

# НОВЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Г. В. Лукина

*ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия*

## Резюме

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клиничко-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся рецидивирующими тромбозами, акушерской патологией и синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ). Новые классификационные критерии (ACR/EULAR, 2023), используемые для диагностики АФС, отличаются от предыдущих (Саппоро, 2006) взвешенной оценкой в баллах и выделением обязательного «входящего» критерия, который содержит хотя бы один клинический признак в сочетании с положительным результатом исследования аФЛ, включая обнаружение волчаночного антикоагулянта (ВА) или средних (40–79 ЕД) либо высоких ( $\geq 80$  ЕД) уровней IgG/IgM антител к кардиолипину (аКЛ) или IgG/IgM антител к  $\beta 2$ -гликопротеину I (а $\beta 2$ -ГП I) в крови в течение 3 лет после выявления клинического критерия. Наибольшее значение для диагностики АФС и прогнозирования высокого риска тромботических осложнений представляет персистирующее обнаружение ВА и высоко позитивных уровней IgG аКЛ и/или IgG а $\beta 2$ -ГП I, наименьшее — однократная идентификация ВА и персистирующее выявление умеренно/высоко позитивных уровней IgM аКЛ и/или IgM а $\beta 2$ -ГП I в крови. Классификационные критерии АФС ACR/EULAR 2023 обладают большей диагностической специфичностью (99% vs 86%), но меньшей диагностической чувствительностью (84% vs 99%) по сравнению с предыдущими (Саппоро, 2006).

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром; классификационные критерии ACR/EULAR 2023; антифосфолипидные антитела; волчаночный антикоагулянт; антитела к кардиолипину; антитела к  $\beta 2$  — гликопротеину I; диагностическое и прогностическое значение.

DOI: 10.58953/15621790\_2024\_15\_1-2\_25

## NEW ASPECTS OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

E. N. Aleksandrova, A. A. Novikov, G. V. Lukina

*State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow "Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov" of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Russia*

## Summary

Antiphospholipid syndrome (APS) is a clinical and laboratory symptom complex characterized by recurrent thrombosis, obstetric pathology and the synthesis of antiphospholipid antibodies (aPL). The 2023 ACR/EULAR APS classification criteria differ from the previous ones (Sapporo, 2006) by a weighted assessment in points and the allocation of a mandatory “entry” criterion, which contains at least one clinical sign plus a positive result of the aPL test, including detection of lupus anticoagulant (LAC) or moderate (40–79 U) or high ( $\geq 80$  U) levels of IgG/IgM antibodies to cardiolipin (aCL) or IgG/IgM antibodies to  $\beta 2$ -glycoprotein I (а $\beta 2$ -GP I) in blood within 3 years after identifying the clinical criterion. The greatest significance for diagnosing APS and predicting a high risk of thrombotic complications is the persistent detection of LAC and highly positive levels of IgG aCL and/or IgG а $\beta 2$ -GP I, the least important is a single identification of LAC and persistent detection of moderate/high positive levels of IgM aCL and/or IgM а $\beta 2$  -GP I. The ACR/EULAR 2023 classification criteria for APS have greater diagnostic specificity (99% vs 86%), but lower diagnostic sensitivity (84% vs 99%) compared to the previous ones (Sapporo, 2006).

**Keywords:** antiphospholipid syndrome; 2023 ACR/EULAR APS classification criteria; antiphospholipid antibodies; lupus anticoagulant; antibodies to cardiolipin; antibodies to  $\beta 2$  — glycoprotein I; diagnostic and prognostic value.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и повышение продукции антифосфолипидных антител (аФЛ) [1,2]. Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор не известна. Частота обнаружения различных аФЛ в крови здоровых людей составляет в среднем 1–5% и увеличивается у лиц пожилого возраста, при инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях и на фоне приёма некоторых лекарственных препаратов. В этих случаях, как правило, наблюдается транзиторное повышение IgM аФЛ в низких титрах, не связанное с тромбозами и акушерской патологией. Наиболее часто и в высокой концентрации аФЛ выявляют при системной красной волчанке (СКВ) с АФС и первичном АФС (ПАФС). При обследовании 1000 больных с АФС было установлено, что у 80% из них присутствуют антитела к кардиолипину (аКЛ), у 20% — волчаночный антикоагулянт (ВА), у 60% -аКЛ и ВА [3].

Различают следующие клинические варианты АФС [2]:

- вторичный АФС, развивающийся на фоне СКВ и других аутоиммунных заболеваний, системных васкулитов, инфекций, опухолей, лекарственной терапии;
- первичный АФС (может быть дебютом СКВ; достоверный диагноз устанавливается только в процессе длительного наблюдения за пациентами; подтип — синдром Снеддона (сочетание цереброваскулярных нарушений и сетчатого ливедо);
- катастрофический АФС — характеризуется распространённым тромбозом, часто приводящим к полиорганной недостаточности и гибели пациентов несмотря на лечение;
- серонегативный АФС;
- вероятный АФС (пре-АФС);
- микроангиопатический АФС;
- перекрёстный синдром.

Схожесть клинико-лабораторных признаков первичного и вторичного АФС служит основанием не разделять эти два варианта, однако в диагнозе следует указывать сопутствующее заболевание.

аФЛ — гетерогенная популяция аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови [4]. аФЛ могут относиться к одному из трёх основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) либо их комбинации. В сыворотках крови больных АФС выявляют широкий спектр аФЛ (более 25 разновидностей) с различной специфичностью (табл. 1). Показано, что

аФЛ, синтезирующиеся при АФС, распознают не сами ФЛ, а антигенные детерминанты фосфолипидсвязывающих белков, среди которых основное патогенетическое значение имеет  $\beta$ 2-гликопротеин I ( $\beta$ 2-ГП I) [5–7]. При инфекционных заболеваниях аФЛ реагируют непосредственно с анионными ФЛ, являясь частью репертуара естественных антител человека.  $\beta$ 2-ГП I — одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 50 кДа, присутствующий в плазме крови в концентрации 200 мкг/мл. Он состоит из 326 аминокислотных остатков и включает пять гомологичных повторяющихся доменов [8]. При этом пятый домен, содержащий последовательность KNKEKK(282–287), отвечает за связывание  $\beta$ 2-ГП I с анионными ФЛ, а основные антигенные детерминанты, с которыми взаимодействуют патогенные а $\beta$ 2-ГП I, расположены в первом домене молекулы.

Таблица 1.

Разновидности антифосфолипидных антител

<b>Реагины</b>
Биологическая ложноположительная реакция Вассермана (Б-ЛПРВ)
<b>Антитела к анионным ФЛ</b>
к кардиолипину к фосфатидилсерину к фосфатидиловой кислоте к фосфатидилинозитолу
<b>Антитела к нейтральным ФЛ</b>
к фосфатидилхолину
<b>Антитела к «zwitteronic» ФЛ</b>
к фосфатидилэтаноламину
<b>Антитела к фосфолипидсвязывающим белкам</b>
к $\beta$ 2 - ГП I к протромбину к аннексину V к белку C к белку S к низко/высокомолекулярным кининогенам к окисленным липопротеинам к тромбомодулину к фактору XII к фактору VII/VIIa к компонентам комплемента H и C4b к тканевому активатору плазминогена к эндотелиальному рецептору белка C

В настоящее время получены клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие об участии аФЛ в патогенезе АФС [1]. В исследованиях *in vivo* показано, что у лабораторных животных аФЛ вызывают усиление тромбообразования, активацию эндотелия и развитие акушерской патологии. Протромботическая активность аФЛ опосредуется их способностью оказывать влияние

на белки системы свертывания крови и другие факторы гемостаза, а также взаимодействовать с поверхностными мембранами различных клеток [1,9,10].

аФЛ являются иммунологическими маркерами АФС и фактором риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии при данном заболевании [1,3,11–17]. В число лабораторных диагностических критериев АФС входят положительные результаты обнаружения ВА, и/или аКЛ классов IgG/IgM, и/или антител к  $\beta 2$ -ГП I ( $\alpha\beta 2$ -ГП I) классов IgG/IgM [18–21]. IgA аКЛ и IgA  $\alpha\beta 2$ -ГП I, антитела к другим ФЛ и кофакторным белкам (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, смеси ФЛ, протромбину, белкам C, S, Z, аннексину V и др.) не включенные в классификационные критерии АФС, однако обсуждается возможность использования некритериальных аФЛ в качестве дополнительных маркеров для диагностики серонегативного по ВА, IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM  $\alpha\beta 2$ -ГП I АФС (отсутствие перечисленных антител). В ряде случаев обнаружение некритериальных аФЛ ассоциируется с «пре-АФС» (или «вероятным» АФС), который характеризуется наличием у больных сетчатого ливеда, хореи, тромбоцитопении, потерь плода, поражения клапанов сердца и может предшествовать развитию тромботических осложнений [22,23].

Согласно пересмотренным классификационным критериям (Саппоро, 2006 г.) и рекомендациям международного консенсуса по тестированию аКЛ и  $\alpha\beta 2$ -ГП I (2012 г.), АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического (присутствие специфических антител) критерия [2, 18–20].

### Клинические критерии АФС

Сосудистый тромбоз:

□ один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любом органе. Тромбоз должен быть подтвержден инструментальными методами или при морфологическом исследовании (за исключением поверхностных венозных тромбозов). Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.

Патология беременности:

□ один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода), или

□ один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или плацентарной недостаточности, или

□ три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10-й недели гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).

### Лабораторные критерии АФС

□ активности 1 мкг/мл IgG/IgM аКЛ) (или 99-й перцентиль у здоровых доноров), в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель с помощью стандартного иммуноферментного анализа (ИФА), позволяющего выявлять  $\beta 2$ -ГП I-зависимые аКЛ;

□ IgG/IgM  $\alpha\beta 2$ -ГП I, выявляемые в сыворотке крови в средних и высоких титрах с помощью стандартного ИФА в диагностических титрах, превышающих 99-й перцентиль у здоровых доноров, в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель;

□ ВА, выявляемый в плазме крови в двух или более исследованиях с интервалом не менее 12 недель в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах стандартным методом, включающим несколько этапов:

a. удлинение фосфолипидзависимого свертывания крови при использовании скрининговых коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, каолиновое время свертывания, тесты с ядом гадюки Рассела);

b. отсутствие коррекции удлинения времени свертывания в скрининговых тестах при проведении тестов смешивания с нормальной, лишенной тромбоцитов плазмой;

c. нормализация удлиненного времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов;

d. исключение других коагулопатий (наличия в крови ингибиторов фактора VIII или гепарина).

Отмечалось, что диагноз АФС не может быть установлен, если промежуток между выявлением аФЛ и клинических признаков заболевания составляет менее 12 недель и более 5 лет. По данным литературы, IgG аКЛ (диагностическая чувствительность — ДЧ: 45–68%; диагностическая специфичность — ДС: 71–75%; площадь под характеристической ROC кривой — AUC: 0,763) и IgM аКЛ (ДЧ: 35–69%; ДС: 72–81%; AUC — 0,704) имеют умеренную чувствительность, но низкую специфичность для диагностики АФС, в то время как ВА (ДЧ: 29–59%; ДС: 81–86%; AUC: 0,750–0,930) и IgG/IgM  $\alpha\beta 2$  — ГП I (ДЧ: 23–60%; ДС: 83–97%; AUC: 0,821) являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM аКЛ [1,9]. Несмотря на частое совпадение положительных результатов определения ВА, аКЛ и  $\alpha\beta 2$ -ГП I, не существует прямой зависимости между выявлением этих аФЛ в крови больных АФС. Это послужило основанием для

выделения четырех категорий больных АФС в зависимости от профиля аФЛ с наличием: I — более одного лабораторного критерия (в любой комбинации); IIa — только ВА; IIb — только аКЛ; III — только аβ2-ГП I. Для постановки диагноза АФС достаточно одного из трёх лабораторных критериев (ВА, аКЛ или аβ2-ГП I), однако отмечено значительное увеличение риска тромботических осложнений в случае наличия у больного нескольких лабораторных критериев АФС [19]. Установлено, что наиболее высокий риск развития тромбозов наблюдается при обнаружении стойко позитивного ВА, одновременно двух (ВА+аКЛ/ВА+аβ2-ГП I) или трех типов критериальных аФЛ (ВА+аКЛ+аβ2-ГП I), персистирующих высоко позитивных уровней аФЛ, IgG аКЛ и IgG аβ2-ГП I, в то время как низкий риск тромбозов ассоциируется с изолированным транзиторным выявлением средних и низких уровней аКЛ и аβ2-ГП I в крови [24,25].

В последние годы возрос интерес к изучению диагностического и прогностического значения IgG антител к 1 домену β2-ГП I (аβ2GPI-D1) и комплексу протромбин/фосфатидилсерин (аПТ/ФС) при АФС [26]. В отличие от IgG антител к 4/5 доменам β2-ГП I, которые не ассоциируются с тромботическими осложнениями АФС и часто обнаруживаются у бессимптомных пациентов, IgG аβ2GPI-D1, определяемые методом хемилюминисцентного иммунного анализа (ХЛИА), обладают выраженным тромбогенным действием, коррелируют с тройной позитивностью и высокими уровнями критериальных аФЛ, а также повышают риск развития тромбозов при добавлении к классификационным критериям АФС. Вместе с тем, связь между увеличением продукции IgG аβ2GPI-D1 и акушерской патологией нуждается в уточнении. По мнению большинства исследователей, идентификация IgG аβ2GPI-D1 не заменяет использование IgG аβ2GPI для диагностики АФС [26,27]. IgG аПТ/ФС служат фактором риска венозных/артериальных тромбозов и акушерской патологии, тесно коррелируют с обнаружением ВА и могут применяться в качестве полезного инструмента для диагностики и мониторинга АФС на фоне антикоагулянтной терапии и для выявления части пациентов с серонегативным АФС [26–28].

Новые международные классификационные критерии АФС, разработанные в 2023 г. Американской коллегией ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лигой (EULAR), отличаются от предыдущих (Саппоро, 2006) взвешенной оценкой в баллах и выделением обязательного «входящего» критерия, содержащего хотя бы один клинический признак (подтвержденный медицинскими документами) (см. перечисленные ниже домены 1–6) *плюс* положительный результат вы-

явления аФЛ (обнаружение ВА или средних — от 40 до 79 ЕД либо высоких  $\geq 80$  ЕД уровней IgG/IgM аКЛ или IgG/IgM аβ2-ГП I в крови) в течение 3 лет после выявления клинического симптома [21]. При наличии «входящего» критерия используют дополнительные клинические и лабораторные критерии с оценкой в баллах (в диапазоне от 1 до 7 баллов каждый), которые подразделяются на 8 доменов (D): 6 клинических (D1-D6) и 2 лабораторных (D7-D8).

#### Клинические домены:

D1. Макроваскулярные венозные тромбоэмболические нарушения (1, 3 балла)

D2. Макроваскулярные артериальные тромбозы (2, 4 балла)

D3. Микроваскулярные нарушения (2, 5 баллов)

D4. Акушерская патология (1, 3, 4 балла)

D5. Поражение клапанов сердца (2, 4 балла)

D6. Гематологические нарушения — тромбоцитопения  $20-130 \times 10^9/\text{л}$  (2 балла)

#### Лабораторные домены:

D7. Выявление ВА в функциональных коагуляционных тестах:

положительный ВА однократный (1 балл);

положительный ВА персистирующий, с обнаружением в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель (5 баллов).

D8. Персистирующее выявление IgG/IgM аКЛ и/или IgG/IgM аβ2-ГП I методом ИФА в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель:

умеренно позитивные (40–79 ЕД) или высоко позитивные ( $\geq 80$  ЕД) уровни IgM аКЛ и/или IgM аβ2-ГП I (1 балл);

умеренно позитивные (40–79 ЕД) уровни IgG аКЛ и/или IgG аβ2-ГП I (4 балла);

высоко позитивные ( $\geq 80$  ЕД) уровни IgG аКЛ или IgG аβ2-ГП I (5 баллов);

высоко позитивные ( $\geq 80$  ЕД) уровни IgG аКЛ и IgG аβ2-ГП I (7 баллов).

В рамках каждого домена учитывается критерий с наибольшим количеством баллов; для постановки диагноза АФС следует набрать не менее 3 баллов из клинических и не менее 3 баллов из лабораторных доменов. Таким образом, согласно новым международным классификационным критериям АФС (ACR/EULAR 2023), наибольшее значение для лабораторной диагностики АФС и прогнозирования высокого риска развития тромботических осложнений имеет персистирующее обнаружение ВА и высоко позитивных уровней IgG аКЛ и/или IgG аβ2-ГП I, наименьшее — однократная идентификация ВА и персистирующее выявление умеренно/высоко позитивных уровней IgM аКЛ и/или IgM аβ2-ГП I в крови [21]. Подчеркивается, что исследование ВА

в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах должно выполняться и интерпретироваться только на основе рекомендаций Международного общества тромбозов и гемостаза (International Society of Thrombosis and Haemostasis – ISTH) [29]. Для подтверждения присутствия ВА необходима трехэтапная процедура (скрининг – исследование смешивания – подтверждение) с использованием двух скрининговых тестов (времени свертывания плазмы с разведенным ядом гадюки Рассела – dRVVT и чувствительного АЧТВ с диоксидом кремния и низким содержанием фосфолипидов в качестве активатора). ВА считается положительным, если хотя бы один из двух тестов дает положительный результат после всех трех этапов. Результаты тестирования ВА необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку во время приема антикоагулянтов могут возникать ложноположительные и отрицательные результаты. Определение ВА в образцах плазмы пациентов, получающих антикоагулянты (антагонисты витамина К, гепарин, пероральные антикоагулянты прямого действия, непрямой ингибитор фактора Ха), и интерпретация полученных данных должны осуществляться опытным лабораторным персоналом. Для обнаружения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM аβ2-ГП I в сыворотке крови следует использовать только стандартные методы ИФА; не рекомендуется применять другие технологии твердофазного иммунного анализа (иммуноблот, новые автоматизированные методы ХЛИА и мультиплексного иммунного анализа – МИА) из-за крайне низкой степени согласованности умеренно/высокопозитивных результатов тестирования. Так, умеренно позитивные уровни аКЛ/аβ2-ГП I (40–79 ЕД), измеряемые при использовании стандартного ИФА, регистрируются как высокопозитивные при определении этих антител посредством ХЛИА (200–400 ЕД) и МИА (700–2000 ЕД).

Классификационные критерии АФС ACR/EULAR 2023 отличаются более высокой ДС (99% vs 86%) и меньшей ДЧ (84% vs 99%) по сравнению с международными классификационными критериями АФС Саппоро 2006 г. [21]. В настоящее время группой экспертов подготовлена программа высокоприоритетных исследований, которая станет фундаментом для будущего обновления классификационных критериев АФС ACR/EULAR 2023. В частности, сформулированы наиболее актуальные направления лабораторной диагностики АФС:

У пациентов с клиническими и лабораторными классификационными критериями, но НЕ набирающими достаточного количества баллов для постановки диагноза АФС:

□ уточнение клинической информативности изолированного выявления средних (40–79 ЕД) и высоких (≥80 ЕД) уровней IgM аСЛ или IgM к аβ2-ГП I

с помощью стандартного ИФА (1 балл) при отсутствии положительных результатов обнаружения других аФЛ (ВА, IgG аКЛ, IgG аβ2-ГП I) и наличии клинических критериев в количестве ≥3 баллов

У пациентов, соответствующих клиническим, НО не лабораторным классификационным критериям АФС:

□ валидация умеренно и высоко позитивных результатов выявления аКЛ/аβ2-ГП I с помощью автоматизированных платформ (ХЛИА, МИА) относительно данных показателей при использовании стандартного метода ИФА;

□ оценка диагностического значения других твердофазных методов иммунного анализа аКЛ/аβ2-ГП I.

У пациентов, соответствующих лабораторным, но НЕ клиническим классификационным критериям АФС:

□ изучение частоты обнаружения и специфичности других потенциальных клинических проявлений, связанных с аФЛ.

Таким образом, ведущую роль в лабораторной диагностике АФС играют ВА, IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM аβ2-ГП I, которые входят в число современных классификационных критериев АФС и индуцируют развитие основных клинических проявлений заболевания – тромбозов и акушерской патологии. Новые классификационные критерии АФС ACR/EULAR 2023, разработанные на основе строгой методологии с учетом мультидисциплинарного международного опыта, отличаются взвешенной оценкой иерархически сгруппированных клинических и лабораторных признаков, стратифицированных по степени риска тромботических осложнений, что обеспечивает высокую специфичность диагностики данной патологии.

### Список литературы:

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром// М.: Литтерра, 2004. – 440 с.
2. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром// Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С.137-143.
3. Cervera R., Piette J., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients// *Arthr Rheum.* 2002; 46: 1019. DOI: 10.1002/art.10187.
4. Roubey R. Antigenic specificities of antiphospholipid autoantibodies: implications for clinical laboratory testing and diagnosis of the antiphospholipid syndrome// *Lupus.* – 1996. – Vol.5. – P. 425-430.
5. Galli M., Comfurius H., Maasen C. et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor// *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P.1544-1547.

6. Matsuura E., Igarashi M., Fujimoto K. et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease// *Lancet*. - 1990. - Vol. 336. - P.177-178.
7. McNeil H., Simpson R., Chesterman C., Kliris S. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta2 glycoprotein I (apolipoprotein H)// *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1990. - Vol. 87. - P. 4120-4124.
8. De Groot P., Derksen R. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome// *J Thromb Haemost*. - 2005. - Vol. 5. - P. 1854-1860.
9. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома. Часть I - антифосфолипидные антитела// *Научно-практическая ревматология*. - 2009. - №5. - С. 30-37.
10. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома. Часть II - маркеры повреждения эндотелия, воспаления и активации клеточного иммунитета// *Научно-практическая ревматология*. - 2010. - №5. - С.67-74.
11. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature// *Blood*. - 2003. - Vol. 101. - P.1827-1832.
12. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Anti-β2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome// *Blood*. - 2003. - Vol. 102. - P. 2717-2723.
13. Love P., Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance// *Ann Intern Med*. - 1990. - Vol. 112. - P.682-698.
14. McNeil H., Chesterman C., Krilis S. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies// *Adv Immunol*. - 1991. - Vol. 49. - P.193-280.
15. Bertolaccini M., Kamashta M. Laboratory diagnosis and management challenge in the antiphospholipid syndrome// *Lupus*. - 2006. - Vol. 15. - P.172-178.
16. Harris E. A reassessment of the antiphospholipid syndrome// *J Rheumatol*. - 1990. - Vol.17. - P. 733-735.
17. Reddel S., Krilis S. Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies// *Clin Diagn Lab Immunol*. - 1999. - Vol.6. - P.775-782.
18. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Лабораторная диагностика ревматических болезней// *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - С.302-320.
19. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)// *J Thromb Haemost*. - 2006. - Vol.4. - P. 295-306.
20. Lakos G., Favaloro E., Harris E. et.al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies// *Arthritis Rheum*. - 2012. - Vol. 64. - P.1-10.
21. Barbhaiya M., Zuily S., Naden R. et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria// *Arthritis Rheumatol*. - 2023. - Vol.75. - P.1687-1702.
22. Bertolaccini M., Amengual O., Andreoli L. et al. 14th International congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends// *Autoimmun Rev*. - 2014. - Vol. 13. - P.917-930.
23. Zohoury N., Bertolaccini M., Rodriguez-Garcia J. et al. Closing the serological gap in the antiphospholipid syndrome: the value of "non-criteria" antiphospholipid antibodies// *J Rheumatol*. - 2017. - Vol.44. - P.1597-1602.
24. Limper M., Scirè C., Talarico R. et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines// *RMD Open*. 2018;4 (Suppl 1):e000785. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000785.
25. Tektonidou M., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults// *Ann Rheum Dis*. - 2019. - Vol.78. - P.1296-1304.
26. Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A. et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases - evidence based analysis// *Autoimmun Rev*. - 2019. - Vol.18. - P.93-106.
27. Radin M., Cecchi I., Roccatello D et al. Prevalence and thrombotic risk assessment of anti-β2 glycoprotein I domain I antibodies: a systematic review// *Semin Thromb Hemost*. - 2018. - Vol.44. - P.466-474.
28. 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. - Vol.111. - P.354-364.
29. Devreese K., de Groot P., de Laat B. et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation// *J Thromb Haemost*. - 2020. - Vol.18. - P.2828-2839.