

# Антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин у пациентов с антифосфолипидным синдромом

Т.М. Решетняк<sup>✉1,2</sup>, Ф.А. Чельдиева<sup>1,2</sup>, М.В. Черкасова<sup>1</sup>, А.М. Ли́ла<sup>1,2</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Определить значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (анти-ФС/ПТ) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

**Материалы и методы.** В исследование включены 190 пациентов: 123 (64,7%) с достоверной СКВ и 55 (29%) – с первичным АФС. Контрольную группу оставили 100 относительно здоровых человек, сопоставимых по возрасту. Всем пациентам исследовались классические антифосфолипидные антитела, а также иммуноглобулин (Ig)G/IgM-анти-ФС/ПТ иммуноферментным анализом.

**Результаты.** На основании средних значений IgG/IgM-анти-ФС/ПТ группы контроля выделены уровни позитивности – среднее арифметическое ( $M$ ) + 3 или 5 стандартных отклонений ( $SD$ ):  $M+3SD$  и  $M+5SD$ . Уровни IgG-анти-ФС/ПТ выше 73,6 Ед/мл ( $M+5SD$ ) диагностически более точные, для IgM-анти-ФС/ПТ – выше 18,0 Ед/мл. IgG-анти-ФС/ПТ выявлены у 84 (44%) из 190 пациентов. Уровни выше диагностических выявлялись у 68 (65%) из 104 пациентов с АФС (55 – с первичным АФС и 59 – с СКВ+АФС). Тромбозы достоверно чаще отмечались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ по сравнению с пациентами, негативными по IgG-анти-ФС/ПТ. Артериальные, но не венозные тромбозы ассоциировались с позитивностью по IgG-анти-ФС/ПТ.

**Заключение.** Частота выявления IgG-анти-ФС/ПТ у обследованных пациентов составила 44%, IgM-анти-ФС/ПТ – 29% и их сочетание – 19% из 190 больных. Медиана уровней IgG-анти-ФС/ПТ достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой. Тромбоз ассоциировался с позитивностью IgG-анти-ФС/ПТ. Артериальные тромбозы значимо чаще регистрировались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. Чувствительность IgG-анти-ФС/ПТ для достоверного АФС при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл составила 59%, специфичность – 92%, для IgM-анти-ФС/ПТ – 35 и 91% соответственно.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин, антифосфолипидные антитела

**Для цитирования:** Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Черкасова М.В., Ли́ла А.М., Насонов Е.Л. Антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 2022;94(5):628–634. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201488

ORIGINAL ARTICLE

## Antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex in the diagnosis of antiphospholipid syndrome

Tatiana M. Reshetnyak<sup>✉1,2</sup>, Fariza A. Cheldieva<sup>1,2</sup>, Mariya V. Cherkasova<sup>1</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,2</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To determine the significance of antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex (aPS/PT) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) antiphospholipid syndrome (APS).

**Materials and methods.** A total of 190 patients were included in the study: 123 (64.7%) with reliable SLE and 55 (29%) with PAPS. The control group included 100 relatively healthy subjects of comparable age. All patients were tested for classical aPL as well as IgG/IgM-anti-PS/PT by enzyme immunoassay.

**Results.** Based on the average values of IgG/IgM aPS/PT of the control group, the levels of positivity were allocated mean ( $M$ ) + 3 or 5 standard deviations ( $SD$ ):  $M+3SD$  and  $M+5SD$ . IgG aPS/PT levels above 73.6 U/ml ( $M+5SD$ ) were more accurate diagnostic, for IgM aPS/PT – above 18.0 U/ml. IgG-aPS/PT were detected in 84 (44%) of 190 patients. Levels above diagnostic levels were detected in 68 (65%) of 104 patients with APS (55 with PAPS and 59 with SLE+APS). Thrombosis was significantly more common in patients with IgG aPS/PT compared with patients negative for IgG aPS/PT. Arterial but not venous thrombosis was associated with IgG aPS/PT positivity.

**Conclusion.** The frequency of detection of IgG aPS/PT in the examined patients was 44%, IgM aPS/PT – 29% and their combination – 19% of 190 patients. Half of the patients with probable APS had positive IgG aPS/PT and third – IgM aPS/PT. Median IgG aPS/PT were significantly higher in patients with APS compared to patients without APS and the control group. Thrombosis was associated with IgG aPS/PT. Arterial thrombosis was significantly more frequently reported in patients with IgG aPS/PT. The sensitivity of IgG aPS/PT for reliable APS at levels greater than 73.6 units/ml was 59%, specificity – 92%, for IgM aPS/PT – 35% and 91%, respectively.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex, antiphospholipid antibodies

**For citation:** Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Cherkasova MV, Lila AM, Nasonov EL. Antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):628–634. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201488

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Решетняк Татьяна Магомедовна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. тромбозовспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(905)538-22-76; e-mail: t\_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

✉Tatiana M. Reshetnyak. E-mail: t\_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Антифосфолипидный синдром (АФС) является системным аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется тромбозом сосудов любого калибра и локализации и/или четко определенными акушерскими осложнениями, возникающими у пациентов с устойчиво позитивными антифосфолипидными антителами (аФЛ) [1–3]. К лабораторным критериям АФС относятся: антитела к кардиолипину (аКЛ), к  $\beta_2$ -гликопротеину I (анти- $\beta_2$ -ГП I) любого из изоформ иммуноглобулина (Ig)G или IgM и волчаночный антикоагулянт (ВА) [4, 5]. Аутоантитела, не включенные в серологические критерии АФС, которые распознают другие белки свертывания крови или фосфолипид-связанные белки, такие как антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (анти-ФС/ПТ), предложены в качестве биомаркеров для «серонегативных» пациентов с АФС, тех, которые имели негативные результаты по критериальным антителам [5–7]. Очевидно, что профили антител при АФС, а не отдельные их значения и разновидности, лучше всего определяют риск развития у пациентов клинических проявлений этого синдрома [8–12]. Необходимы другие маркеры АФС, которые могли бы использоваться в оценке риска тромбоза и исходов АФС. Среди них обсуждается роль анти-ФС/ПТ [7, 8].

**Цель исследования** – определить частоту анти-ФС/ПТ у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) с АФС и без него, первичным АФС (ПАФС).

### Материалы и методы

В исследование включены 190 пациентов, подписавших информированное согласие; 123 (64,7%) из них – с достоверной СКВ (табл. 1) и 55 (29%) – с ПАФС.

Контрольную группу составили 100 относительно здоровых человек, сопоставимых по возрасту, и группу сравнения – 50 пациентов с различными ревматическими заболеваниями.

Диагноз АФС основывался на международных классификационных критериях 2006 г. [13]. При отсутствии признаков любого другого заболевания и наличии у пациента признаков достоверного АФС диагностировался ПАФС. Вероятный АФС (верАФС) выставлялся при отсутствии признаков ревматических заболеваний и патологии, способствующей выработке аФЛ, при стойкой позитивности по аФЛ и/или наличии внекритериальных проявлений заболевания (сетчатого ливедо, тромбоцитопении, микроангиопатии головного мозга и др.). Диагноз СКВ основывался на классификационных критериях Американской коллегии ревматологов (1997 г.) [14, 15].

Все пациенты, включенные в исследование, обследовались и получали основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ «НИИ ревмато-

**Таблица 1. Характеристика 190 пациентов, включенных в исследование**

**Table 1. Characteristics of 190 patients included in the study**

Параметр	Значение параметра
Возраст, лет	37,0 [29,0–44,0]
Длительность заболевания, годы	7,0 [2,0–15,0]
Пол: мужчины/женщины, абс. (%)	44 (23)/146 (77)
Число пациентов с СКВ без аФЛ, абс. (%)	51 (27)
Число пациентов с СКВ и аФЛ без АФС, абс. (%)	13 (7)
Число пациентов с СКВ и АФС, абс. (%)	59 (31)
Число пациентов с ПАФС, абс. (%)	55 (29)
Число пациентов с верАФС, абс. (%)	12 (6)
Тромбоз*, абс. (%)	117 (62)
Венозный тромбоз, абс. (%)	57 (49)
Артериальный тромбоз, абс. (%)	35 (30)
Артериальный и венозный тромбоз*, абс. (%)	25 (21)
IgG-аКЛ, абс. (%)	96 (50)
IgM-аКЛ, абс. (%)	33 (17)
IgG+IgM-аКЛ, абс. (%)	23 (12)
IgG-анти- $\beta_2$ -ГП I, абс. (%)	99 (52)
IgM-анти- $\beta_2$ -ГП I, абс. (%)	37 (19)
IgG+IgM-анти- $\beta_2$ -ГП I, абс. (%)	32 (17)
Терапия антикоагулянтами, абс. (%)	105 (55)

\*Включая данные анамнеза, за весь период заболевания.

логии им. В.А. Насоновой». Всем больным до включения в исследование и в процессе наблюдения проводились стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Иммунологическое исследование: иммунологический анализ крови включал общепринятую панель по СКВ. Определение IgG/IgM-аКЛ, IgG/IgM-анти- $\beta_2$ -ГП I проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). У всех пациентов, включенных в эту работу, исследовались классические аФЛ в двух временных точках, разделенных не менее чем 12 нед.

**Чельдиева Фариза Алановна** – мл. науч. сотр. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», аспирант каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

ORCID: 0000-0001-5217-4932

**Черкасова Мария Владимировна** – канд. биол. наук, врач клинической лабораторной диагностики, науч. сотр. лаб. тромбовоспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

ORCID: 0000-0002-3246-1157

**Лила Александр Михайлович** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

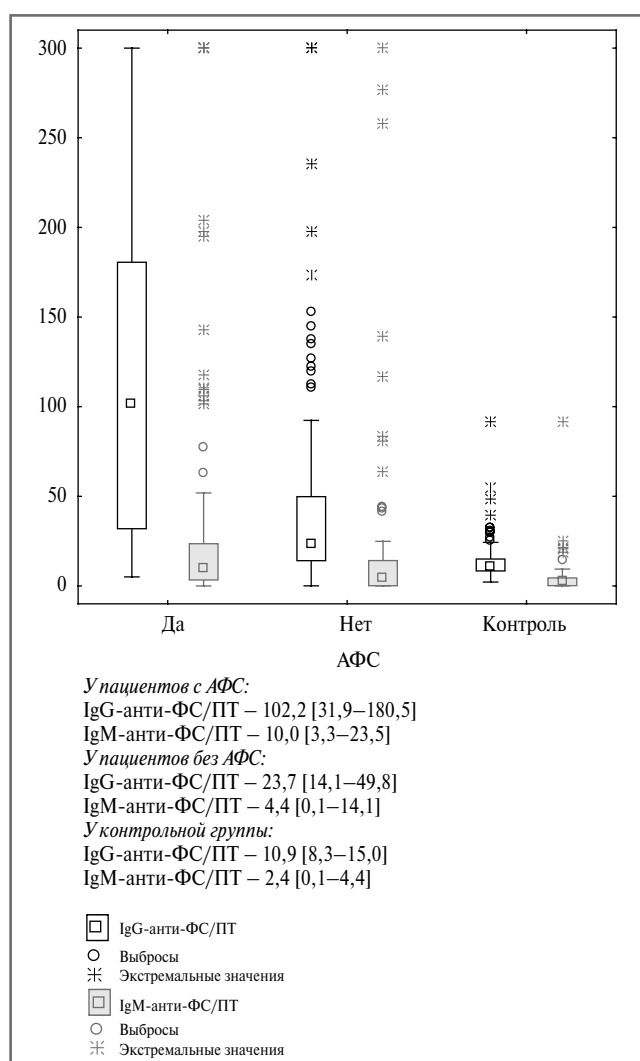
**Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1598-8360

**Fariza A. Cheldieva.** ORCID: 0000-0001-5217-4932

**Mariya V. Cherkasova.** ORCID: 0000-0002-3246-1157

**Aleksander M. Lila.** ORCID: 0000-0002-6068-3080

**Evgeny L. Nasonov.** E-mail: nasonov@irramn.ru;  
ORCID: 0000-0002-1598-8360



**Рис. 1. Медиана IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ у пациентов с АФС и без.**

**Fig. 1. Median IgG-aFS/PT and IgM-aFS/PT in patients with and without antiphospholipid syndrome (APS).**

Определение IgG/IgM-анти-ФС/ПТ проводилось ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tescan sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA Serin-Prothrombin-GM. IgG/IgM-анти-ФС/ПТ измерялись в Ед/мл. Позитивными по данным фирмы-изготовителя считались значения  $>18$  Ед/мл. Диапазон измерений составил 1–300 Ед/мл.

Статистика: для описания количественных переменных использовались следующие показатели: медиана ( $Me$ ), 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 оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа:  $\chi^2$  (критерий Пирсона), при числе случаев менее 10 использовался  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

На основании средних значений IgG/IgM-анти-ФС/ПТ (методом ИФА) группы контроля выделены уровни позитивности – среднее арифметическое ( $M$ ) + 3 или 5 стандартных отклонений ( $SD$ ):  $M+3SD$  и  $M+5SD$ . Оценена диагностическая ценность выделенных уровней позитивности

и уровня, предложенного фирмой-производителем, по следующим показателям: чувствительность (истинно позитивные/истинно позитивные + ложноотрицательные), специфичность (истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложнопозитивные), точность (общая валидность) теста (истинно позитивные + истинно отрицательные/истинно позитивные + истинно отрицательные + ложнопозитивные + ложноотрицательные), отношение правдоподобия положительного результата – ОППР (чувствительность/1 – специфичность), отношение правдоподобия отрицательного результата – ОПОР (1 – чувствительность/специфичность), прогностическая ценность положительного результата – ППЦ (истинно позитивные/истинно позитивные + ложнопозитивные), прогностическая ценность отрицательного результата – ОПЦ (истинно отрицательные/истинно отрицательные + ложноотрицательные) и частота ложных срабатываний (1 – специфичность).

## Результаты

Средние уровни IgG-анти-ФС/ПТ в группе контроля составили  $14,10 \pm 11,89$  Ед/мл. Выделены следующие уровни позитивности для IgG-анти-ФС/ПТ: 49,8 Ед/мл ( $M+3SD$ ) и 73,6 Ед/мл ( $M+5SD$ ). Полученные значения выше значений, предлагаемых фирмой-производителем ( $>18$  Ед/мл). При уровне позитивности IgG-анти-ФС/ПТ 73,6 Ед/мл ( $M+5SD$ ) отмечалась более высокая специфичность (92%), точность теста – 81%, ОППР – 7,37, ППЦ – 79%, частота ложных срабатываний – 19%. Уровни IgG-анти-ФС/ПТ выше 73,6 Ед/мл ( $M+5SD$ ) диагностически более точные, и анализ результатов проводился по этим значениям.

Диагностическая ценность для IgM-анти-ФС/ПТ, по данным фирмы-изготовителя ( $>18,0$  Ед/мл), являлась наиболее подходящей: имела более высокую чувствительность (35%), точность теста – 72%, ОППР – 3,88, ОПОР – 0,71, ППЦ – 66%, ОПЦ – 73%.

IgG-анти-ФС/ПТ выявлены у 84 (44%) из 190 пациентов. Уровни выше диагностических выявлены у 68 (65%) из 104 пациентов с АФС. Частота выявления IgG-анти-ФС/ПТ по группам следующая: 35 (64%) из 55 ПАФС, 6 (50%) из 12 – с верАФС, 33 (56%) из 59 – с СКВ+АФС, 10 (16%) из 64 – с СКВ. У пациентов с ПАФС и СКВ+АФС достоверно чаще встречались IgG-анти-ФС/ПТ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,0001$ ), группой сравнения ( $p < 0,0001$ ) и СКВ ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,001$  соответственно).

IgM-анти-ФС/ПТ определялись у 55 (29%) из 190 пациентов, из них 40 с АФС: 21 (38%) из 55 – с ПАФС, 4 (33%) из 12 – с верАФС, 19 (32%) из 59 – с СКВ+АФС, 11 (17%) из 64 – с СКВ (рис. 1). У пациентов с ПАФС достоверно чаще встречаются IgM-анти-ФС/ПТ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,009$ ) и сравнения ( $p = 0,01$ ). Не выявлено достоверно значимых различий при определении частоты встречаемости IgG-анти-ФС/ПТ в группах пациентов с ПАФС, верАФС, СКВ+АФС, СКВ.

Сочетание IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ отмечалось у 36 (19%) из 190 пациентов.

У 1 (2%) из 50 пациентов, включенных в группу сравнения, выявлялись IgG-анти-ФС/ПТ, и у ни у одного из них не выявлялись IgM-анти-ФС/ПТ. У 1 (1%) из 100 человек группы контроля определялись IgG-анти-ФС/ПТ и у 5 (5%) – IgM-анти-ФС/ПТ.

Медиана IgG-анти-ФС/ПТ у пациентов с АФС достоверно выше – 101,2 Ед/мл [31,0–180,5], чем у пациентов без АФС – 23,7 [14,1–49,8] Ед/мл и контрольной группы (см. рис. 1), уровни IgM-анти-ФС/ПТ у пациентов с АФС и без него оказались сопоставимыми.

**Таблица 2. Взаимосвязь IgG-анти-ФС/ПТ с клиническими проявлениями АФС (тромбозы и акушерская патология)**  
**Table 2. Relationship between Ig G-aFS/PT and clinical manifestations of APS (thrombosis and obstetric pathology)**

Клинические проявления		IgG-анти-ФС/ПТ (+), абс. (%)	IgG-анти-ФС/ПТ (-), абс. (%)	$\chi^2$ ; $p$ ; ОШ [95% ДИ]
Тромбозы (всего)	Есть	66 (79)	51 (48)	<b>18,38; &lt;0,0001</b> <b>0,25 [0,13–0,48]</b>
	Нет	18 (21)	55 (52)	
Арт	Есть	38 (45)	22 (21)	<b>13,00; 0,0003</b> <b>0,31 [0,16–0,59]</b>
	Нет	46 (55)	84 (79)	
Вен	Есть	41 (49)	41 (39)	1,96; 0,16 0,66 [0,37–1,18]
	Нет	43 (51)	65 (61)	
Ак. пат*	Есть	( $n=30$ ) 26 (87)	( $n=42$ ) 30 (71)	2,35; 0,12 0,38 [0,11–1,33]
	Нет	4 (13)	12 (29)	

Примечание. Всего – общее количество тромбозов независимо от локализации, арт – артериальные тромбозы, вен – венозные тромбозы;

\*ак. пат – акушерская патология, рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания;  $\chi^2$  – критерий согласия,

$p$  – достоверность.

В зависимости от позитивности по IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ пациенты разделены на 2 группы: первая группа включала 84 пациента с положительными значениями IgG-анти-ФС/ПТ ( $>73,6$  Ед/мл), вторая ( $n=106$ ) – с отрицательными ( $<73,6$  Ед/мл).

Тромбозы регистрировались у 117 (62%) из 190 пациентов. Артериальный тромбоз – у 60 (31,5%) пациентов, венозный – у 82 (43,7%), из них сочетанная локализация (артериальный + венозный) выявлялась у 25 (21%) пациентов. Тромбозы достоверно чаще отмечались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ по сравнению с пациентами, негативными по IgG-анти-ФС/ПТ (табл. 2). Артериальные, но не венозные тромбозы ассоциировались с позитивностью по IgG-анти-ФС/ПТ. Беременность за весь период заболевания – у 72 из 146 женщин. Акушерская патология в анамнезе выявлялась у 56 (78%) из 72 женщин, имевших беременность на фоне заболевания. Акушерская патология не ассоциировалась с IgG-анти-ФС/ПТ (см. табл. 2). У 30 женщин с беременностями отмечались повышенные уровни IgG-анти-ФС/ПТ при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл, и 26 (87%) из них имели акушерскую патологию в анамнезе; 42 пациентки оказались негативными по IgG-анти-ФС/ПТ (значения менее 73,6 Ед/мл), 30 (71%) из них – с акушерской патологией ( $p=0,12$ ).

Группу пациентов с IgM-анти-ФС/ПТ ( $>18,0$  Ед/мл) составили 55 пациента, группу без IgM-анти-ФС/ПТ – 106 пациентов. Не выявлено ассоциации между IgM-анти-ФС/ПТ и клиническими проявлениями АФС (тромбозами и акушерской патологией).

Верификация достоверного АФС статистически значимо ассоциировалась с IgG-анти-ФС/ПТ. IgG-анти-ФС/ПТ достоверно чаще были у пациентов с АФС – у 68 (81%) из 86 – по сравнению с теми, кто оказался отрицательным по этим антителам, – у 46 (43%) из 106 ( $\chi^2=27,54$ ;  $p<0,0001$ ; отношение шансов (ОШ) 0,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,35).

IgM-анти-ФС/ПТ выявлялись достоверно чаще у пациентов с АФС (у 40 из 55) по сравнению с теми, у кого отсутствовали IgM-анти-ФС/ПТ ( $\chi^2=5,22$ ;  $p=0,02$ ; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,22–0,90).

Диагностическую ценность IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ оценили по ROC-кривым для тромбозов (рис. 2, а), акушерской патологии (рис. 2, б) и достоверного АФС (рис. 2, в).

Площадь под ROC-кривой для диагноза АФС при IgG-анти-ФС/ПТ- и IgM-анти-ФС/ПТ-позитивности составила

**Таблица 3. Чувствительность и специфичность IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений**

**Table 3. Sensitivity and specificity of Ig G-aFS/PT and Ig M-aFS/PT depending on the diagnosis of APS and its clinical manifestations**

Признаки	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>IgG-анти-ФС/ПТ</i>		
АФС	59	92
Тромбозы	48	90
Акушерская патология	41	93
<i>IgM-анти-ФС/ПТ</i>		
АФС	35	91
Тромбозы	26	88
Акушерская патология	26	93

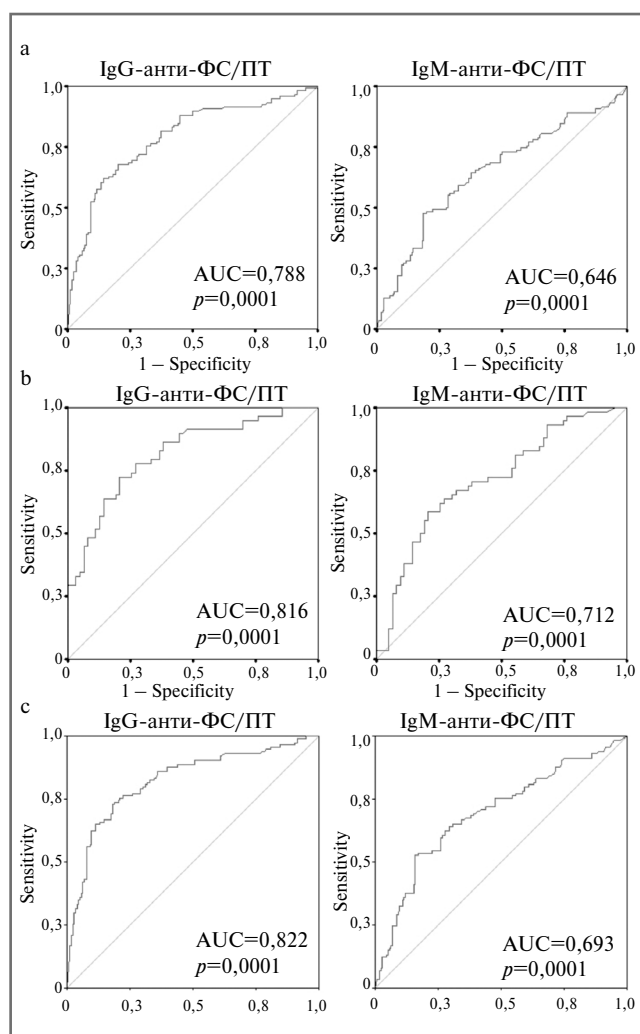
0,822, для тромбозов при наличии IgG-анти-ФС/ПТ – 0,788 и IgM-анти-ФС/ПТ – 0,646, для акушерской патологии – 0,816 и 0,712 соответственно. Результаты по данным ROC-кривых достоверны –  $p=0,0001$ .

Чувствительность и специфичность IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ в зависимости от диагноза АФС и его клинических проявлений представлены в табл. 3.

Таким образом, частота выявления IgG-анти-ФС/ПТ составила 44%, IgM-анти-ФС/ПТ – 29% и их сочетание – 19%. Медиана уровней IgG-анти-ФС/ПТ достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой. Тромбоз ассоциировался с позитивностью IgG-анти-ФС/ПТ. Артериальные тромбозы значимо чаще встречались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. Чувствительность IgG-анти-ФС/ПТ для достоверного АФС при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл составила 59%, специфичность – 92%, для IgM-анти-ФС/ПТ – 35 и 91% соответственно.

## Обсуждение и результаты

В этом исследовании мы сосредоточились на частоте анти-ФС/ПТ у пациентов с АФС и без него и его связи с клиническими проявлениями (тромбозом и акушерской



**Рис. 2.** Диагностическая ценность IgG/IgM-анти-ФС/ПТ в зависимости от наличия АФС и его основных клинических проявлений (ROC-кривые): *а* – для тромботических осложнений; *б* – для акушерской патологии; *с* – для диагноза достоверный АФС.

*Примечание.* AUC – площадь под кривой, *p* – достоверность, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

**Fig. 2.** Diagnostic value of IgG/IgM-aFS/PT depending on the presence of APS and its main clinical manifestations (ROC-curves): *a* – for thrombotic complications; *b* – for obstetric pathology; *c* – for the diagnosis of reliable antiphospholipid syndrome

патологией). Ранее обсуждался вопрос о возможности взаимозаменяемости ВА и анти-ФС/ПТ [9]. Удлинение частичного тромбопластинового времени в тесте определения ВА, связь его в некоторых случаях с гипопротромбинемией, и в этом случае со склонностью к кровотечениям, предполагали роль антител к протромбину (ПТ) при АФС [16]. Впоследствии показано, что активность ВА частично зависит от уровня ПТ в крови [17]. И, наоборот, антитела к ПТ (аПТ) демонстрировали активность ВА *in vitro* [18]. В 1990 г. разработан тест ИФА для выявления и измерения аПТ. Признано, что аПТ, связанные с активностью ВА или клиническими проявлениями АФС, могут быть обнаружены, когда ПТ иммобилизован на облученных пластинах или в комплексе с анионными фосфоли-

пидами, такими как фосфатидилсерин [19–21]. Эксперименты по изучению абсорбционных свойств показали, что аПТ и анти-ФС/ПТ по-разному связываются с антигенами. Одни из исследователей пришли к выводу, что разница в чувствительности обусловлена тем, что анти-ФС/ПТ с низкой авидностью не обнаруживались в ИФА вместе с аПТ, подтверждая представление о том, что различные типы антител различаются по авидности [21]. Отмечена возможность, что анти-ФС/ПТ являлись потенциальным суррогатным маркером, подтверждающим ВА-позитивность, но не зависели от наличия ВА [22]. В метаанализе подтверждено, что позитивность по ВА связана с более высоким риском тромботических осложнений по сравнению с аКЛ и анти-β<sub>2</sub>-ГП I [23] и анти-ФС/ПТ коррелировали с тромбоэмболическими осложнениями [24, 25]. В нашем исследовании отмечена довольно высокая встречаемость IgG-анти-ФС/ПТ у 73% из 190 пациентов, в 44% случаев они выявлялись изолированно, а в 29% сочетались с IgM-анти-ФС/ПТ. Положительные значения IgM-анти-ФС/ПТ выявлялись значительно реже – в 19% случаев. Достоверный АФС выявлялся у 65% пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. Медиана уровней IgG-анти-ФС/ПТ достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой, а значения IgM-анти-ФС/ПТ в группах пациентов и контроле сопоставимы. В группе СКВ с аФЛ отмечалась тенденция к более частой позитивности IgG-анти-ФС/ПТ по сравнению с группой СКВ без аФЛ ( $\chi^2$  с поправкой по Йейтсу = 3,53;  $p=0,06$ ). В группах пациентов с АФС (СКВ+АФС, ПАФС, верАФС) положительные уровни IgG-анти-ФС/ПТ и IgM-анти-ФС/ПТ отмечались достоверно чаще по сравнению с контрольной группой и с группой СКВ без аФЛ. В группе пациентов с верАФС позитивность IgG-анти-ФС/ПТ отмечалась у 1/2 пациентов и IgM-анти-ФС/ПТ – у 1/3. Тромбозы достоверно чаще выявлялись у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. При этом артериальные, но не венозные тромбозы статистически значимо ассоциировались с IgG-анти-ФС/ПТ ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,006$ ). Пока на сегодня анти-ФС/ПТ не включены в лабораторные критерии АФС, их позитивность недавно предложена как часть глобальной оценки АФС (GAPSS – The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [26] и оценки счета аФЛ (APL-S – The antiphospholipid score) [27]. Кроме того, в исследовании 23 различных комбинаций аФЛ в когорте пациентов с СКВ продемонстрировано, что наилучшая диагностическая точность и самый высокий риск тромбоза и потери беременности соответствовали комбинации ВА, анти-β<sub>2</sub>-ГП I и анти-ФС/ПТ вместо классических лабораторных критериев [28–30].

Чувствительность и специфичность тестов имеют значение в диагностике. В работе Т. Atsumi и соавт. [31] оценена чувствительность и специфичность анти-ФС/ПТ для диагностики АФС в популяции пациентов с различными аутоиммунными расстройствами. Исследуемая популяция включала 219 пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе 82 пациента с АФС и 137 без АФС (55 – с СКВ, 32 – с ревматоидным артритом, 10 – болезнью Шегрена, 8 – со склеродермией, 5 – с болезнью Бехчета и 27 – с другими ревматическими заболеваниями). Чувствительность анти-ФС/ПТ для АФС составила 58% и специфичность – 92%. В нашем исследовании аналогично работе Т. Atsumi и соавт. [31] чувствительность IgG-анти-ФС/ПТ для достоверного АФС составила 59%, специфичность – 92%, IgM-анти-ФС/ПТ имели меньшую чувствительность – 35%, но большую специфичность – 91%. Результаты нашего исследования подтверждают, что анти-ФС/ПТ должны

использоваться не только в исследовательских целях, но и в качестве кандидата на один из лабораторных классификационных критериев АФС.

### Заключение

Частота выявления IgG-анти-ФС/ПТ у обследованных пациентов составила 44%, IgM-анти-ФС/ПТ – 29% и их сочетание – 19% из 190 больных; 1/2 пациентов с верАФС имели позитивные уровни IgG-анти-ФС/ПТ и 1/3 – IgM-анти-ФС/ПТ. Медиана уровней IgG-анти-ФС/ПТ достоверно выше у пациентов с АФС по сравнению с пациентами без АФС и контрольной группой. Тромбоз ассоциировался с позитивностью IgG-анти-ФС/ПТ. Артериальные тромбозы значимо чаще регистрировались у пациентов с IgG-анти-ФС/ПТ. Чувствительность IgG-анти-ФС/ПТ для достоверного АФС при уровнях позитивности более 73,6 Ед/мл составила 59%, специфичность – 92%, для IgM-анти-ФС/ПТ – 35 и 91% соответственно.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена в рамках фундаментальной программы ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» FURS-2022-003.

**Funding source.** This article was prepared as a part of Program FURS-2022-003 of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia.

### Список сокращений

аКЛ – антитела к кардиолипину  
анти-ФС/ПТ – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин  
анти- $\beta_2$ -ГП I – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I  
аПТ – антитела к протромбину  
аФЛ – антифосфолипидные антитела  
АФС – антифосфолипидный синдром  
ВА – волчаночный антикоагулянт  
верАФС – вероятный антифосфолипидный синдром  
ДИ – доверительный интервал  
ИФА – иммуноферментный анализ

ОПОР – отношение правдоподобия отрицательного результата  
ОППР – отношение правдоподобия положительного результата  
ОПЦ – прогностическая ценность отрицательного результата  
ОШ – отношение шансов  
ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром  
ППЦ – прогностическая ценность положительного результата  
ПТ – протромбин  
СКВ – системная красная волчанка  
Ig – иммуноглобулин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-21. DOI:10.1056/NEJMra1705454
- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера, 2008 [Nasonov EL. Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Littera, 2008 (in Russian)].
- Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С., 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 Russian)]. DOI:10.25555/THR.2020
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17103. DOI:10.1038/nrdp.2017.103
- Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):56-71 (in Russian)].
- Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М., Лила А.М. 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 Russian)].
- Radin M, Cecchi I, Foddai SG, et al. Validation of the Particle-Based Multi-Analyte Technology for Detection of Anti-Phosphatidyl Serine/Prothrombin Antibodies. *Biomedicine*. 2020;8(12):622. DOI:10.3390/biomedicine8120622
- Devreese KMJ. How to Interpret Antiphospholipid Laboratory Tests. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(8):38. DOI:10.1007/s11926-020-00916-5
- Antovic A, Norberg EM, Berndtsson M, et al. Effects of direct oral anticoagulants on lupus anticoagulant assays in a real-life setting. *Thromb Haemost*. 2017;117(9):1700-4. DOI:10.1160/TH17-03-0204
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-40. DOI:10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x
- Chaudhary R, Sharma T, Garg J, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):271-86. DOI:10.1007/s11239-019-01954-2
- Hoxha A, Banzato A, Ruffatti A, Pengo V. Detection of lupus anticoagulant in the era of direct oral anticoagulants. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):173-8. DOI:10.1016/j.autrev.2016.12.010
- 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;4(2):295-306. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI:10.1002/art.1780400928
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40. DOI:10.1002/art.1780350606

16. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, et al. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood*. 1983;61(4):684-92.
17. Oosting JD, Derksen RH, Entjes HT, et al. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of beta 2-glycoprotein I. *Thromb Haemost*. 1992;67(5):499-502.
18. Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant. *Blood*. 1988;72(2):512-9.
19. Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, et al. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost*. 2005;93(2):289-97. DOI:10.1160/TH04-06-0382
20. 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
21. Žigon P, Čučnik S, Ambrožič A, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex as an additional diagnostic marker of APS? *Lupus*. 2012;21(7):790-2. DOI:10.1177/0961203312444173
22. Shi H, Zheng H, Yin YF, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(4):614-24. DOI:10.1515/cclm-2017-0502
23. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al; Antiphospholipid Syndrome Study Group of Italian Society of Rheumatology. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1083-6. DOI:10.1136/ard.2010.142042
24. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):595-608. DOI:10.1016/j.autrev.2013.11.004
25. 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;111(2):354-64. DOI:10.1160/TH13-06-0509
26. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013;52(8):1397-403. DOI:10.1093/rheumatology/kes388
27. 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;64(2):504-12. DOI:10.1002/art.33340
28. 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;10(12):2512-8. DOI:10.1111/jth.12014
29. Fabris M, Giacomello R, Poz A, et al. The Introduction of Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Autoantibodies in the Laboratory Diagnostic Process of Anti-Phospholipid Antibody Syndrome: 6 Months of Observation. *Autoimmun Highlights*. 2014;5(2):63-7. DOI:10.1007/s13317-014-0061-3
30. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, et al. Reliability of Lupus Anticoagulant and Anti-phosphatidylserine/prothrombin Autoantibodies in Antiphospholipid Syndrome: A Multicenter Study. *Front Immunol*. 2019;10:376. DOI:10.3389/fimmu.2019.00376
31. Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Koike T. Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying? *Thromb Res*. 2004;114(5-6):533-8. DOI:10.1016/j.thromres.2004.08.024; PMID: 15507288

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2022