

Клиническое значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин

Решетняк Т.М.^{1,2}, Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Черкасова М.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Классическими серологическими маркерами антифосфолипидного синдрома (АФС) являются антитела к кардиолипину, антитела к β_2 -гликопротеину 1 и волчаночный антикоагулянт. Продолжается обсуждаться польза исследования других антифосфолипидных антител, не включенных в классификационные критерии, для улучшения диагностики аутоиммунной тромбофилии. В обзоре приведены данные литературы об исследовании антител к протромбину и комплексу фосфатидилсерин/протромбин у пациентов с системной красной волчанкой и АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела; антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; тромбоз; акушерская патология; антитела к протромбину; антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Черкасова МВ, Лилля АМ. Клиническое значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин. Современная ревматология. 2022;16(2):81–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-81-86

Clinical significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex

Reshetnyak T.M.^{1,2}, Cheldieva F.A.^{1,2}, Cherkasova M.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia

Classical serological markers of antiphospholipid syndrome (APS) are antibodies to cardiolipin, antibodies to β_2 -glycoprotein 1, and lupus anti-coagulant. The utility of testing other antiphospholipid antibodies, not included in the classification criteria for improving the diagnosis of autoimmune thrombophilia continues to be debated. The review presents literature data on the study of antibodies to prothrombin and the phosphatidylserine/prothrombin complex in patients with systemic lupus erythematosus and APS.

Key words: antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; systemic lupus erythematosus; thrombosis; obstetric pathology; antibodies to prothrombin; antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex.

Contact: Tatyana Magomedaliyeva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Cherkasova MV, Lila AM. Clinical significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):81–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-81-86

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) представляют собой иммуноглобулины, высокий уровень которых характерен для тромбозов сосудов любой локализации (артериальные и/или венозные) и калибра, осложнений беременности (рецидивирующие потери плода), поражений кожи (линеи), клапанов сердца, нервной системы и тромбоцитопении [1, 2]. Несмотря на свое название, аФЛ не направлены против анионных фосфолипидов, но являются частью большого семейства аутоантител, нацеленных на фосфолипид-связывающие белки плазмы или их комплекс с фосфолипидами [3, 4].

Термин «антифосфолипидный синдром» (АФС) указывает на клинические проявления с устойчиво положительными аФЛ. В настоящее время АФС признан одной из наиболее распространенных причин приобретенной тромбофилии [5]. В клинической практике антитела к кардио-

липину (аКЛ), антитела к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА) являются наиболее значимыми серологическими маркерами, включенными в классификационные критерии АФС [5]. Клиническая польза исследования других аФЛ, не входящих в классификационные критерии, продолжает обсуждаться [6, 7]. Необходимость их определения особенно важна у пациентов с тромбозом и/или акушерской патологией, у которых неоднократно исследование классических аФЛ было отрицательным [8]. Кроме того, для оценки риска тромбоза и осложнений беременности у больных с подозрением на АФС предлагается использовать не критерийные аФЛ, такие как антитела к протромбину (аПТ) и комплексу фосфатидилсерин/протромбин (анти-ФС/ПТ) [9, 10].

В 1990-е гг. было установлено, что истинными антигенными мишенями аФЛ являются не фосфолипиды как таковые,

а белки плазмы, связанные с анионной (необязательно фосфолипидной) поверхностью. Среди них описаны β_2 ГП₁ [11, 12], протромбин (ПТ) [13, 14], активированный белок С [15], белок S [15], аннексин V [16], кининогены с высокой и низкой молекулярной массой [17], окисленные липопротеины низкой плотности [18], активатор тканевого плазминогена [19, 20], фактор свертывания XII [21], С4-компонент комплемента [22], фактор комплемента Н и фактор свертывания VII/VIIA [23]. Поскольку большинство из этих белков участвуют в регуляции свертывания крови, антитела, снижающие их концентрацию в плазме или препятствующие функционированию, могут вызвать дисбаланс между про- и антикоагулянтными системами. Этим отчасти объясняется повышенный риск тромбоза у пациентов с аФЛ. Наиболее частыми и изученными аФЛ являются аКЛ, анти- β_2 -ГП₁ и аПТ. Был опубликован ряд интересных обзоров об их иммунологических и функциональных свойствах [13, 24].

Фактор свертывания II, или ПТ, присутствует в крови в большом количестве (концентрация — 0,1 мг/мл, период полураспада — около 60 ч) [25, 26]. На предпоследнем этапе каскада свертывания ПТ протеолитически 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. ПТ — витамин К-зависимый проэнзим, синтезирующийся в печени в виде неактивного зимогена, который проявляет прокоагулянтную активность через протромбиназный комплекс, вызывая превращение фибриногена в фибрин [26].

В 1959 г. Е.А. Loeliger [27] впервые заметил, что ПТ может выступать в роли кофактора для «циркулирующего антикоагулянта» при гипопротромбинемии. Гипротромбинемия ассоциируется с кровоточивостью, тогда как при АФС на фоне удлинения фосфолипид-зависимых тестов свертывания наблюдаются тромбозы, что первоначально считалось парадоксальным явлением. Предполагалось, что аПТ играют роль в увеличении частичного тромбопластинового времени в присутствии ВА, и ассоциация ВА с гипопротромбинемией связывалась со склонностью к кровотечениям [28, 29]. После описания Е.А. Loeliger [27] первого клинического наблюдения появились исследования, в которых была продемонстрирована связь между наличием аПТ и клиническими проявлениями АФС [30–34]. Впоследствии было показано, что активность ВА частично зависит от количества ПТ [35], а аПТ не нейтрализуют коагулянтную активность ПТ *in vitro* [36].

В 1990 г. был разработан иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления и определения уровня аПТ. М.Л. Bertolaccini и соавт. [11] и Т. Atsumi и соавт. [12] отметили, что аПТ, связанные с активностью ВА или клиническими проявлениями АФС, обнаруживаются только тогда, когда ПТ фиксируется на облученных пластинах или в комплексе с анионными фосфолипидами, такими как фосфатидилсерин (ФС). Существует гипотеза, что выявление у пациентов только аПТ или анти-ФС/ПТ связано с различиями либо в их аффинности, либо в эпитопах, которые они идентифицируют [37, 38]. Результаты экспериментов показали, что эти антитела распознают различные эпитопы, но имеют сходную avidность [38, 39]. В то же время Р. Zigon и соавт. [40] отметили, что аПТ обладают диагностической специфичностью, аналогичной таковой анти-ФС/ПТ при АФС у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, но низкой чув-

ствительностью. Авторы пришли к выводу, что разница в чувствительности обусловлена тем, что анти-ФС/ПТ с низкой avidностью не обнаруживали аПТ методом ИФА, подтверждая представление о том, что различные типы антител различаются по avidности. Не исключено, что чувствительность и специфичность аПТ и анти-ФС/ПТ зависят от того, какие наборы реактивов используются: коммерческие или изготовленные в лаборатории.

Выявление ВА является наиболее сильным предиктором тромбоза при АФС, однако данный диагностический тест имеет ряд ограничений, таких как влияние антикоагулянтов и плохое межлабораторное согласование. У двух третей пациентов позитивность по ВА, по-видимому, обусловлена аПТ, обычно обнаруживаемыми методом ИФА. F. Pregnolato и соавт. [39] сообщили, что связывание ПТ с ФС повышает чувствительность твердофазного анализа аПТ. При тестировании анти-ФС/ПТ полуколичественным методом ИФА с применением тест-систем фирмы QUANTA Lite® у 80 пациентов с АФС частота позитивности составила 81,3%, тогда как при включении в анализ только ВА-положительных пациентов она увеличилась до 87,6%. При этом выявлена статистически значимая взаимосвязь анти-ФС/ПТ с ВА ($p=0,006$). Отмечено, что у пациентов с АФС и тромбозами уровень IgG анти-ФС/ПТ намного выше, чем у бессимптомных носителей аФЛ ($p=0,012$). Чтобы исключить возможную перекрестную реактивность анти- β_2 -ГП₁ с анти-ФС/ПТ были проверены два моноклональных антитела анти- β_2 -ГП₁ и аффинно очищенный поликлональный анти- β_2 -ГП₁, полученный из сыворотки пациента, который реагировал как против β_2 -ГП₁, так и против комплекса ФС/ПТ. Оказалось, что оба моноклональных антитела анти- β_2 -ГП₁ не проявляли реактивности против комплекса ФС/ПТ, как и аффинно очищенные поликлональные IgG анти- β_2 -ГП₁ не реагировали на антиген ФС/ПТ, сохраняя при этом свою активность анти- β_2 -ГП₁. Эти данные доказали, что анти-ФС/ПТ представляют собой определенную популяцию антител при АФС. Более того, связь между анти-ФС/ПТ, определяемыми методом ИФА, и ВА может способствовать их внедрению в качестве суррогатного теста для ВА, что особенно полезно для преодоления технических ограничений при проведении анализа.

В исследовании М. Chinnaraj и соавт. [14] было обнаружено, что некоторые анти-ФС/ПТ эффективно распознают ПТ в растворе после изменения конформации при воздействии фрагмента I ПТ на растворитель. Кроме того, идентифицированы и охарактеризованы две ранее неизвестные субпопуляции анти-ФС/ПТ: тип I и тип II, использующие фрагмент I ПТ в разных эпитопах и имеющие разнообразные механизмы взаимодействия. Тип I нацелен на разрывный эпитоп, зависящий от плотности, в то время как тип II задействует C-концевую часть Gla-домена ПТ, которая остается доступной для связывания даже тогда, когда он связан с фосфолипидами. На основании полученных данных пациенты с АФС, положительные по анти-ФС/ПТ, были разделены на две группы (А и В) в соответствии с профилем аутоантител. В группу А вошли больные в основном с антителами I типа, тогда как в группу В — с антителами как I, так и II типа. Было подчеркнуто, что результаты исследования дают надежду на лучшее понимание гетерогенности антител к ПТ и их взаимосвязи с тромбозом по типу механизма распознавания антигена — аутоантитела при АФС [14, 25].

Связь между АФС и аПТ, обнаруживаемыми как позитивность либо по аПТ, либо по анти-ФС/ПТ, была оценена в ряде работ, в которых были получены противоречивые результаты [30–32]. Данные собственного исследования, основанного на изучении аПТ у 56 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и АФС, из которых 6 были позитивны по IgG-аПТ, показали, что, несмотря на отсутствие значимых различий в частоте тромбозов, относительный риск их развития увеличивался в 5,6 раза при высоких уровнях IgG-аПТ по сравнению с низкими уровнями этих антител (95% доверительный интервал, ДИ 1,1–27,8) [41]. В то же время, по данным опубликованного в 2003 г. метаанализа, не обнаружено связи между аПТ и риском тромбоза [33], тогда как в более позднем систематическом обзоре отмечено, что аПТ и анти-ФС/ПТ являются факторами риска тромботических событий [34]. Обзор, выполненный S. Sciascia и соавт. [34], включал 7 исследований, в которых напрямую сравнивались аПТ и анти-ФС/ПТ, а также данные 38 работ, основанных на обследовании более чем 7000 пациентов и лиц контрольных групп, в которых анализировались аПТ, и еще 10 исследований, касавшихся изучения анти-ФС/ПТ. Риск тромбоза увеличивался при наличии аПТ (отношение шансов, ОШ 2,3; 95% ДИ 1,72–3,5). В то же время позитивные уровни анти-ФС/ПТ являлись более сильным фактором риска как артериального, так венозного тромбоза, чем аПТ (ОШ 5,11; 95% ДИ 4,2–6,3 и ОШ 1,82; 95% ДИ 1,44–2,75 соответственно). В заключение было подчеркнуто, что рутинное исследование уровня анти-ФС/ПТ (но не аПТ) может быть полезным для определения тромботического риска у пациентов с предшествующим тромбозом и/или СКВ. Включение этих антител в качестве лабораторных критериев АФС, несомненно, должно быть изучено дополнительно.

В двух проспективных исследованиях продемонстрировано, что наличие аПТ является предиктором первого или повторного тромбоза у пациентов с аФЛ [37, 42]. Помимо этого, было отмечено, что у лиц с устойчиво позитивными аКЛ и ВА более высокий риск тромбоэмболических осложнений ассоциировался с комбинацией аПТ и ВА [37], а IgG-аПТ при СКВ – с предикторами тромботических осложнений [42]. N. Bizzaro и соавт. [42] в течение 15-летнего наблюдения выявили тромбоз у 14 из 101 пациента, в том числе венозный – у 9 и артериальный – у 5. IgG- и/или IgM-аПТ, анти-β₂-ГП₁, аКЛ и ВА были обнаружены в 10, 9, 7 и 9 случаях соответственно. Чувствительность и специфичность аПТ в отношении развития тромбоза составили 71,4 и 78,2%, аКЛ – 50 и 71,3%, анти-β₂-ГП₁ – 64,3 и 75,8% и ВА – 64,3 и 80,4% соответственно. Для каждого теста была определена позитивная и отрицательная предсказательная ценность, которая для аПТ равнялась 34,5 и 94,4%, для аКЛ – 21,9 и 89,9%, для анти-β₂-ГП₁ – 31 и 93% и для ВА – 34,6 и 93,3% соответственно. Пятилетняя выживаемость наблюдалась у 90% пациентов без тромбоза, а 10- и 15-летняя – у 85,8%. Риск тромбоза возрастал с увеличением числа положительных тестов на аФЛ. Хотя ранее было отмечено, что тройная позитивность по аФЛ (аКЛ, анти-β₂-ГП₁, ВА) ассоциируется с высоким риском возникновения тромбоза [43], результаты исследования показали, что при позитивности четырех тестов на аФЛ риск тромбоза был в 30 раз выше, чем при отсутствии этих антител.

Клиническая значимость анти-ФС/ПТ в диагностике АФС отмечена рядом исследователей [12, 44, 45]. Так, T. Atsumi и соавт. [12] показали, что выявление анти-ФС/ПТ при си-

стемном аутоиммунном заболевании увеличивает риск развития АФС в 3,6 раза. Кроме того, позитивность по анти-ФС/ПТ оказалась независимым фактором риска акушерских осложнений, особенно у пациенток с системными аутоиммунными заболеваниями [44]. Как IgG-, так и IgM-анти-ФС/ПТ ассоциировались с позитивностью по ВА, с венозным, но не артериальным тромбозом. Имеются единичные сообщения о связи анти-ФС/ПТ с артериальными тромбозами, в основном с ишемическими цереброваскулярными [46, 47], что, возможно, объясняется меньшей частотой при АФС артериальных тромбозов, чем венозных.

В работе M.T. Mullen и соавт. [46] в течение 48 ч с момента появления симптомов транзиторной ишемической атаки (ТИА) были исследованы классические аФЛ, включая аКЛ, анти-β₂-ГП₁, и более новые аФЛ, такие как анти-ФС/ПТ, антитела к доменам 1 и 4/5 анти-β₂-ГП₁. Первичным исходом считалась комбинация инсульта либо 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 было зарегистрировано 167 больных. В 40 (25%) случаях обнаружена комбинированная конечная точка (развитие инсульта на фоне клинического/субклинического атеросклероза). Антитела были исследованы у 158 пациентов. Позитивность по IgG-анти-ФС/ПТ значимо ассоциировалась с инсультом/смертью (ОШ 16,3; 95% ДИ 2,3–116,7; p=0,005) и не была связана с комбинированной конечной точкой (ОШ 4,7; 95% ДИ 0,8–29,2; p=0,10). По данным многофакторного анализа, позитивность по IgG-анти-ФС/ПТ оставалась связанной с инсультом/смертью (ОШ 15,7; 95% ДИ 2,0–125,6; p=0,009). Ассоциации с другими аФЛ и клиническим исходом, а также с атеросклерозом не выявлено. Результаты исследования позволили сделать заключение, что, в отличие от других аФЛ, IgG-анти-ФС/ПТ независимо связаны с инсультом или смертью у пациентов с ТИА.

Еще в одной работе подтверждена важность определения анти-ФС/ПТ для верификации АФС. M.J. Sanfelippo и соавт. [47] исследовали анти-ФС/ПТ в 728 образцах сыворотки крови пациентов с подозрением на АФС, но не имевших аКЛ и анти-β₂-ГП₁. В 41 образце был выявлен повышенный уровень анти-ФС/ПТ. Тромботические события зарегистрированы у 11 из 22 пациентов, у которых были доступны для анализа истории болезни. У 6 из них также имелась позитивность по ВА. В целом эти данные подтверждают целесообразность исследования анти-ФС/ПТ у больных, негативных по классическим аФЛ, с целью улучшения диагностики АФС. Важность анти-ФС/ПТ как диагностического маркера АФС подтверждена S. Sciascia и соавт. [48], которые попытались установить профиль аФЛ, обеспечивающий наилучшую диагностическую точность. Тестирование 6 разновидностей аФЛ дало 23 возможные комбинации результатов. Профиль антител, включавший позитивность по ВА, анти-β₂-ГП₁, анти-ФС/ПТ, обеспечивал наилучшую диагностическую точность в случаях АФС в целом и отдельно для тромбоза и потери беременности: ОШ – 3,73 (95% ДИ 1,82–5,38); ОШ – 3,75 (95% ДИ 2,13–6,62) и ОШ – 4,82 (95% ДИ 2,17–10,72 соответственно), а также специфичность по сравнению с другими комбинациями антител, включая профиль классических аФЛ.

Модели прогнозирования риска осложнений все чаще применяются как в медицинских исследованиях, так и в

ОБЗОРЫ / REVIEWS

клинической практике [49]. Недавно были разработаны три балльные системы для количественной оценки вероятности развития тромбоза и акушерских осложнений при АФС, направленной на улучшение стратификации пациентов в соответствии с риском осложнений [50–52].

Две из этих шкал включают аПТ наряду с другими переменными, вычисляемыми при оценке риска тромбоза или акушерской патологии. К. Otomo и соавт. [51] разработали счет аФЛ (APL-Score, APL-S) для количественной оценки риска тромботических осложнений. Алгоритм был создан на основе нескольких анализов аФЛ, при этом каждому анализу присваивался определенный балл, взвешенный по относительному риску наличия клинических проявлений АФС. И хотя APL-S проявил себя как полезный количественный показатель для диагностики АФС и прогностический маркер тромбоза, он не учитывал традиционные факторы риска тромбоза в дополнение к профилю аФЛ и не оценивал риск потери беременности, которая является клиническим проявлением АФС. S. Sciascia и соавт. [52] провели независимую проверку счета аФЛ и доказали, что APL-S коррелирует с анамнезом тромбоза или потерей беременности и тем самым является подходящим количественным маркером АФС [53]. При этом авторы предложили альтернативную оценку, основанную на комбинации независимых факторов риска тромбоза и потери беременности, — глобальную оценку АФС (Global Antiphospholipid Syndrome Score, GAPSS). Этот показатель не только учитывает профиль аФЛ (по критериям АФС [5] и некритериальные аФЛ [48]), но и включает обычные факторы сердечно-сосудистого риска и профиль аутоиммунных антител (см. таблицу).

Было установлено, что позитивность по анти-ФС/ПТ является важной переменной шкалы GAPSS, которая учитывает большое количество факторов, включая профиль аФЛ, обычные факторы сердечно-сосудистого риска, профиль

Шкала оценки активности АФС – GAPSS

APS activity rating scale – Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS)

Признак	Балл
Положительный результат теста на аКЛ IgG или IgM	5
Положительный результат теста на анти-β ₂ -ГП ₁ IgG или IgM	4
Положительный результат теста на ВА	4
Положительный результат теста на анти-ФС/ПТ IgG или IgM	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1

аутоиммунных антител и использование препаратов для профилактики тромбоза [38]. GAPSS может быть рассчитана для каждого пациента путем добавления баллов, соответствующих различным факторам риска. Значения GAPSS ≥10 продемонстрировали наилучшую диагностическую точность по сравнению с другими пороговыми значениями.

В заключение следует отметить, что в диагностике АФС остаются трудности, поскольку существует большое количество других причин тромбоза, не связанных с аутоиммунными нарушениями, и патологии беременности, приводящих к ее потере. Несвоевременное выявление АФС может иметь негативные последствия, но пропущенный диагноз способен обусловить более тяжелый исход. В связи с этим цель исследований клинического значения различных аутоантител состоит в том, чтобы разработать и стандартизировать наиболее полную, чувствительную, специфичную, надежную и экономически эффективную панель тестов аФЛ, которые в идеале будут выявлять только клинически значимые антитела. Определение анти-ФС/ПТ обеспечивает сопоставимую чувствительность с аКЛ со значительным перекрестом с ВА, что может способствовать диагностике и лечению АФС и связанных с ними расстройств.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования анти-ФС/ПТ с целью улучшения диагностики АФС, а также разработки шкал стратификации риска развития его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1498–509. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X
- Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС и др. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;(4):4–21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, mechanism of development, therapy issues. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(4):4–21. (In Russ.)].
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033–44. doi: 10.1056/NEJMra1112830.
- Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Монография. Москва: Литтера; 2004. С. 36. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom. Monografiya* [Antiphospholipid Syndrome. Monograph]. Moscow: Littera; 2004. P. 36].
- 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.
- Bertolaccini ML. Antibodies to prothrombin. *Lupus*. 2012 Jun;21(7):729–31. doi: 10.1177/0961203312443299.
- Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Лила АМ. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. 2021;(2):4–15. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Antiphospholipid antibodies and their clinical significance. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2021;(2):4–15. (In Russ.)].
- Bertolaccini ML, Gomez S, Pareja JF, et al. Antiphospholipid antibody tests: spreading the net. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1639–43. doi: 10.1136/ard.2005.035824.
- Bertolaccini ML, Amengual O, Atsumi T, et al. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):191–205. doi: 10.1177/0961203310397082.
- Bradacova P, Slavik L, Ulehlova J, et al. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Biomedicines*. 2021 Feb 8;9(2):166. doi: 10.3390/biomedicines9020166.
- Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, et al. Antiprotease antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical

- cal significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost.* 2005 Feb;93(2):289-97. doi: 10.1160/TH04-06-0382.
12. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1982-93. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1982::AID-ANR9>3.0.CO;2-2.
13. Galli M, Beretta G, Daldossi M, et al. Different anticoagulant and immunological properties of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 1997 Mar;77(3):486-91.
14. Chinnaraj M, Planer W, Pengo V, Pozzi N. Discovery and characterization of 2 novel subpopulations of aPS/PT antibodies in patients at high risk of thrombosis. *Blood Adv.* 2019 Jun 11;3(11):1738-49. doi: 10.1182/bloodadvances.2019030932.
15. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood.* 1993 May 15;81(10):2618-25.
16. Matsuda J, Saitoh N, Gohchi K, et al. Anti-annexin V antibody in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibody. *Am J Hematol.* 1994 Sep;47(1):5-8. doi: 10.1002/ajh.2830470112.
17. Sugi T, McIntyre JA. Autoantibodies to phosphatidylethanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex. *Blood.* 1995 Oct 15;86(8):3083-9.
18. Vaarala O, Alfthan G, Jauhainen M, et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1993 Apr 10;341(8850):923-5. doi: 10.1016/0140-6736(93)91213-6.
19. Cugno M, Dominguez M, Cabibbe M, et al. Antibodies to tissue-type plasminogen activator in plasma from patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2000 Mar;108(4):871-5. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.01948.x.
20. Острякова ЕВ, Решетняк ТМ, Айсина РБ, и др. Уровни плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа при антифосфолипидном синдроме. Терапевтический архив. 2012;84(5):50-7. [Ostryakova EV, Reshetnyak TM, Aisina RB, et al. Levels of plasminogen and plasminogen activator inhibitor type 1 in antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(5):50-7. (In Russ.)].
21. Jones DW, Gallimore MJ, MacKie IJ, et al. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):721-6. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02251.x.
22. Rampazzo P, Biasiolo A, Garin J, et al. Some patients with antiphospholipid syndrome express hitherto undescribed antibodies to cardiolipin-binding proteins. *Thromb Haemost.* 2001 Jan;85(1):57-62.
23. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, et al. Factor VII/VIIa: a new antigen in the anti-phospholipid antibody syndrome. *Br J Haematol.* 2003 Feb;120(4):618-26. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04161.x.
24. Arnout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2001 Jul;86(1):83-91.
25. Chinnaraj M, Pengo V, Pozzi N. A Novel ELISA Assay for the Detection of Anti-Prothrombin Antibodies in Antiphospholipid Syndrome Patients at High Risk of Thrombosis. *Front Immunol.* 2021 Sep 8;12:741589. doi: 10.3389/fimmu.2021.741589.
26. Решетняк ВИ, Журавель СВ, Кузнецова НК и др. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). Общая реаниматология. 2018;14(5):58-84. [Reshetnyak VI, Zhuravel' SV, Kuznetsova NK, et al. The Hemostasis System in Normal and Transplantation (Review). *Obshchaya reanimatologiya.* 2018;14(5):58-84. (In Russ.)].
27. Loeliger EA. Prothrombin as cofactor for circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? *Thromb Diath Haemorrh.* 1959;(3):237-56.
28. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, et al. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood.* 1983 Apr;61(4):684-92.
29. Fujiwara K, Shimizu J, Tsukahara H, Shimada A. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2019 Oct;39(10):1811-9. doi: 10.1007/s00296-019-04404-7.
30. Pengo V, Denas G, Bison E, et al; Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). Prevalence and significance of anti-prothrombin (aPT) antibodies in patients with Lupus Anticoagulant (LA). *Thromb Res.* 2010 Aug;126(2):150-3. doi: 10.1016/j.thromres.2010.05.018.
31. Pengo V, Biasiolo A, Brocco T, et al. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins in patients with thrombosis and phospholipid-reactive antibodies. *Thromb Haemost.* 1996 May;75(5):721-4.
32. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020 Jan;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610.
33. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2003 Oct 15;102(8):2717-23. doi: 10.1182/blood-2002-11-3334.
34. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2014 Feb;111(2):354-64. doi: 10.1160/TH13-06-0509.
35. Permpikul P, Rao LV, Rapaport SI. Functional and binding studies of the roles of prothrombin and beta 2-glycoprotein I in the expression of lupus anticoagulant activity. *Blood.* 1994 May 15;83(10):2878-92.
36. Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood.* 1988 Aug;72(2):512-9.
37. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 Jun;3(6):1231-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01295.x.
38. Bardin N, Alessi MC, Dignat-George F, et al. Does the anti-prothrombin antibodies measurement provide additional information in patients with thrombosis? *Immunobiology.* 2007;212(7):557-65. doi: 10.1016/j.imbio.2007.02.001.
39. Pregnolato F, Chighizola CB, Encabo S, et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies: an additional diagnostic marker for APS? *Immunol Res.* 2013 Jul;56(2-3):432-8. doi: 10.1007/s12026-013-8421-z.
40. Zigon P, Cucnik S, Ambrohi A, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex as an additional diagnostic marker of APS? *Lupus.* 2012 Jun;21(7):790-2. doi: 10.1177/0961203312444173.
41. Kondratieva L, Reshetnyak T, Alexandrova E, Novikov A, Lipatova N, Dobrovolskiy A, Nasonov E. The level of protrombin and antiprotrombin antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65:67.
42. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. *J Thromb Haemost.* 2007 Jun;5(6):1158-64. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02532.x.
43. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2005 Jun;93(6):1147-52. doi: 10.1160/TH04-12-0839.
44. Zigon P, Cucnik S, Ambrohi A, et al. Detection of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies and their potential diagnostic value. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:724592. doi: 10.1155/2013/724592.
45. Tselios K, Sarantopoulos A, Gkoukouloulas I, Boura P. The role of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies in thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus patients. *Front Neurol.* 2013 Jun 4;4:66. doi: 10.3389/fneur.2013.00066.
46. Mullen MT, Messe SR, Kasner SE, et al. Anti-Phosphatidylserine-Prothrombin Antibodies are Associated with Outcome in a TIA

- Cohort. *Front Neurol*. 2012 Sep 28;3:137. doi: 10.3389/fneur.2012.00137.
47. Sanfelippo MJ, Joshi A, Schwartz S, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex in suspected antiphospholipid syndrome in the absence of antibodies to cardiolipin or Beta-2-glycoprotein I. *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1349-52. doi: 10.1177/0961203313497120.
48. Sciascia S, Murru V, Sanna G, et al. Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible combinations of antiphospholipid antibody specificities. *J Thromb Haemost*. 2012 Dec;10(12):2512-8. doi: 10.1111/jth.12014.
49. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2345-52. doi: 10.1001/jama.2009.1757.
50. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, et al. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1517-8. doi: 10.1136/ard.2010.145177.
51. 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.
52. 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.
53. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):142-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201985.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.02.2022/27.03.2022/1.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования №1021051402790-6.

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 №1021051402790-6.

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.

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

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

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

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