Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме

Чельдиева Ф.А.[1,2], Решетняк Т.М.[1,2], Лила А.М.[1,2]

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

В обзоре приведена краткая характеристика клинических и серологических маркеров антифосфолипидного синдрома (АФС), факторов риска развития и рецидивирования тромбозов при АФС. Представлено полное описание шкалы оценки активности АФС – GAPSS и ее упрощенной (скорректированной) версии – adjusted GAPSS (aGAPSS), а также индекса повреждения для АФС – DIAPS. Эти шкалы позволяют определить активность АФС и отражают диапазон кумулятивного и/или необратимого ущерба заболевания.

Ключевые слова: *антифосфолипидный синдром; шкала глобальной оценки активности антифосфолипидного синдрома (GAPSS); индекс повреждения антифосфолипидного синдрома (DIAPS).*
Контакты: *Татьяна Магомедалиевна Решетняк;* ***reshetnyak@yahoo.com***
Для ссылки: *Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Лила АМ.*
Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме. Современная ревматология. 2021;15(4):101–106.
DOI: *10.14412/1996-7012-2021-4-101-106*

Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome

Cheldieva F.A.[1,2], Reshetnyak T.M.[1,2], Lila A.M.[1,2]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

The review provides a brief description of the clinical and serological markers of antiphospholipid syndrome (APS), risk factors for the development and recurrence of thrombosis in APS. A complete description of the GAPSS and its simplified (corrected) version, adjusted GAPSS (aGAPSS), as well as the DIAPS, is presented. These scales allow one to determine the activity of APS and reflect the range of cumulative and/or irreversible damage due to the disease.

Key words: *antiphospholipid syndrome; Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS); antiphospholipid syndrome damage index (DIAPS).*
Contact: *Tatiana Magomedalievna Reshetnyak;* ***reshetnyak@yahoo.com***
For reference: *Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(4):101–106.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2021-4-101-106*

Активность заболевания – показатель, отражающий совокупность объективных и субъективных методов оценки состояния пациента. Ее определение важно для проведения эффективной терапии. Для характеристики активности заболевания разработаны индексы, которые основаны на количественной оценке различных комбинаций клинических и лабораторных признаков болезни. Кроме оценки активности заболевания, важно предвидеть его исходы и определить долгосрочный прогноз для пациентов. С этой целью были предложены индексы повреждения.

Несмотря на широкое использование разнообразных инструментов оценки при различных патологиях, остаются заболевания, которые нуждаются в валидации тех или иных оценочных индексов. Одним из таких заболеваний является антифосфолипидный синдром (АФС).

АФС – приобретенное тромбофилическое состояние, основными клиническими проявлениями которого являются тромбозы сосудов любой локализации и калибра и акушерская патология (чаще – рецидивирующий синдром потери плода) [1]. К серологическими маркерами АФС относятся антифосфолипидные антитела (аФЛ): антитела к кардиолипину (аКЛ) IgG и/или IgM, антитела к β_2-гликопротеину 1 (аβ_2ГП1) IgG и/или IgM, уровень которых превышает средние показатели, и волчаночный антикоагулянт (ВА), выявляемые 2 раза с интервалом не менее 12 нед [2].

Тромбозы и акушерская патология являются критериальными клиническими признаками заболевания. Однако существуют экстракритериальные проявления, диагностическая ценность которых в настоящее время является предметом дискуссий [3–6]. В то же время наличие позитивных аФЛ в сочетании с такими клиническими проявлениями, как сетчатое ливедо (*livedo reticularis*), кожные язвы, тромбоцитопения, микроангиоэнцефалопатия, нефропатия (при исключении других заболеваний), патология клапанного

аппарата сердца (неинфекционный эндокардит Либмана–Сакса), позволяют установить диагноз вероятного АФС. Экстракритериальными серологическими маркерами АФС являются: антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФс/Пт), антитела к домену I β_2ГП1, аФЛ IgA, антитела к аннексину и др. [5].

Долгосрочный прогноз для пациентов с АФС в значительной степени зависит от риска возникновения рецидивирующих тромбозов и наличия экстракритериальных проявлений [5, 7, 8]. При АФС возможен тромбоз сосудов любого калибра и локализации. К венозным тромбозам относятся: тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоз синусов головного мозга, тромбоз вен сетчатки, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), ведущая к формированию легочной артериальной гипертензии; синдром Бадда–Киари (как проявление тромбоза печеночных вен) [9–11]. Разнообразны клинические признаки артериальных тромбозов: мигренеподобная сосудистая головная боль с аурой, инсульт, транзиторная ишемическая атака, миокардит, инфаркт миокарда, эндокардит Либмана–Сакса, артериальный тромбоз верхних и нижних конечностей, ишемические язвы ног, гангрена пальцев, аваскулярный некроз кости (асептический некроз), синдром потери плода в связи с ишемией плаценты (тромбоз фетоплацентарного кровотока, ведущий к фетоплацентарной недостаточности), потеря зрения в связи с окклюзией артерий сетчатки, стеноз почечной артерии, инфаркты селезенки, поджелудочной железы, надпочечников и других органов брюшиной полости [2, 12–18[. Почечная недостаточность в рамках аФЛ-ассоциированной нефропатии и когнитивные нарушения, связанные с повреждением ЦНС, наблюдаются у относительно высокого процента пациентов с АФС [9, 16, 19].

Поражение многих органов в результате тромбоза позволяет рассматривать АФС как общемедицинскую проблему и правомерно использовать название «системный АФС» по аналогии с системной красной волчанкой (СКВ) 1.

Для АФС характерны высокая заболеваемость и смертность [20–22]. По мнению E.P. Grika и соавт. [23], по мере прогрессирования болезни распространенность начальных клинических признаков усугублялась, несмотря на терапию. Отмечено, что за время наблюдения (в среднем 7,5 года) частота эпилептических приступов увеличилась с 1,5 до 14%. У пациенток только с акушерской патологией имелась высокая вероятность рецидива синдрома потери плода, развития венозного или артериального тромбоза. Авторы также установили, что наличие только аутоиммунной гемолитической анемии в дебюте или в процессе наблюдения было связано с неблагоприятным исходом. Подобная закономерность подтверждена и в более ранних исследованиях [24–26].

В ряде работ показано, что тромботические проявления АФС являются основными предикторами необратимого повреждения органов и смерти у пациентов с СКВ [27].

Таким образом, необходимы инструменты, позволяющие измерять активность АФС и накопленное повреждение систем органов с течением времени. Учитывая многогранные клинические проявления АФС, индексы активности и повреждения должны полностью отражать диапазон кумулятивного и/или необратимого повреждения органов в результате как заболевания, так и сопутствующей патологии или нежелательных явлений терапии. Первоначально для оценки повреждения органов при АФС использовалась шкала Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI). Однако в SDI отсутствуют ключевые особенности АФС, что не позволяет достоверно оценить повреждение органов [28, 29]. По мнению P.G. Vlachoyiannopoulos [30], SDI нельзя признать оптимальным для оценки повреждений органов при АФС, поскольку он не регистрирует все связанные с аФЛ проявления заболевания, а также не определяет надлежащим образом повреждение, связанное с венозными тромбозами.

Помимо оценки активности заболевания и индекса повреждения, при АФС необходимо учитывать факторы риска развития и рецидивирования тромбозов (см. рисунок).

В 2013 г. S. Sciascia и соавт. [32] разработали шкалу оценки активности АФС, в которой объединены профиль

Факторы риска развития и рецидивирования тромбозов при АФС

Потенциально контролируемые	*Неконтролируемые*
• Пожилой возраст • АГ • Гиперлипидемия • Малоподвижный образ жизни • Курение • Беременность • Прием оральных контрацептивов • Гормональная заместительная терапия • Активность СКВ • Интеркуррентные инфекции • Хирургические вмешательства • Стресс • Гипергомоцистеинемия • Быстрая отмена антагонистов витамина К • Тромбоцитопения	• Стойкое увеличение уровня аФЛ • Тройная позитивность – положительные аКЛ IgG и/или IgM, аβ_2ГП1 IgG и/или IgM, ВА • Тромбозы в анамнезе • Поражение клапанов сердца • Атеросклеротическое поражение сосудов • Дефекты факторов свертывания крови (дефицит антитромбина III, протромбин 20210A, мутация фактора V – Leiden, дефицит белков С и S, дифибриногенемия, высокий уровень фактора VIII, резистентность активированного белка С в отсутствие мутации Leiden, высокий уровень фактора XI, высокий уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза

Факторы риска развития и рецидивирования тромбозов при АФС ([31] в модификации])
Risk factors for the development and recurrence of thrombosis in APS (modified from [31])

Таблица 1. GAPSS
Table 1. GAPSS

Признак	Балл
Положительный результат теста на аКЛ IgG или IgM	5
Положительный результат теста на аβ2ГП1 IgG или IgM	4
Положительный результат теста на ВА	4
Положительный результат теста на аФс/Пт IgG или IgM	3
Гиперлипидемия	3
АГ	1

Таблица 2. aGAPSS
Table 2. aGAPSS

Признак	Балл
Положительный результат теста на аКЛ IgG или IgM	5
Положительный результат теста на аβ2ГП1 IgG или IgM	4
Положительный результат теста на ВА	4
Гиперлипидемия	3
АГ	1

аФЛ (аКЛ, аβ2ГП1, ВА, аФс/Пт) и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (гиперлипидемия и артериальная гипертензия, АГ). Global APS Score (GAPSS) и ее упрощенная (скорректированная) версия – adjusted GAPSS (aGAPSS) – позволяют оценить риск развития клинических проявлений у больных АФС с учетом экстракритериальных параметров заболевания, в частности аФс/Пт. В исследовании M. Radin и соавт. [5] подчеркивается клиническое значение признаков, не относящихся к критериальным, при оценке риска АФС с использованием aGAPSS. В когорте из 89 пациентов в 49% случаев наблюдалось как минимум одно экстракритериальное проявление АФС. Необходимость оценки с помощью GAPSS впоследствии была проспективно подтверждена в отдельной когорте пациентов с СКВ [33] и в группе пациентов с первичным АФС [34]. Другие исследователи указали на необходимость применения GAPSS у пациентов с АФС в качестве потенциального количественного инструмента, оценивающего риск рецидива клинических проявлений АФС [35–37].

При разработке GAPSS в критерии оценки входили курение, заместительная гормональная терапия, сахарный диабет, антинуклеарный фактор, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, антитела к Sm-антигену, к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида – U-1-РНК (антитела к RNP), к двуспиральной ДНК (дсДНК), к протромбину, фосфатидилэтаноламину и белку S, терапия низкими дозами аспирина и гидроксихлорохином, антикоагулянтная терапия [32]. Показатель GAPSS рассчитывается для каждого пациента путем сложения баллов, соответствующих различным факторам риска (табл. 1) [3]. При GAPSS ⩾10 риск тромбоза считается высоким.

Однако не во всех лабораториях есть возможность определения аФс/Пт, в связи с чем была разработана упрощенная версия GAPSS – aGAPSS (табл. 2). Как и при расчете показателя GAPPS, риск тромбоза считается высоким при сумме баллов aGAPSS ⩾10.

Помимо оценки риска тромбоза с помощью GAPSS, в 2015 г. был разработан индекс повреждения для АФС – damage index APS (DIAPS) [38]. Достоверность DIAPS сравнивалась с таковой опросника EuroQol, состоящего из пяти вопросов, характеризующих субъективные ощущения физического и психического здоровья. Анкета EuroQol используется

Таблица 3. DIAPS (12] в модификации)
Table 3. DIAPS (modified from [12])

Признак	Характеристика
	Периферические сосудистые проявления
1. Тромбоз глубоких вен	Тромбоз глубоких вен, подтвержденный данными УЗДГ
2. Перемежающаяся хромота	Судороги, боль и слабость в ногах, возникающие при ходьбе и проходящие после отдыха, связанные с сосудистой недостаточностью
3. Потеря ткани (малая)	Иссечение ткани в результате язв, эрозий
4. Потеря ткани (большая)	Ампутация органа (например, конечности или другого органа)
5. Хроническая венозная недостаточность	Морфологические или функциональные изменения сосудов, классифицируемые в соответствии с CEAP – международной классификацией хронических заболеваний вен
	Легочные проявления
6. Инфаркт легкого	Интенсивная однородная тень клиновидной формы с четкими контурами, обращенная вершиной к корню легкого, подтвержденная методами визуализации (рентгенографией или КТ)
7. Легочная артериальная гипертензия	Давление в легочной артерии >25 мм рт. ст. в покое или >30 мм рт. ст. при физической активности. Степени: легкая – 30–49 мм рт. ст., умеренная – 50–69 мм рт. ст., тяжелая – >70 мм рт. ст.
8. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия	Обструктивное поражение в долевых, сегментарных или основных ветвях легочной артерии, вызванное хронической тромбоэмболией
9. Дыхательная недостаточность	Патология, обусловленная множественными инфарктами легких

Признак	Характеристика
	Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы
10. Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	Подтвержденное данными медицинской документации
11. Инфаркт миокарда	Подтвержденный ЭКГ или ЭхоКГ
12. Кардиомиопатия	При отсутствии патологии коронарных артерий, АГ и поражения клапанного аппарата с подтверждением данными ЭхоКГ и осмотром кардиолога
13. АФС-ассоциированная патология клапанного аппарата (бессимптомная, симптоматическая)	Поражение клапана по данным ЭхоКГ: регургитация и/или стеноз митрального и/или аортального клапана II степени без гемодинамических нарушений
14. АФС-ассоциированная патология клапанного аппарата, требующая замены клапана	Прогрессирующее, симптоматическое, умеренное или тяжелое поражение клапана (III–IV функциональный класс по NYHA3)
	Нейропсихические проявления
15. Когнитивные нарушения	Дефицит памяти, трудности с расчетами, плохая концентрация внимания, трудности в разговорной или письменной речи, снижение уровня работоспособности, документированные при клиническом обследовании или формальном нейрокогнитивном тестировании
16. Эпилепсия	Тонические и клонические судороги и определенные поведенческие расстройства с подтверждением данными ЭЭГ
17. Ишемический инсульт с гемипарезом	Цереброваскулярное тромботическое событие, приводящее к парезу
18. Ишемический инсульт с гемиплегией	Цереброваскулярное тромботическое событие, обусловливающее гемиплегию или афазию
19. Мультифакторная деменция	Когнитивные нарушения вследствие тромбоза сосудов мозга, подтвержденные данными МРТ/КТ
20. Поражение черепно-мозговых нервов	Повреждение черепно-мозгового нерва, приводящее к двигательной или сенсорной дисфункции
21. Внезапная нейросенсорная тугоухость	Острая необъяснимая потеря слуха (менее чем за 72 ч), чаще односторонняя, подтвержденная аудиограммой
22. Поперечный миелит	Слабость или потеря чувствительности нижних конечностей с утратой контроля над функцией сфинктера прямой кишки и мочевого пузыря
23. Оптическая невропатия	Острая потеря зрения в результате воспаления или ишемии, подтвержденная МРТ головного мозга и орбит
24. Периферическая невропатия	Повреждение периферического нерва, приводящее к его двигательной или сенсорной дисфункции, подтвержденное данными ЭНМГ и осмотром невролога
25. Нескоординированные (хаотичные) движения:	
а) дистония	Нарушение движения, характеризующееся непроизвольным постоянным сокращением мышц, приводящим к хаотичным повторяющимся движениям
б) хорея	Нарушение движения в виде непроизвольных кратких случайных и нерегулярных движений конечностей и лица, сопровождающихся эмоциональной неустойчивостью
в) паркинсонизм	Брадикинезия, тремор, ригидность без хорошего ответа на дофаминергическую терапию
	Офтальмологические проявления
26. Окклюзия сетчатки	Окклюзия, вызванная артериальным или венозным тромбозом, обусловливающая потерю остроты зрения
27. Слепота	Полная потеря зрения, связанная с любым из перечисленных выше глазных проявлений
	Почечные проявления
28. Хроническая почечная недостаточность	СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, независимо от диализа или трансплантации
29. Протеинурия	>3,5 г/сут
30. Тромботическая микроангиопатия	По данным биопсии почки

Признак	Характеристика
	Проявления со стороны опорно-двигательного аппарата
31. Асептический некроз	Патологический процесс, характеризующийся нарушением кровотока в костной ткани, приводящий к гибели клеток костного мозга, подтвержденный методами визуализации (МРТ или рентгенография)
	Кожные проявления
32. Хронические кожные язвы	Изъязвление кожи, вызванное тромботической микроангиопатией
	Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта
33. Мезентериальный тромбоз	Тромбоз брыжеечных сосудов, приводящий к ишемии и некрозу любого сегмента кишечника, селезенки, печени или желчного пузыря
34. Синдром Бадда–Киари	Тромбоз на уровне печеночных вен либо в нижней полой вене
35. Цирроз печени	Хроническое заболевание печени, характеризующееся прогрессирующим фиброзом, ведущим к печеночной недостаточности из-за тромботической обструкции внутрипеченочных сосудов
	Эндокринные проявления
36. Надпочечниковая недостаточность	Тромбоз или геморрагический инфаркт надпочечников с последующей надпочечниковой недостаточностью
37. Гипопитуитаризм	Гипофизарная недостаточность, обусловленная тромбозом/ишемией
38. Бесплодие	Неспособность зачать ребенка в течение года регулярной половой жизни (половые контакты не реже 2 раз в неделю) без использования средств и методов контрацепции женщинами до 35 лет и женщинами старше 35 лет в течение 6 мес

Примечание. УЗДГ – ультразвуковая допплерография; КТ – компьютерная томография; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭЭГ – электроэнцефалография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЭНМГ – электронейромиография; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

для оценки состояния здоровья пациента, предоставления доказательств эффективности затрат и изучения популяционного здоровья. По мнению U. Lopes и соавт. [39], DIAPS является оптимальной для измерения степени тяжести заболевания при АФС. DIAPS включает 38 параметров АФС, затрагивающих все системы органов (табл. 3). Однако в DIAPS не отражены такие экстракритериальные проявления, как сетчатое ливедо, диффузное легочное кровотечение и признаки АФС, подобные рассеянному склерозу. Каждый параметр АФС в DIAPS оценивают следующим образом: 0 – отсутствие, 1 – наличие без осложнений, 2 – наличие с осложнениями.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что GAPSS и DIAPS могут быть полезными инструментами оценки как тяжести состояния, так и рецидива клинических проявлений у больных АФС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56-71.
Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014; 52 (1):56–71. (In Russ.).
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
3. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: «extra-criteria» manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Sep;13(9):548-60. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124. Epub 2017 Aug 3.
4. Vreede AP, Bockenstedt PL, Knight JS, et al. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Sep;29(5):458–66. doi:10.1097/BOR.0000000000000410.
5. Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug; 48(1):117-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006. Epub 2018 Jan 5.
6. Rosa RF, Ugolini-Lopes MR, Zeinad-Valim AK, et al. Difficult clinical situations in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Apr;17(4):29. doi: 10.1007/s11926-015-0502-7.
7. Alarcon-Segovia D, Pe'rez-Ruiz A, Villa AR. Long-term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2000 Sep;15(2):157-61. doi: 10.1006/jaut.2000.0402.
8. Amigo MC. Prognosis in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001 Aug; 27(3):661–9. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70227-1.
9. Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G, et al. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: Association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med.* 2006 Nov 13;166(20): 2278-84. doi: 10.1001/archinte.166.20.2278.
10. Stojanovich L. Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006 May;5(5):344-8. doi: 10.1016/j.autrev.2006.02.002. Epub 2006 Mar 3.
11. Archimandritis A, Christopoulou V, Tsirantonaki M, et al. Budd-Chiari syndrome in the context of antiphospholipid syndrome: Diagnostic and therapeutic implications. *Lupus.* 1995 Aug;4(4):329-31. doi: 10.1177/096120339500400420.
12. Lampropoulos CE, Hughes GR. The antiphospholipid (Hughes') syndrome: Changing the face of neurology. *Eur J Intern Med.* 2004 Jun;15(3): 147-50. doi: 10.1016/j.ejim.2004.01.017.
13. Muscal E, Brey RL. Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome: Risk assessments and evidence-based medicine.

Int J Clin Pract. 2007 Sep;61(9):1561-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01478.x. Epub 2007 Jun 26.
14. Soltesz P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2007 Jun;6(6):379-86. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.003. Epub 2007 Jan 31.
15. Tektonidou MG, Malagari K, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Asymptomatic avascular necrosis in patients with primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use: A prospective study by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):732-6. doi: 10.1002/art.10835.
16. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos P, Tektonidou M, Moutsopoulos HM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 6:60-2. doi: 10.1093/ndt/16.suppl_6.60.
17. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Nov; 46(11):1641-7. doi: 10.1093/rheumatology/kem158. Epub 2007 Jul 17.
18. Arnason JA, Graziano FM. Adrenal insufficiency in the antiphospholipid antibody syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Oct;25(2): 109-16. doi: 10.1016/s0049-0172(95)80024-7.
19. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2569-79. doi: 10.1002/art.20433.
20. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019-27. doi: 10.1002/art.10187.
21. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: A multicenter prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1428-32. doi: 10.1136/ard.2008.093179. Epub 2008 Sep 18.
22. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2568-76. doi: 10.1002/art.22018.
23. Grika EP, Ziakas PD, Zintaras E, et al. Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2012 Mar;39(3):516–23. doi: 10.3899/jrheum.110800.
24. Rottem M, Krause I, Fraser A, et al. Autoimmune hemolytic anaemia in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006; 15(7):473-7. doi: 10.1191/0961203306lu2336oa.
25. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Boki KA, et al. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM.* 2000 Aug;93(8):523-30. doi: 10.1093/qjmed/93.8.523.
26. Karasawa N, Taniguchi Y, Hidaka T, et al. Antiphospholipid syndrome with autoimmune hemolytic anemia which mimics thrombotic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki.* 2010 Apr;51(4):275-80.
27. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):77-82. doi: 10.1001/archinte.164.1.77.
28. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: A practical guide to their development and use. 2nd Edition. New York: Oxford University Press Inc; 2003. P. 144–54.
29. Feinstein AR. Clinimetrics. London: Yale University Press; 1987. P. 94–201.
30. Vlachoyiannopoulos PG. Dr. Vlachoyiannopoulos replies. *J Rheumatol.* 2013 Jan;40 (1):90. doi:10.3899/jrheum.120976.
31. Насонов ЕЛ. Профилактика и лечение антифосфолипидного синдрома: современные рекомендации и перспективы. Русский медицинский журнал. 2004;(6):377-85. [Nasonov EL. Prevention and treatment of antiphospholipid syndrome: current recommendations and prospects. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2004;(6):377-85. (In Russ)].
32. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Aug;52(8):1397-403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388. Epub 2013 Jan 12.
33. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Dec;66 (12): 1915-20. doi: 10.1002/acr.22388.
34. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jan;54(1): 134-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu307. Epub 2014 Aug 13.
35. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, et al. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus.* 2015 Jun;24(7):774-5. doi: 10.1177/0961203314561284. Epub 2014 Nov 28.
36. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):504-12. doi: 10.1002/art.33340.
37. Zuo Y, Li C, Karp DR, Li Z. Clinical and epidemiological correlates of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a large cohort of chinese APS patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 (suppl 10):2183.
38. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus.* 2015 Aug;24(9):927-34. doi: 10.1177/0961203315576858. Epub 2015 Mar 11.
39. Ugolini Lopes M, Aguila L, Tonon R, et al. SLICC and DIAPS: Potential indices for damage assessment in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). APLA & LACA 2013 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 18–21 September 2013, Rio de Janeiro, Brazil.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.05.2021/23.06.2021/26.06.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа подготовлена в рамках темы «Разработка методов персонифицированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (АААА-А19-119021190151-3).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic «Development of methods for personalized therapy of rheumatic diseases with comorbid pathology» (№АААА-А19-119021190151-3).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чельдиева Ф.А. https://orcid.org/0000-0001-5217-4932
Решетняк Т.М. https://orcid.org/0000-0003-3552-2522
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080