидивы симптомов АФС, у пациентов были отмечены и другие причины, предрасполагающие к развитию клинических проявлений АФС. Так, у пациентки с СКВ+АФС, помимо тенденции к повышению уровней аФЛ (в частности IgG аКЛ, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI) в динамике, причиной тромбообразования могло быть снижение дозы низкомолекулярных гепаринов. Было отмечено, что позитивные значения аФЛ у пациентки определялись методом ХЛА, в ИФА значения аФЛ были негативными.

У пациента с ПАФС, со стойкой позитивностью классических аФЛ и наличием позитивных значений всех исследуемых внекритериальных аФЛ, развился тромбоз верхнего полюса почки на фоне терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК). Двойная позитивность по классическим аФЛ (ВА не исследовался в связи с антикоагулянтной терапией) и позитивность по всем внекритериальным аФЛ обуславливает высокий риск рецидива тромбоза, особенно артериального, что при неадекватной антикоагулянтной терапии может привести к тромбообразованию. Наличие профиля аФЛ высокого риска диктует необходимость в приеме антагонистов витамина К (варфарин).

У пациента с диагнозом верАФС отмечалась стойкая позитивность как классических, так и исследуемых внекритериальных аФЛ. Пациенту была проведена МРТ головного мозга с целью исключения микроангиоэнцефалопатии.

По результатам МРТ-исследования (с контрастом) был диагностирован тромбоз правого поперечного синуса. Пациент принимал варфарин в связи с высоким риском тромбообразования по профилю аФЛ, однако МНО не контролировал. Воздействие высоко-позитивных уровней аФЛ при недостаточной эффективности антикоагулянтной терапии способствовало развитию тромбоза у данного пациента.

У пациентки с акушерской патологией беременность наступила на фоне приема ПОАК. Несмотря на низко-позитивные значения исследуемых классических и внекритериальных аФЛ, исключить влияние аФЛ на невынашивание беременности невозможно. У пациентки отмечалось удлинение АЧТВ, что было обусловлено как влиянием антикоагулянтной терапии, так и возможной позитивностью ВА.

Период наблюдения за нашими пациентами был невелик — в среднем  $11,5 \pm 4,5$  мес. С. Tortosa и соавторы опубликовали результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 без клинических проявлений АФС. Согласно полученным результатам изолированная позитивность по IgA анти- $\beta_2$ -ГП1 являлась независимым фактором риска развития клинических проявлений АФС, главным образом артериальных тромбозов [235].

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно заключить, что пациенты с положительными аФЛ нуждаются в длительном динамическом наблюдении с целью оценки профиля аФЛ и определения факторов риска рецидива клинических проявлений АФС.

Цель всех проводимых исследований аФЛ направлена на улучшение диагностики АФС и своевременной профилактики сосудистых осложнений, связанных с действием аФЛ. Проведенная нами работа демонстрирует тесную взаимосвязь аФЛ и основных клинических проявлений АФС. На основании полученных результатов проводимых исследований и собственных данных нами предлагается алгоритм диагностики АФС (рисунок 27).



**Рисунок 27.** Алгоритм диагностики антифосфолипидного синдрома

АФС остается причиной значительной заболеваемости и смертности среди пациентов с РЗ. Рецидивирующие тромбозы возникают даже на фоне приема варфарина. Выявление пациентов с наибольшим риском, стратификация пациентов по профилю аФЛ может привести к снижению частоты клинических проявлений АФС. Определение роли внекритериальных аФЛ в дальнейшем поможет улучшить возможности по стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска рецидива или развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ.

## ВЫВОДЫ

1. Диагностическая значимость IgG антител к кардиолипину, IgG антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин в верификации антифосфолипидного синдрома при исследовании хемилюминесцентным анализом была выше значений, указанных производителями реагентов, а IgM/IgA антител к кардиолипину, IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 — ниже; уровни IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1, IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин соответствовали позитивным значениям, заявленными производителями реагентов.

2. Позитивные уровни IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 выявлялись достоверно чаще при исследовании хемилюминесцентным анализом по сравнению с иммуноферментным ( $\chi^2=5,11$ ,  $p=0,02/\chi^2=7,74$ ,  $p=0,005$  и  $\chi^2=5,21$ ;  $p=0,02/\chi^2=7,91$ ,  $p=0,004$  соответственно). Показатель Каппа Коэна соответствовал хорошей степени согласованности результатов наших исследований.

3. Частота встречаемости и медиана уровней IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 была выше у пациентов с антифосфолипидным синдромом (первичным и вторичным) по сравнению с пациентами с системной красной волчанкой, с группой сравнения и контроля ( $p<0,05$ ); IgG антитела к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 ассоциировались с достоверным антифосфолипидным синдромом и его клиническими проявлениям (тромбозами и акушерской патологией;  $\chi^2=30,45$ ,  $p<0,0001$ ;  $\chi^2=9,69$ ,  $p=0,001$ ;  $\chi^2=4,19$ ,  $p=0,04$  (с поправкой по Йейтсу по акушерской патологии:  $\chi^2=3,1$ ,  $p=0,07$ ) соответственно); изолированная позитивность IgG антител к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1 выявлялась редко (в 2% случаев) и не ассоциировалась с проявлениями антифосфолипидного синдрома.



4. Специфичность IgA антител к кардиолипину и IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 для антифосфолипидного синдрома составила 95 и 93% соответственно, чувствительность — 54 и 44% соответственно, изолированной позитивности IgA антифосфолипидных антител не отмечалось. Выявлена достоверная взаимосвязь между тромбоцитопенией и IgA антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 ( $\chi^2=3,9$ ,  $p=0,048$ ).

5. Медиана уровней IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин была достоверно выше у пациентов с антифосфолипидным синдромом по сравнению с пациентами без него и группой контроля ( $p<0,0001$ ). Тромбоз ассоциировался с позитивностью IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин — риск развития тромбоза у пациентов с позитивными IgG антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин был в 4 раза выше. Артериальные тромбозы были чаще у пациентов с IgG антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,006$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая частота позитивности классических антифосфолипидных антител по данным хемилюминесцентного анализа свидетельствует о необходимости их исследования у пациентов с тромбозами и акушерской патологией при их негативных значениях при исследовании иммуноферментным анализом.

2. Для оценки рисков развития артериальных тромбозов у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой необходимо, помимо классических серологических маркеров, определять IgG антитела к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1, IgG антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин.

3. У пациентов с сосудистыми осложнениями и подозрении на антифосфолипидный синдром, при отрицательных значениях классических серологических маркеров, следует определять внекритериальные антифосфолипидные антитела: IgG антитела к домену I  $\beta_2$ -гликопротеина 1, IgA антитела к кардиолипину и к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, IgG/IgM антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин. Наиболее значимую ценность имеет определение IgG/IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин.

4. Необходимость определения антифосфолипидных антител в динамике связана с их стойкой позитивностью, являющейся фактором риска сосудистых осложнений и требующей контроля эффективности и переносимости антикоагулянтной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е. Н. Антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину 1 и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности / Е. Н. Александрова [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — Т. 9. — С. 25-31.
2. Антифосфолипидный синдром. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2004.
3. Волкова, М. В. Антифосфолипидные антитела: современные представления о патогенетическом действии и лабораторной диагностике / М. В. Волкова [и др.]. // Вестник ВГМУ. — 2015. — № 3.
4. Лисицына Т. А. Активные формы кислорода и патогенез ревматоидного артрита и системной красной волчанки / Т. А. Лисицына, М. М. Иванова, А. Д. Дурнев // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. — 1996. — № 12. — С. 15-19.
5. Лисицына, Т. А. Свободные радикалы и восстановление повреждений ДНК в репарационно-дефектных клетках человека / Т. А. Лисицына [и др.] // Доклады Академии Наук. — 1999. — Т. 365. — № 2. — С. 263-266.
6. Морозов, С. П. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика) / С. П. Морозов [и др.] // Препринт № ЦДТ-2019-1. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». — Вып. 23. — М., 2019.
7. Острякова, Е. В. Гомозиготная мутация в гене ингибитора активатора плазминогена 1 у пациентов с антифосфолипидным синдромом / Е. В. Острякова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2011. — Т. 49. — № 5. — С. 83-88.
8. Острякова, Е. В. Уровни плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа при антифосфолипидном синдроме / Е. В. Острякова [и др.] // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84. — № 5. — С. 50-57.

9. Палькеева М. Е. Синтез и исследование антигенных свойств пептидных фрагментов бета2-гликопротеина-I / М. Е. Палькеева [и др.] // Биоорганическая химия. — 1996. — Т. 22. — № 9. — С. 678-685.
10. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. М., МедиаСфера, 2002.
11. Решетняк, В. И. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор) / В. И. Решетняк [и др.] // Общая реаниматология. — 2018. — Т. 14. — № 5. — С. 58-84.
12. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматической патологией / Т. М. Решетняк [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2008. — Т. 46. — № 4. — С. 48-57.
13. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) / Т. М. Решетняк // Научно-практическая ревматология. — 2014. — №1. — С. 56-71.
14. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии / Т. М. Решетняк [и др.]. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2020. — Т. 4. — С. 4-21.
15. Решетняк, Т. М. Мутации Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме / Т. М. Решетняк [и др.] // Терапевтический архив. — 2000. — № 5. — С. 34-38.
16. Тихонова, Т. Л. Антифосфолипидные антитела и наследственные тромбофилии / Т. Л. Тихонова, И. Е. Широкова, Т. М. Решетняк // Научно-практическая ревматология. — 2004. — №1. — С. 66-73.
17. Ткаченко О. Ю. Сравнительный анализ иммунологических методов детекции антифосфолипидных антител / О. Ю. Ткаченко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — Т. 62. — № 1. — С. 40-44.

18. Ткаченко, О. Ю. Новые методы выявления антифосфолипидных антител / О. Ю. Ткаченко [и др.]. // Доктор.Ру. — 2019. — Т. 10. — № 165. — С. 57-62.
19. Чельдиева, Ф. А. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение / Ф. А. Чельдиева, Т. М. Решетняк, А. М. Лиля // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2021. — № 2. — С. 4-15.
20. Шигина, Ю. В. Первичный антифосфолипидный синдром в сочетании с гетерозиготной мутацией в гене рецепторов тромбоцитов II Б/ 111a / Ю. В. Шигина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2004. — Т. 42. — № 4. — С. 96-99.
21. Agar, C.  $\beta$ 2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome / C. Agar [et al.] // Blood. — 2010. — Vol. 116. — № 8. — P. 1336-1343.
22. Agar, C.  $\beta$ 2-glycoprotein I: a novel component of innate immunity / C. Agar [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 117. — № 25. — P. 6939-6947.
23. Agostinis, C. A non-complement-fixing antibody to  $\beta$ 2 glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome / C. Agostinis [et al.] // Blood. — 2014. — Vol. 123. — № 22. — P. 3478-3487.
24. Ahmed, E. Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke: an incident case-referent study nested within the MONICA and Vasterbotten cohort project / E. Ahmed [et al.] // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — № 6. — P. 1289-1293.
25. Arachchillage, D. R. J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome / D. R. J. Arachchillage, M. Laffan // British journal of haematology. — 2017. — Vol. 178. — № 2. — P. 181-195.
26. Aringer, M. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Aringer [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2019. — Vol. 71. — № 9. — P. 1400-1412.

27. Arvieux, J. IgG2 subclass restriction of anti-beta 2 glycoprotein 1 antibodies in autoimmune patients / J. Arvieux [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 1994. — Vol. 95. — № 2. — P. 310-315.
28. Asherson, R. A. New subsets of the antiphospholipid syndrome in "PRE-APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS") / R. A. Asherson // *Autoimmunity reviews*. — 2006. — Vol. 6. — № 2. — P. 76-80.
29. Atsumi, T. Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying? / T. Atsumi [et al.] // *Thrombosis research*. — 2004. — Vol. 114. — № 5-6. — P. 533-538.
30. Atsumi, T. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant / T. Atsumi [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2000. — Vol. 43. — № 9. — P. 1982-1993.
31. Bajaj, S. P. A mechanism for the hypopro-thrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome / S. P. Bajaj [et al.] // *Blood*. — 1983. — Vol. 61. — № 4. — P. 684-692.
32. Banzato, A. Antibodies to Domain I of  $\beta(2)$ Glycoprotein I are in close relation to patients risk categories in Antiphospholipid Syndrome (PS) / A. Banzato [et al.] // *Thrombosis research*. — 2011. — Vol. 128. — № 6. — P. 583-586.
33. Bardin, N. Does the anti-prothrombin antibodies measurement provide additional information in patients with thrombosis? / N. Bardin [et al.] // *Immunobiology*. — 2007. — Vol. 212. — № 7. — P. 557-565.
34. Benagiano, M. beta2 Glycoprotein I Recognition Drives Th1 Inflammation in Atherosclerotic Plaques of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome / M. Benagiano [et al.] // *The Journal of immunology*. — 2017. — Vol. 198. — № 7. — P. 2640-2648.
35. Bernardoff, I. Antiphospholipid antibodies and the risk of autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis / I. Bernardoff [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2022. — Vol. 2191. — P. 102913.

36. Bertolaccini, M. L. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus / M. L. Bertolaccini [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2005. — Vol. 93. — № 2. — P. 289-297.
37. Bertolaccini, M. L. Prevalence of antibodies to prothrombin in solid phase (aPT) and to phosphatidylserine-prothrombin complex (aPS/PT) in patients with and without lupus anticoagulant / M. L. Bertolaccini [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2013. — Vol. 109. — № 2. — 207-213.
38. Bertolaccini, M. L. Revisiting antiphospholipid antibodies: from targeting phospholipids to phospholipid binding proteins / M. L. Bertolaccini, G. R. Hughes, M. A. Khamashta // *Clinical laboratory*. — 2004. — Vol. 50. — № 11-12. — P. 653-665.
39. Bertolaccini, M. L. The clinical relevance of noncriteria antiphospholipid antibodies / M. L. Bertolaccini, G. Sanna // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. — 2018. — Vol. 44. — № 5. — P. 453-457.
40. Bertolaccini, M. L. The value of IgA antiphospholipid testing for diagnosis of antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus / M. L. Bertolaccini [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2001. — Vol. 28. — № 12. — P. 2637-2643.
41. Bidot, C. J. Factor VII/VIIa: a new antigen in the anti-phospholipid antibody syndrome / C. J. Bidot [et al.] // *British journal of haematology*. — 2003. — Vol. 120. — № 4. — P. 618-626.
42. Bizzaro, N. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study / N. Bizzaro [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2007. — Vol. 5. — № 6. — P. 1158-1164.
43. Blank M. Antiphospholipid antibody-mediated reproductive failure in antiphospholipid syndrome / M. Blank, Y. Shoenfeld // *Clinical reviews in allergy & immunology*. — 2010. — Vol. 38. — № 2-3. — P. 141-147.

44. Bombardier, C. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE / C. Bombardier [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1992. — Vol. 35. — № 6. — P. 630-40.
45. Borghi, M. O. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome / M. O. Borghi [et al.] // *Frontiers in immunology*. — 2020. — Vol. 11. — P. 584241.
46. Bouma, B. Adhesion mechanism of human beta 2-glycoprotein I to phospholipid based on its crystal structure / B. Bouma [et al.] // *The EMBO journal*. — 1999. — Vol. 18. — № 19. — P. 5166-5174.
47. Bradacova, P. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome. A Review / P. Bradacova [et al.] // *Biomedicines*. — 2021. — Vol. 9. — № 2. — P. 166.
48. Brighton, T. A. Beta 2-glycoprotein I in thrombosis: evidence for a role as a natural anticoagulant / T. A. Brighton [et al.] // *British journal of haematology*. — 1996. — Vol. 93. — P. 185-194.
49. Bruschi, A. The significance of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome / A. Bruschi // *Antibodies (Basel)*. — 2016. — Vol. 5. — № 2. — P. 16.
50. Canaud, G. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies / G. Canaud [et al.] // *American journal of transplantation*. — 2010. — Vol. 10. — № 9. — P. 2051-2060.
51. Canti, V. Antiphosphatidylserine/prothrombin Antibodies in Antiphospholipid Syndrome with Intrauterine Growth Restriction and Preeclampsia / V. Canti [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2018. — Vol. 45. — № 9. — P. 1263-1272.
52. Capozzi, A. Detection of antiphospholipid antibodies by automated chemiluminescence assay / A. Capozzi [et al.] // *Journal of immunological methods*. — 2012. — Vol. 379. — № 1-2. — P. 48-52.



53. Carmo-Pereira, S. Value of IgA anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibody testing in patients with pregnancy morbidity / S. Carmo-Pereira [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2003. — Vol. 62. — № 6. — P. 540-543.
54. Chayoua, W. Is There an Additional Value in Detecting Anticardiolipin and Anti-β2 glycoprotein I IgA Antibodies in the Antiphospholipid Syndrome? / W. Chayoua [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2020. — Vol. 120. — № 11. — P. 1557-1568.
55. Chighizola, C. B. Beyond thrombosis: Anti-β2GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome / C. B. Chighizola [et al.] // *Journal of autoimmunity*. — 2018. — Vol. 90. — P. 76-83.
56. Chighizola, C. B. New tests to detect antiphospholipid antibodies: anti-domain I beta-2-glycoprotein-I antibodies / C. B. Chighizola, M. Gerosa, P. L. Meroni // *Current rheumatology reports*. — 2014. — Vol. 16. — № 2. — P. 402.
57. Chinnaraj, M. A Novel ELISA Assay for the Detection of Anti-Prothrombin Antibodies in Antiphospholipid Syndrome Patients at High Risk of Thrombosis / M. Chinnaraj [et al.] // *Frontiers in immunology*. — 2021. — Vol. 12. — P. 741589.
58. Chinnaraj, M. Discovery and characterization of 2 novel subpopulations of aPS/PT antibodies in patients at high risk of thrombosis / M. Chinnaraj [et al.] // *Blood advances*. — 2019. — Vol. 3. — № 11. — P. 1738-1749.
59. Chock, Y. P. Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis / Y. P. Chock [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2019. — Vol. 18. — № 11. — P. 102395.
60. Christodoulou, C. Vasculopathy and arterial stenotic lesions in the antiphospholipid syndrome / C. Christodoulou, S. Sangle, D. P. D'Cruz // *Rheumatology (Oxford)*. — № 2007. — Vol. 46. — № 6. — P. 907-910.

61. Cinquanta, L. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? / L. Cinquanta, D. E. Fontana, N. Bizzaro // *Autoimmunity highlights*. — 2017. — Vol. 8. — № 1. — P. 9.
62. Colasanti, T. Autoantibodies specific to a peptide of  $\beta$ 2-glycoprotein I cross-react with TLR4, inducing a proinflammatory phenotype in endothelial cells and monocytes / T. Colasanti [et al.] // *Blood*. — 2012. — Vol. 120. — № 16. — P. 3360-3370.
63. Conti, F. Does seronegative obstetric APS exist? “pro” and “cons” / F. Conti [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2019. — Vol. 18. — № 12. — P. 102407.
64. Conti, F. The mosaic of “seronegative” antiphospholipid syndrome / F. Conti [et al.] // *Journal of immunology research*. — 2014. — Vol. 2014. — P. 389601.
65. Cucurull, E. IgA anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I are the most prevalent isotypes in African American patients with systemic lupus erythematosus / E. Cucurull [et al.] // *The American journal of the medical sciences*. — 1999. — Vol. 318. — № 1. — P. 55-60.
66. Cugno, M. Antibodies to tissue-type plasminogen activator in plasma from patients with primary antiphospholipid syndrome / M. Cugno [et al.] // *British journal of haematology*. — 2000. — Vol. 108. — № 4. — P. 871-875.
67. de Laat, B. Immune responses against domain I of  $\beta$  (2)-glycoprotein I are driven by conformational changes: domain I of  $\beta$ (2)-glycoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope / B. de Laat [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — № 12. — P. 3960-3968.
68. de Laat, B. Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta-2 glycoprotein I only after a conformational change / B. de Laat [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107. — № 5. — P. 1916-1924.
69. de Laat, B. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study / B. de Laat [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2009. — Vol. 7. — № 11. — P. 1767-1773.

70. De Moerloose, P. Analytical and clinical performance of a new, automated assay panel for the diagnosis of antiphospholipid syndrome / P. De Moerloose [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2010. — Vol. 8. — № 7. — P. 1540-1546.
71. Despierres, L. Contribution of anti- $\beta$ 2glycoprotein I IgA antibodies to the diagnosis of anti-phospholipid syndrome: potential interest of target domains to discriminate thrombotic and non-thrombotic patients / L. Despierres [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53. — № 7. — P. 1215-1218.
72. Devreese, K. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome / K. Devreese, M. F. Hoylaerts // *European journal of haematology*. — 2009. — Vol. 83. — № 1. — P. 1-16.
73. Devreese, K. M. J. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? / K. M. J. Devreese [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2020. — Vol. 18. — № 9. — P. 2191-2201.
74. Devreese, K. M. J. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH / K. M. J. Devreese [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2018. — Vol. 16. — № 4. — P. 809-813.
75. Devreese, K. M. Standardization of antiphospholipid antibody assays. Where do we stand? / K. M. Devreese // *Lupus*. — 2012. — Vol. 21. — № 7. — P. 718-721.
76. Diri, E. Antiphospholipid (Hughes') syndrome in African-Americans: IgA aCL and  $\beta$ 2 glycoprotein-I is the most frequent isotype / E. Diri [et al.] // *Lupus*. — 1999. — Vol. 8. — № 4. — P. 263-268.
77. Diz-Küçükkaya, R. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: A prospective cohort study / R. Diz-Küçükkaya [et al.] // *Blood*. — 2001. — Vol. 98. — № 6. — P. 1760-1764.
78. Domingues, V. Assessment of the independent associations of IgG, IgM and IgA isotypes of anticardiolipin with thrombosis in SLE / V. Domingues, L. S.

Magder, M. Petri // *Lupus science & medicine*. —2016. — Vol. 3. — № 1. — P. e000107.

79. Erkan, D. Antiphospholipid Syndrome / D. Erkan, J. Salmon, M. Lockshin // *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Ed. B. Firestein, Gabriel, McInnes & O'Dell, Elsevier, Philadelphia, PA, 2017, pp. 1389-1399.

80. Escalante, A. Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus / A. Escalante [et al.] // *The American journal of medicine*. — 1995. — Vol. 98. — № 6. — P. 559-565.

81. Fabris, M. The Introduction of Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Autoantibodies in the Laboratory Diagnostic Process of Anti-Phospholipid Antibody Syndrome: 6 Months of Observation / M. Fabris [et al.] // *Autoimmunity highlights*. — 2014. — Vol. 5. — № 2. — P. 63-67.

82. Fangtham, M. — 2013 update: Hopkins lupus cohort / M. Fangtham, M. Petri [et al.] // *Current rheumatology reports*. — 2013. — Vol. 15. — № 9. — P. 360.

83. Fanopoulos, D. High frequency of abnormal levels of IgA anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid syndrome / D. Fanopoulos [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 25. — № 4. — P. 675-680.

84. Favaloro, E. J. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome II: limitations, standardization, and clinical utility of laboratory testing / E. J. Favaloro, R. C. Wong // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. — 2008. — Vol. 34. — № 4. — P. 309-312.

85. Favaloro, E. J. COVID-19 and Antiphospholipid Antibodies: Time for a Reality Check? / E. J. Favaloro, B. M. Henry, G. Lippi // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. — 2022. — Vol. 48. — № 1. — P. 72-92.

86. Fleck, R. A. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant / R. A. Fleck, S. I. Rapaport, L. V. Rao [et al.] // *Blood*. — 1988. — Vol. 72. — № 2. — P. 512-519.

87. Forastiero, R. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis / R. Forastiero [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2005. — Vol. 3. — № 6. — P. 1231-1238.
88. Forastiero, R. Evaluation of different immunoassays for the detection of antiphospholipid antibodies: report of a wet workshop during the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies / R. Forastiero [et al.] // *Clinica chimica acta*. — 2014. — Vol. 428. — P. 99-105.
89. Frison, L. Relevance of antiphospholipid antibody profile in the clinical outcome of ITP: A single-centre study / L. Frison [et al.] // *Hematology*. — 2019. — Vol. 24. — № 1. — P. 134-138.
90. Frodlund, M. Immunoglobulin A anti-phospholipid antibodies in Swedish cases of systemic lupus erythematosus: associations with disease phenotypes, vascular events and damage accrual / M. Frodlund [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 2018. — Vol. 194. — № 1. — P. 27-38.
91. Fujiwara, K. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature / K. Fujiwara [et al.] // *Rheumatology international*. — 2019. — Vol. 39. — № 10. — P. 1811-1819.
92. Funauchi, M. Characteristics of the clinical findings in patients with idiopathic thrombocyto-penic purpura who are positive for antiphospholipid antibodies / M. Funauchi [et al.] // *Internal medicine*. — 1997. — Vol. 36. — № 12. — P. 882-885.
93. Galli, M. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome / M. Galli [et al.] // *Blood*. — 2003. — Vol. 102. — № 8. — P. 2717-2723.
94. Galli, M. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies / M. Galli [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 1997. — Vol. 77. — № 3. — P. 486-491.

95. Galli, M. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome / M. Galli [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. — 2008. — Vol. 6. — № 2. — P. 399-401.
96. George, J. Target recognition of  $\beta$ 2-glycoprotein I ( $\beta$ 2GPI)-dependent anticardiolipin antibodies: evidence for involvement of the fourth domain of  $\beta$ 2GPI in antibody binding / J. George [et al.] // The Journal of immunology. — 1998. — Vol. 160. — № 8. — P. 3917-3923.
97. Giannakopoulos, B. How we diagnose the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos [et al.] // Blood. — 2009. — Vol. 113. — № 5. — P. 985-994.
98. Giannakopoulos, B. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, S. A. Krilis // The New England journal of medicine. — 2013. — Vol. 368. — № 11. — P. 1033-1044.
99. Giles, I. P. How do antiphospholipid antibodies bind beta2-glycoprotein I? / I. P. Giles [et al.] // Arthritis and rheumatism. — № 2003. — Vol. 48. — P. 2111-2121.
100. Gladman, D. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus / D. Gladman [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 1996. — Vol. 39. — № 3. — P. 363-369
101. Gonzales-Portillo, F. Spectrum of antiphospholipid antibodies (aPL) in patients with cerebrovascular disease / F. Gonzales-Portillo [et al.] // Journal of stroke and cerebrovascular diseases. — 2001. — Vol. 10. — № 5. — P. 222-226.
102. Greco, T. P. Testing for the antiphospholipid syndrome: importance of IgA anti-beta 2-glycoprotein I / T. P. Greco [et al.] // Lupus. — 2000. — Vol. 9. — P. 33-41.
103. Gropp, K. et al.  $\beta$ 2-glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator / K. Gropp [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 118. — №10. — P. 2774-2783.

104. Guerin, J. Anti-beta 2-glycoprotein I antibody isotype and IgG subclass in antiphospholipid syndrome patients / J. Guerin [et al.] // *Autoimmunity*. — 1999. — Vol. 31. — № 2. — P. 109-116.
105. Hadaya, K. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation / K. Hadaya [et al.] // *American journal of transplantation*. — 2011. — Vol. 11. — № 11. — P. 112523-112527.
106. Hammel, M. Solution structure of human and bovine beta (2)-glycoprotein I revealed by small-angle x-ray scattering / M. Hammel [et al.] // *Journal of molecular biology*. — 2002. — Vol. 321. — № 1. — P. 85-97.
107. Hand, T. W. Production and Function of Immunoglobulin A / T. W. Hand, A. Reboldi // *Annual review of immunology*. — 2021. — Vol. 39. — P. 695-718.
108. Harris, E. N. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura / E. N. Harris [et al.] // *British journal of haematology*. — 1985. — Vol. 59. — № 2. — P. 231-234.
109. Harris, E. N. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus / E. N. Harris [et al.] // *Lancet*. — 1983. — Vol. 2. — P. 1211-1214.
110. Hasan Ali, O. Erratum to: severe coronavirus disease. — 2019 (COVID-19) is associated with elevated serum immunoglobulin (Ig) A and antiphospholipid IgA antibodies / O. Hasan Ali [et al.] // *Clinical infectious diseases*. — 2021. — Vol. 73. — № 9. — P. 1746.
111. Hisada, R. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid anti-bodies: A longitudinal study / R. Hisada [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2017. — Vol. 15. — № 9. — P. 1782-1787.
112. Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / M. C. Hochberg // *Arthritis and rheumatism*. — 1997. — Vol. 40. — № 9. — P. 1725.

113. Holc, I. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from rheumatoid arthritis — a five-year follow-up study / I. Holc [et al.] // Immunobiology. — 2011. — Vol. 216. — № 12. — P. 1331-1337.

114. Hoxha, A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome / A. Hoxha [et al.] // Clinical chemistry and laboratory medicine. — 2017. — Vol. 55. — № 6. — P. 890-898.

115. Hsieh, K. Is the determination of anti-beta2 glycoprotein I antibodies useful in patients with venous thromboembolism without the antiphospholipid syndrome? / K. Hsieh [et al.] // British journal of haematology. — 2003. — Vol. 123. — № 3. — P. 490-495.

116. Hu, C. Immunoglobulin A Isotype of Antiphospholipid Antibodies Does Not Provide Added Value for the Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome in a Chinese Population / C. Hu [et al.] // Frontiers in immunology. — 2020. — Vol. 11. — P. 568503.

117. Ioannou, Y. Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of human beta (2)-glycoprotein I: mutation studies including residues R39 to R43 / Y. Ioannou [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2007. — Vol. 56. — № 1. — P. 280-290.

118. Ioannou, Y. Domain I of  $\beta$ 2-glycoprotein I: its role as an epitope and the potential to be developed as a specific target for the treatment of the antiphospholipid syndrome / Y. Ioannou, A. Rahman // Lupus. — 2010. — Vol. 19. — № 4. — P. 400-405.

119. Islam, M. A. Antiphospholipid antibodies in epilepsy: a systematic review and meta-analysis / M. A. Islam [et al.] // Autoimmunity reviews. — 2018. — Vol. 17. — № 8. — P. 755-767.

120. Iuliano, A. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects / A. Iuliano, M. Galeazzi, G. D. Sebastiani // Autoimmunity reviews. — 2019. — Vol. 18. — № 9. — P. 102352.



121. Iverson, G. M. Anti-beta2 glycoprotein I (beta2GPI) autoantibodies recognize an epitope on the first domain of beta2GPI / G. M. Iverson, E. J. Victoria, D. M. Marquis [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1998. — Vol. 95. — № 26. — P. 15542-15546.

122. Iverson, G. M. Use of single point mutations in domain I of  $\beta$ 2-glycoprotein I to determine fine antibody specificity of antiphospholipid autoantibodies / G. M. Iverson [et al.] // The Journal of immunology. — 2002. — Vol. 169. — № 12. — P. 7097-7103.

123. Iwaniec, T. Clinical significance of anti-domain 1  $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome / T. Iwaniec [et al.] // Thrombosis research. — 2017. — Vol. 153. — P. 90-94.

124. Jones, D. W. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII / D. W. Jones [et al.] // British journal of haematology. — 2000. — Vol. 110. — № 3. — P. 721-726.

125. Kahles, T. Phosphatidylserine IgG and beta-2-glycoprotein I IgA antibodies may be a risk factor for ischaemic stroke / T. Kahles [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2005. — Vol. 44. — P. 1161-1165.

126. Kalunian, K. C. Clinical significance of a single test for anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus / K. C. Kalunian [et al.] // The American journal of medicine. — 1988. — Vol. 85. — № 5. — P. 602-608.

127. Kearon, C. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism / C. Kearon [et al.] // Blood. — 2018. — Vol. 131. — № 19. — P. 2151-2160.

128. Kondratieva, L. The level of prothrombin and antiprothrombin antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome / L. Kondratieva [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2006. — Vol. 65. — P. 67.

129. Kronbichler, A. et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report /

A. Kronbichler [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2014. — Vol. 93. — № 26. — P. e143.

130. Kujovich, J. L. Thrombophilia and pregnancy complications / J. L. Kujovich // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 2004. — Vol. 191. — № 2. — P. 412-424.

131. Kumar, S. Isolated elevation of IgA anti-beta2glycoprotein I antibodies with manifestations of antiphospholipid syndrome: a case series of five patients / S. Kumar [et al.] // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18. — № 11. — P. 1011-1014.

132. La Cava, A. Antiphospholipid antibodies and COVID-19 / A. La Cava // *Autoimmunity Reviews*. — 2021. — Vol. 20. — № 10. — P. 102910.236.

133. Lakos, G. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-beta (2) glycoprotein I testing: report from the APL task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies / G. Lakos [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2012. — Vol. 64. — № 1. — P. 1-10.

134. Lakos, G. Isotype distribution and clinical relevance of anti-beta2-glycoprotein I (beta2-GPI) antibodies: importance of IgA isotype / G. Lakos [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 1999. — Vol. 117. — № 3. — P. 574-579.

135. Laplante, P. Antiphospholipid antibody-mediated effects in an arterial model of thrombosis are dependent on Toll-like receptor 4 / P. Laplante [et al.] // *Lupus*. — 2016. — Vol. 25. — № 2. — P. 162-176.

136. Laplante, P. Interaction of  $\beta$ 2-glycoprotein I with lipopolysaccharide leads to Toll-like receptor 4. — № TLR4)-dependent activation of macrophages / P. Laplante [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. — 2011. — Vol. 286. — № 49. — P. 42494-42503

137. Lee, R. M. Immunoglobulin A anti-beta2-glycoprotein antibodies are elevated in women with unexplained recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death / R. M. Lee, D. W. Branch, R. M. Silver // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 2001. — Vol. 185. — № 3. — P. 748-753.

138. Lee, S. S. Isotypes of anti-beta2-glycoprotein I antibodies: association with thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus / S. S. Lee [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2001. — Vol. 28. — № 3. — P. 520-524.
139. Litvinova, E. Prevalence and significance of non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical APS criteria / E. Litvinova [et al.] // *Frontiers in immunology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 2971.
140. Liu, T. “Non-criteria” antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort / T. Liu [et al.] // *Arthritis research & therapy*. — 2020. — Vol. 22. — № 1. — P. 33.
141. Liu, T. Anti-β2GPI domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome / T. Liu [et al.] // *Thrombosis research*. — 2020. — Vol. 185. — P. 142-149.
142. Lockshin, M. D. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies / M. D. Lockshin [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2012. — Vol. 64. — № 7. — P. 2311-2318.
143. Loeliger, E. A. Prothrombin as cofactor for circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? / E. A, Loeliger // *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*. — 1959. — Vol. 3. — P. 237-256.
144. Lonze, B. E. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation / B. E. Lonze [et al.] // *American journal of transplantation*. — 2014. — Vol. 14. — P. 459-465.
145. Lopez, L. R. Clinical significance of immunoglobulin A versus immunoglobulins G and M anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Correlation with thrombosis, thrombocytopenia, and recurrent abortion / L. R. Lopez [et al.] // *American journal of clinical pathology*. — 1992. — Vol. 98. — № 4. — P. 449-454.

146. Love, P.E. Antiphospholipid Antibodies: Anticardiolipin and the Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in Non-SLE Disorders / P. E. Love, S. A. Santoro // *Annals of internal medicine*. — 1990. — Vol. 112. — № 9. — P. 682-698.

147. Machin, N. Prevalence and correlates of thrombosis in adults with immune thrombocytopenia: An NIS study / N. Machin [et al.] // *Thrombosis research*. — 2018. — Vol. 172. — P. 80-85.

148. Mahler, M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein I determined using a novel chemiluminescence immunoassay demonstrate association with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome / M. Mahler [et al.] // *Lupus*. — 2016. — Vol. 25. — № 8. — P. 911-916.

149. Martínez-Flores, J. A. Heterogeneity between diagnostic tests for IgA anti-beta2 glycoprotein I : explaining the controversy in studies of association with vascular pathology / J. A. Martínez-Flores [et al.] // *Analytical chemistry*. — 2013. — Vol. 85. — № 24. — P. 12093-12098.

150. Matalon, S. T. Antiphosphatidylserine antibodies affect rat yolk sacs in culture: a mechanism for fetal loss in antiphospholipid syndrome / [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. — 2004. — Vol. 51. — № 2. — P. 144-151.

151. Matsuda, J. Anti-annexin V antibody in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibody / J. Matsuda [et al.] // *American journal of hematology*. — 1994. — Vol. 47. — № 1. — P. 56-58.

152. McDonnell, T. Antiphospholipid Antibodies to Domain I of Beta-2-Glycoprotein I Show Different Subclass Predominance in Comparison to Antibodies to Whole Beta-2-glycoprotein I / T. McDonnell [et al.] // *Frontiers in immunology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 2244.

153. McDonnell, T. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS / T. McDonnell [et al.] // *Blood reviews*. — 2020. — Vol. 39. — P. 100610.

154. McNeely, P. A. Beta2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies preferentially bind the amino terminal domain of beta2-glycoprotein I / P. A. McNeely [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2001. — Vol. 86. — № 2. — P. 590-595.
155. McNeil, H. P. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H) / H. P. McNeil [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1990. — Vol. 87. — № 11. — P. 4120-4124.
156. Mehrani, T. Association of IgA Anti-beta2 glycoprotein I with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus / T. Mehrani, M. Petri // *The Journal of rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — № 1. — P. 64-68.
157. Meijide, H. The clinical relevance of IgA anticardiolipin and IgA anti-β2 glycoprotein I antiphospholipid antibodies: a systematic review / H. Meijide [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2013. — Vol. 12. — № 3. — P. 421-425.
158. Mekinian, A. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: prevalence and treatment efficacy in pregnancies / A. Mekinian [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2016. — Vol. 46. — № 2. — P. 232-237.
159. Meroni, P. L. Anti-beta-2 glycoprotein I epitope specificity: from experimental models to diagnostic tools / P. L. Meroni // *Lupus*. — 2016. — Vol. 25. — № 8. — P. 905-910.
160. Meroni, P. L. Antiphospholipid syndrome in. — 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers / P. L. Meroni [et al.] // *Arthritis research & therapy*. — 2014. — Vol. 16. — № 2. — P. 209.
161. Meroni, P. L. Complement activation in antiphospholipid syndrome and its inhibition to prevent rethrombosis after arterial surgery / P. L. Meroni [et al.] // *Blood*. — 2016. — Vol. 127. — № 3. — P. 365-367.

162. Meroni, P. L. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies / P. L. Meroni [et al.] // Nature reviews. Rheumatology. — 2011. — Vol. 7. — № 6. — P. 330-339
163. Michaelsen, T. E. Human IgG3 is decreased and IgG1, IgG2 and IgG4 are unchanged in molecular size by mild reduction and reoxidation without any major change in effector functions / T. E. Michaelsen, L. M. Næss, A. Aase // Molecular immunology. — 1993. — Vol. 30. — № 1. — P. 35-45.
164. Saluk, P. H. The unique molecular weight of the heavy chain from human IgG3 / P. H. Saluk, L. W. Clem // The Journal of immunology. — 1971. — Vol. 107. — № 1. — P. 298-301.
165. Scott, D. W. Defending the immune system / D. W. Scott // Journal Nature. — 1992. — Vol. 358. — P. 632.
166. Mineo, C. Identification of a Monoclonal Antibody That Attenuates Antiphospholipid Syndrome-Related Pregnancy Complications and Thrombosis / C. Mineo [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11. — № 7. — P. e0158757.
167. Miyakis, S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. — 2006. — Vol. 4. — № 2. — P. 95-306.
168. Molina, J. F. Variability of anticardiolipin antibody isotype distribution in 3 geographic populations of patients with systemic lupus erythematosus / J. F. Molina [et al.] // The Journal of rheumatology. — 1997. — Vol. 24. — № 2. — P. 291-296.
169. Mondejar, R. Role of antiphospholipid score and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I Domain I autoantibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome / R. Mondejar [et al.] // Clinica chimica acta. — 2014. — Vol. 431. — P. 174-178.
170. Mullen, M. T. Anti-Phosphatidylserine-Prothrombin Antibodies are Associated with Outcome in a TIA Cohort / M. T. Mullen [et al.] // Frontiers in neurology. — 2012. — Vol. 3. — P. 137.

171. Murthy, V. Value of isolated IgA anti- $\beta$ 2-glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome / V. Murthy [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2013. — Vol. 65. — № 12. — P. 3186-3193.
172. Nayfe, R. Seronegative antiphospholipid syndrome / R. Nayfe [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2013. — Vol. 52. — № 8. — P. 1358-1367.
173. Nojima, J. A novel ELISA system for simultaneous detection of six subclasses of anti-phospholipid antibodies for prediction of thrombotic complications among SLE patients / J. Nojima [et al.] // *Thrombosis research*. — 2014. — Vol. 133. — № 6. — P. 1135-1140.
174. Noureldine, M. H. A. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / M. H. A. Noureldine [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2019. — Vol. 48. — № 5. — P. 860-866.
175. Oku K. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome / K. Oku, O. Amengual, T. Atsumi // *European journal of clinical investigation*. — 2012) . — Vol. 42. — № 10— P. 1126-1135.
176. Oku, K. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome / K. Oku [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2009. — Vol. 68. — № 6. — P. 1030-1035.
177. Oku, K. Significance of fully automated tests for the diagnosis of antiphospholipid syndrome / K. Oku [et al.] // *Thrombosis Research*. — 2016. — Vol. 146. — P. 1-6.
178. Oosting, J. D. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? / J. D. Oosting [et al.] // *Blood*. — 1993. — Vol. 81. — № 10. — P. 2618-2625.
179. Oosting, J. D. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of beta 2-glycoprotein I / J. D. Oosting [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 1992. — Vol. 67. — № 5. — P. 499-502.

180. Otomo, K. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events / K. Otomo [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2012. — Vol. 64. — № 2. — P. 504-512.

181. Palomo, I. Prevalence and isotype distribution of antiphospholipid antibodies in unselected Chilean patients with venous and arterial thrombosis / I. Palomo [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2004. — Vol. 23. — № 2. — P. 129-133.

182. Passam F. Laboratory tests for the antiphospholipid syndrome: current concepts / F. Passam, S. Krilis // *Pathology*. — 2004. — Vol. 36. — P. 129-138.

183. Pastori, D. Immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin antibodies and recurrent cardiovascular events. A systematic review and Bayesian meta-regression analysis / D. Pastori [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2019. — Vol. 18. — № 5. — P. 519-525.

184. Pelkmans, L. Antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I: the one and only? / L. Pelkmans, B. de Laat // *Lupus*. — 2012. — Vol. 21. — № 7. — P. 769-772.

185. Pengo, V. Antibodies to domain 4/5 (Dm4/5) of beta2-glycoprotein 1 (beta2GP1) in different antiphospholipid (aPL) antibody profiles / V. Pengo [et al.] // *Thrombosis research*. — 2015. — Vol. 136. — № 1. — P. 161-163.

186. Pengo, V. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies / V. Pengo [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 1996. — Vol. 75. — № 5. — P. 721-724.

187. Pengo, V. Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome / V. Pengo [et al.] // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. — 2018. — Vol. 44. — № 5. — P. 439-444.

188. Pengo, V. Prevalence and significance of anti-prothrombin (aPT) antibodies in patients with Lupus Anticoagulant (LA) / V. Pengo [et al.] // *Thrombosis research*. — 2010. — Vol. 126. — № 2. — P. 150-153.

189. Pericleous, C. Measuring IgA anti-beta2-glycoprotein I and IgG/IgA anti-domain I antibodies adds value to current serological assays for the antiphospholipid



syndrome / C. Pericleous [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11. — № 6. — P. e0156407.

190. Pericleous, C. Proof-of-concept study demonstrating the pathogenicity of affinity-purified IgG antibodies directed to domain I of  $\beta$ 2-glycoprotein I in a mouse model of anti-phospholipid antibody-induced thrombosis / C. Pericleous [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2015. — Vol. 54. — № 4. — P. 722-727.

191. Permpikul, P. Functional and binding studies of the roles of prothrombin and beta 2-glycoprotein I in the expression of lupus anticoagulant activity / P. Permpikul, L. V. Rao, S. I. Rapaport // Blood. — 1994. — Vol. 83. — № 10. — P. 2878-2892.

192. Petri, M. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Petri [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2012. — Vol. 64. — P. 2677-2686.

193. Pierangeli, S. S. A protocol for determination of anticardiolipin antibodies by ELISA / S. S. Pierangeli, E. N. Harris // Nature protocols. — 2008. — Vol. 3. — № 5. — P. 840-848.

194. Pierangeli, S. S. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies / S. S. Pierangeli [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2007. — Vol. 66. — № 10. — P. 1327-1333.

195. Pignatelli, P. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of non-criteria antibodies for the diagnosis and clinical management / P. Pignatelli [et al.] // Haematologica. — 2020. — Vol. 105. — № 3. — P. 562-572.

196. Pons-Estel, G. J. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus / G. J. Pons-Estel [et al.] // Journal of autoimmunity. — 2017. — Vol. 76. — P. 10-20.

197. Pontara, E. Thrombocytopenia in high-risk patients with antiphospholipid syndrome / E. Pontara [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. — 2018. — Vol. — № 3. — P. 529-532.

198. Pregolato, F. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies: an additional diagnostic marker for APS? / F. Pregolato [et al.] // Immunologic research. — 2013. — Vol. 56. — № 2-3. — P. 432-438.

199. Radin, M. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management / M. Radin [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. — 2018. — Vol. 48. — № 1. — P. 117-120.

200. Radin, M. Prevalence and thrombotic risk assessment of anti- $\beta$ 2 glycoprotein I domain I antibodies: a systematic review / M. Radin [et al.] // Seminars in thrombosis and hemostasis. — 2018. — Vol. 44. — № 5. — P. 466-474.

201. Ramesh, S. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via beta2GPI and apoER2 / S. Ramesh [et al.] // The Journal of clinical investigation. — 2011. — Vol. 121. — № 1. — P. 120-131.

202. Rampazzo, P. Some patients with antiphospholipid syndrome express hitherto undescribed antibodies to cardiolipin-binding proteins / P. Rampazzo [et al.] // Thrombosis and haemostasis. — 2001. — Vol. 85. — № 1. — P. 57-62.

203. Reber, G. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies / G. Reber [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. — 2004. — Vol. 2. — № 10. — P. 1860-1862.

204. Reddel, S. W. Epitope studies with anti-beta 2-glycoprotein I antibodies from autoantibody and immunized sources / S. W. Reddel [et al.] // Journal of autoimmunity. — 2000. — Vol. 15. — № 2. — P. 91-96.

205. Reynaud, Q. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis / Q. Reynaud [et al.] // Autoimmunity reviews. — 2014 Jun. — Vol. 13. — № 6. — P. 595-608.

206. Rodríguez-García, V. Examining the prevalence of non-criteria anti-phospholipid antibodies in patients with anti-phospholipid syndrome: a systematic

review / V. Rodríguez-García [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2015. — Vol. 54. — № 11. — P. 2042-2050.

207. Roubey, R. A. S. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome / R. A. S. Roubey // *Arthritis & Rheumatism*. — 1996. — Vol. 39. — № 9. — P. 1444-1454.

208. Ruffatti, A. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification / A. Ruffatti [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2008. — Vol. 6. — № 10. — P. 1693-1696.

209. Ruffatti, A. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multi-centre follow-up study / A. Ruffatti [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — № 6. — P. 1083-1086.

210. Ruiz-García, R. Isolated IgA Anti- $\beta$ 2 Glycoprotein I Antibodies in Patients with Clinical Criteria for Antiphospholipid Syndrome / R. Ruiz-García [et al.] // *Journal of immunology research*. — 2014. — Vol. 2014. — P. 704395.

211. Samarkos, M. Clinical significance of IgA anticardiolipin and anti-beta2-GP1 antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome / M. Samarkos [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2006. — Vol. 25. — № 2. — P. 199-204.

212. Sammaritano, L. R. Anticardiolipin IgG subclasses - Association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis / L. R. Sammaritano [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1997. — Vol. 40. — № 11. — P. 1998-2006.

213. Sanfelippo, M. J. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex in suspected antiphospholipid syndrome in the absence of antibodies to cardiolipin or Beta-2-glycoprotein I / M. J. Sanfelippo [et al.] // *Lupus*. — 2013. — Vol. 22. — № 13. — P. 1349-1352.

214. Schultze, H. E. Glycoproteins of human plasma / H. E. Schultze // *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften*. — 1961. — Vol. 17. — P. 77-91.

215. Schwarzenbacher, R. Crystal structure of human  $\beta$ 2-glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome / R. Schwarzenbacher [et al.] // *The EMBO journal*. — 1999. — Vol. 18. — № 22. — P. 6228-6239.

216. Sciascia, S. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review / S. Sciascia [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2014. — Vol. 111. — № 2. — P. 354-364.

217. Sciascia, S. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities / S. Sciascia [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2012. — Vol. 10. — № 12. — P. 2512-2518.

218. Sciascia, S. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances / S. Sciascia [et al.] // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2017. — Vol. 13. — № 9. — P. 548-560.

219. Sciascia, S. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence / S. Sciascia [et al.] // *Rheumatology international*. — 2017. — Vol. 37. — № 8. — P. 1249-1255.

220. Sciascia, S. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score / S. Sciascia [et al.] // *Rheumatology (United Kingdom)*. — 2013. — Vol. 52. — № 8. — P. 1397-1403.

221. Sciascia, S. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome / S. Sciascia [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 72. — № 1. — P. 142-143.

222. Sciascia, S. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-phosphatidylserine/prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study / S. Sciascia [et al.] // *Frontiers in immunology*. — 2019. — Vol. 10. — P. 376.

223. Sciascia, S. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome / S. Sciascia [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — № 8. — P. 1517-1518.
224. Selva-O'Callaghan, A. IgA anticardiolipin antibodies-relation with other antiphospholipid antibodies and clinical significance / A. Selva-O'Callaghan [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 1998. — Vol. 79. — № 2. — P. 282-285.
225. Serrano, M. The IgA isotype of anti-beta2 glycoprotein I antibodies recognizes epitopes in domains 3, 4, and 5 that are located in a lateral zone of the molecule (L-Shaped) / M. Serrano [et al.] // *Frontiers in immunology*. — 2019. — Vol. 10. — P. 1031.
226. Shen, Y. M. IgA antiphospholipid antibodies are an independent risk factor for thromboses / Y. M. Shen [et al.] // *Lupus*. — 2008. — Vol. 17. — № 11. — P. 996-1003.
227. Shi, H. Antiphosphatidylserine/pro-thrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome / H. Shi [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. — 2018. — Vol. 56. — № 4. — P. 614-624.
228. Sugi, T. Autoantibodies to phosphatidylethanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex / T. Sugi, J. A. McIntyre // *Blood*. — 1995. — Vol. 86. — № 8. — P. 3083-3089.
229. Tajima, C. Clinical significance of immunoglobulin A antiphospholipid antibodies: possible association with skin manifestations and small vessel vasculitis / C. Tajima [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 25. — № 9. — P. 1730-1736.
230. Tektonidou, M. G. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults / M. G. Tektonidou [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2019. — Vol. 78. — № 10. — P. 1296-1304.

231. Terrisse, A. D. The class I phosphoinositide 3-kinases alpha and beta control antiphospholipid antibodies-induced platelet activation / A. D. Terrisse [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2016. — Vol. 115. — № 6. — P. 1138-1146.
232. Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE). — P. First report from Italian Registry. Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies / [et al.] // *Haematologica*. — 1993. — Vol. 78. — P. 313-318.
233. Tomasello, R. Immune Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome: Is It Primary or Secondary? / R. Tomasello [et al.] // *Biomedicines*. — 2021. — Vol. 9. — № 9. — P. 1170.
234. Tonello, M. Clinical value of anti-domain I- $\beta$ 2Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study / M. Tonello [et al.] // *Clinica chimica acta*. — 2018. — Vol. 485. — P. 74-78.
235. Tortosa, C. Incidence of thromboembolic events in asymptomatic carriers of IgA anti  $\beta$ 2 glycoprotein-I antibodies / C. Tortosa [et al.] // *PloS One*. — 2017. — Vol. 12. — № 7. — P. e0178889.
236. Tozzoli, R. Autoantibody profiling of patients with antiphospholipid syndrome using an automated multiplexed immunoassay system / R. Tozzoli, D. Villalta // *Autoimmunity reviews*. — 2014. — Vol. 13. — № 1. — P. 59-63.
237. Truglia, S. 'Non-criteria antiphospholipid antibodies': bridging the gap between seropositive and seronegative antiphospholipid syndrome / S. Truglia [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2022. — Vol. 61. — № 2. — P. 826-833.
238. Tselios, K. The role of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies in thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus patients / K. Tselios [et al.] // *Frontiers in neurology*. — 2013. — Vol. 4. — P. 66.
239. Tsujimura, M. [The relation between IgG subclasses and clinical manifestations in patients with active systemic lupus erythematosus] / M. Tsujimura [et al.] // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. — 1997. — Vol. 20. — № 1. — P. 8-13.

240. Tsutsumi, A. IgA class anti-beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus / A. Tsutsumi [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 25. — P. 74-78.
241. Tzoulaki, I. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score / I. Tzoulaki, G. Liberopoulos, J. P. Ioannidis // *JAMA*. — 2009. — Vol. 302. — № 21. — P. 2345-2352.
242. Ulrich, V. ApoE Receptor 2 Mediation of Trophoblast Dysfunction and Pregnancy Complications Induced by Antiphospholipid Antibodies in Mice / V. Ulrich [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2016. — Vol. 68. — № 3. — P. 730-739.
243. Ünlü, O. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus / O. Ünlü, S. Zuilü, D. Erkan // *European journal of rheumatology*. — 2016. — Vol. 3. — № 2. — P. 75-84.
244. Unlu, O. The Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Clinical Phenotype of Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: Results From the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Clinical Database and Repository / O. Unlu [et al.] // *Arthritis care & research*. — 2019. — Vol. 71. — № 1. — P. 134-141.
245. Vaarala, O. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus / O. Vaarala [et al.] // *Lancet*. — 1993. — Vol. 341. — № 8850. — P. 923-925.
246. Van de Winkel, J. G. Biology of human immunoglobulin G Fc receptors / J. G. Van de Winkel, C. L. Anderson // *Journal of leukocyte biology*. — 1991. — Vol. 49. — № 5. — P. 511-524.
247. Van Hoecke, F. Performance of two new, automated chemiluminescence assay panels for anticardiolipin and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome / F. Van Hoecke [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* — 2012. — Vol. 34. — № 6. — P. 630-640.
248. Veres, K. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome / K. Veres [et al.] // *Lupus*. — 2004. — Vol. 13. — № 6. — P. 423-427.

249. Viall, C. A. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature / C. A. Viall, L. W. Chamley // *Autoimmunity Reviews*. — 2015. — Vol. 14. — № 5. — P. 446-471.

250. Vinholt, P. J. Escaping the catch 22 of lupus anticoagulant testing / P. J. Vinholt, S. A. Just // *RMD Open*. — 2020. — Vol. 6. — № 1. — P. e001156.

251. Vlagea A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential markers of antiphospholipid syndrome / A. Vlagea [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. — 2013. — Vol. 19. — № 3. — P. 289-296.

252. Vlagea, A. IgA anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibodies: Experience from a large center / A. Vlagea [et al.] // *Thrombosis research*. — 2018. — Vol. 162. — P. 38-43.

253. Volkov, I. Profiles of criteria and non-criteria anti-phospholipid autoantibodies are associated with clinical phenotypes of the antiphospholipid syndrome / I. Volkov [et al.] // *Autoimmunity highlights*. — 2020. — Vol. 1511. — № 1. — P. 8.

254. Volkova, M. V. Antiphospholipid antibodies: modern ideas about pathogenetic action and laboratory diagnosis / M. V. Volkova [et al.] // *Vestnik VGMU*. — 2015. — Vol. 3. — P. 6-15.

255. Vreede, A. P. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists / A. P. Vreede, P. L. Bockenstedt, J. S. Knight [et al.] // *Current opinion in rheumatology*. — 2017. — Vol. 29. — № 5. — P. 458-466.

256. Wig, S. A case of relapsing and refractory catastrophic antiphospholipid syndrome successfully managed with eculizumab, a complement 5 inhibitor / S. Wig [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2016. — Vol. 55. — № 2. — P. 382-384.

257. Wilson, W. A. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop / W. A. Wilson [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1999. — Vol. 42. — P. 1309-1311.

258. Wisloff, F. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome / F. Wisloff, E. Jacobsen, S. Liestol // *Thrombosis research*. — 2003. — Vol. 108. — № 5-6. — P. 263-271.



259. Wong, R. C. Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing / R. C. Wong [et al.] // *Thrombosis research*. — 2004. — Vol. 114. — № 5-6. — P. 559-571.
260. Wu, M. A novel pathway of cellular activation mediated by antiphospholipid antibody-induced extracellular vesicles / M. Wu [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. — 2015. — Vol. 13. — № 10. — P. 1928-1940.
261. Xiao, M. Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With COVID-19 / M. Xiao [et al.] // *Arthritis and rheumatology*. — 2020. — Vol. 72. — № 12. — P. 1998-2004.
262. Stelzer, M. The Role of Antiphospholipid Antibodies in COVID-19 / M. Stelzer, J. Henes, S. Saur // *Current rheumatology reports*. — 2021. — Vol. 23. — № 9. — P. 72.
263. Xie, H. TLR4 is involved in the pathogenic effects observed in a murine model of antiphospholipid syndrome / H. Xie [et al.] // *Clinical immunology*. — 2015. — Vol. 160. — № 2. — P. 198-210.
264. Yamada, H. IgA-class anti-beta2-glycoprotein I in women with unexplained recurrent spontaneous abortion / H. Yamada [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1999. — Vol. 42. — № 12. — P. 2727-2728.
265. Yang, B. [Value of IgA antiphospholipid antibodies in diagnosis of the antiphospholipid syndrome] / B. Yang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. — 2021. — Vol. 101. — № 41. — P. 3404-3410.
266. Yin, D. The clinical value of assays detecting antibodies against domain I of  $\beta$ 2-glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome / D. Yin [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2018. — Vol. 17. — № 12. — P. 1210-1218.
267. Zhang, S. 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 / S. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2015. — Vol. 94. — № 46. — P. e2059.

268. Zhang, S. Evaluation of the diagnostic potential of antibodies to beta2-glycoprotein 1 domain 1 in Chinese patients with antiphospholipid syndrome / S. Zhang [et al.] // Scientific reports. — 2016. — Vol. 6. — P. 23839.

269. Zhu, L. Diagnostic value of antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex for antiphospholipid syndrome in Chinese patients / L. Zhu [et al.] // Clinical rheumatology. — 2017. — Vol. 36. — № 2. — P. 401-406.

270. Zhu, R. Prevalence of anti-phosphatidylserin/prothrombin antibodies and association with other antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review / R. Zhu, C. Cheng, V. Pengo // Argentine Journal of Rheumatology. — 2022. — Vol. 33. — № 2. Supplement 17th International Congress on Antiphospholipid Antibodies.

271. Žigon P. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies are associated with adverse pregnancy outcomes / P. Žigon [et al.] // Journal of immunology research. — 2015. — Vol. 2015. — P. 975704.

272. Žigon, P. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex as an additional diagnostic marker of APS? / P. Žigon [et al.] // Lupus. — 2012. — Vol. 21. — № 7. — P. 790-792.