

NATFORLAB
2025

ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Силина Наталья Николаевна

к.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела патологии гемостаза
ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»
Санкт-Петербург, Россия

Астана
2025

Антифосфолипидный синдром (АФС)

- Приобретенная тромбофилия аутоиммунного генеза
- Тромбофилия – не заболевание!
 - состояние со склонностью к тромбообразованию
 - степень тяжести тромбоза, в случае его возникновения, непропорциональна известному причинному фактору
- Тромбоз – клиническое событие, развивающееся в результате взаимодействия различных факторов риска, одним из которых является наличие тромбофилии
- АФС – симптомокомплекс, характеризующийся развитием рецидивирующих тромбозов сосудов любого калибра и типа (артериальных и/или венозных) или акушерской патологией (синдром потери плода) и обязательным выявлением стойко позитивных антифосфолипидных антител (АФА)
- Распространенность в общей популяции ~2%, среди пациентов с ВТЭО ~4-15%
- АФС – заболевание, требующее обязательного лабораторного подтверждения!

Антифосфолипидный синдром

- Неизвестно, какие факторы приводят к синтезу АФА, и почему не у всех лиц с их наличием развиваются клинические симптомы
- АФА оказывают патологическое влияние на систему гемостаза, вызывая
 - ✓ повреждение эндотелия
 - ✓ активацию тромбоцитов и системы комплемента
 - ✓ подавление активности антикоагулянтов
 - ✓ повышение активности прокоагулянтов
 - ✓ индукцию экспрессии тканевого фактора
- Присутствующие врожденные или приобретенные факторы риска развития тромбоза не являются причиной исключения АФС у больного
- Может быть самостоятельным заболеванием или вторичным на фоне другой аутоиммунной патологии (чаще всего СКВ)

Диагностика АФС

В 1999 году были опубликованы первые клинико-лабораторные критерии АФС (Саппоро, 1998), пересмотренные и дополненные в 2006 г. по результатам 11 международного конгресса по антифосфолипидным антителам (Сидней, 2005)¹

Действующие в РФ федеральные клинические рекомендации по АФС, утвержденные Ассоциацией ревматологов России (2013 г., с изменениями 2016 г.) основаны на указанных международных классификационных критериях^{2,3}

¹Miyakis 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.

²Решетняк Т.М. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. Рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. Федеральные клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. М.; 2013. – 24 с.

³Федеральные клинические рекомендации по лечению Антифосфолипидного синдрома (Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России), 2016

Клинические критерии АФС

- Сосудистый тромбоз:
 - один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе
 - тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов
 - морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки
 - рецидивы тромбозов, несмотря на проведение тромбопрофилактики
 - частота встречаемости рецидивов тромбоза от 19 до 29% в год

Клинические критерии АФС

- 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 выраженной плацентарной недостаточности;

- или три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

- к осложнениям беременности у женщин с АФС относят материнские тромбозы, развитие преэклампсии и эклампсии

- акушерскую патологию при АФС следует рассматривать как тромботическое осложнение

Некритериальные проявления АФС

- Гематологические (тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия),
- Кожные (сетчатое ливедо, псевдоваскулитные поражения, акроцианоз, анетодермия, поверхностный флебит, некротические язвы кожи и гангрена пальцев),
- Поражения легких и сердца (поражение клапанов сердца, внутриальвеолярные кровоизлияния, острый респираторный дистресс-синдром и фиброзирующий альвеолит),
- Неврологические проявления (хроническая головная боль или мигрень, эпилепсия, хорей, нарушения зрения, миелопатия и когнитивная дисфункция)
- Почечная нефропатия
- Некритериальные проявления на фоне серологических маркёров АФС могут быть в дебюте заболевания!
- В настоящее время наличие какого-то из перечисленных признаков с повышенными уровнями АФА при отсутствии другого заболевания верифицируется как «преАФС» или вероятный АФС
- Нет доказательной базы по ведению подобных больных

Лабораторные критерии АФС

Антитела к кардиолипину IgG и/или IgM в средних или высоких титрах:

>40 GPL/MPL или >99-го перцентиля здоровой популяции

Антитела к β_2 -гликопротеину I IgG и/или IgM в средних или высоких титрах:

>99-го перцентиля здоровой популяции

Исследование проводится дважды с интервалом не менее

12 недель с помощью стандартизованного иммуноферментного

анализа

Волчаночный антикоагулянт (ВА) определяется в плазме с помощью комплекса из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов

Исследование проводится два или более раз с интервалом не менее 12 недель,

в соответствии с рекомендациям международного общества по тромбозу и

гемостазу (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам)

Особенности диагностики АФС

- АФС диагностируется при наличии минимум одного клинического и одного серологического критерия
- Подтверждение наличия выявленных АФА должно в обязательном порядке проводиться не ранее, чем через 12 недель (м.б. транзиторные АФА)
- Нельзя установить диагноз АФС если положительные лабораторные результаты и клинические проявления разделяют менее 12 недель или более 5 лет
- Для постановки диагноза АФС достаточно одного из трех лабораторных критериев (ВА, антитела к кардиолипину, антитела к β_2 -гликопротеину I)
- Для прогнозирования риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии при АФС наиболее полезными маркерами являются ВА, антитела к кардиолипину – IgG и антитела к β_2 -гликопротеину I – IgG
- Рекомендуемая кратность определения ВА, антител к кардиолипину – IgG/IgM и антител к β_2 -гликопротеину I – IgG/IgM при АФС составляет 1 раз в 3-6 месяцев

Профили риска тромботических осложнений

Высокий риск:

Позитивность по трём типам антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт + антитела к кардиолипину + антитела к β_2 -гликопротеину I)

Позитивность по волчаночному антикоагулянту

Средний риск:

Изолированная постоянная персистенция (позитивность) антител к кардиолипину или к β_2 -гликопротеину I в средних или высоких титрах

Низкий риск

Изолированное (периодическое) повышение каждого из АФА в средних и низких уровнях

- Для оценки риска тромботических осложнений необходимо выполнять все 3 лабораторных исследования «из одной пробирки» – одномоментное взятие образцов крови на 3 исследования
- Наибольшая доля подтверждений лабораторных тестов спустя 12 недель наблюдается у пациентов с положительными результатами по всем 3-м лабораторным исследованиям

Транзиторное повышение АФА

- **Не является признаком АФС!**
- Наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций, в послеоперационном, послеродовом периоде и т.д.
- АФА в этих случаях, как правило, патогенетически незначимы и не могут быть причиной тромбозов или других характерных для АФС клинических проявлений
- Повторное исследование АФА в этом случае позволяет избежать **гипердиагностики АФС**, которая является важной клинической проблемой!

1. «Серонегативный АФС»: наличие клинических критериев АФС при:

- отсутствию АФА
- выявлении критериальных АФА в недостаточном титре
- выявлении некритериальных АФА

2. Однократный положительный результат лабораторных исследований без подтверждения через 12 недель (транзиторное увеличение АФА)

3. Носительство АФА при отсутствии клинических критериев

4. Интервал между клиническими проявлениями и положительными лабораторными результатами (выявлением АФА) составляет более 5 лет или менее 12 недель

В какой период диагностировать АФС

- Не ранее чем через три месяца после тромботического события
- Идеально через 4-6 недель после прекращения антикоагулянтной терапии
- У женщин фертильного возраста оптимально проводить обследование вне беременности, в исключительных случаях в первом триместре беременности
- Результаты могут быть недостоверными на фоне физиологической гиперкоагуляции, характерной для беременности:
 - АФА могут быть ложноположительными или транзиторными
 - ВА может быть ложно отрицательным

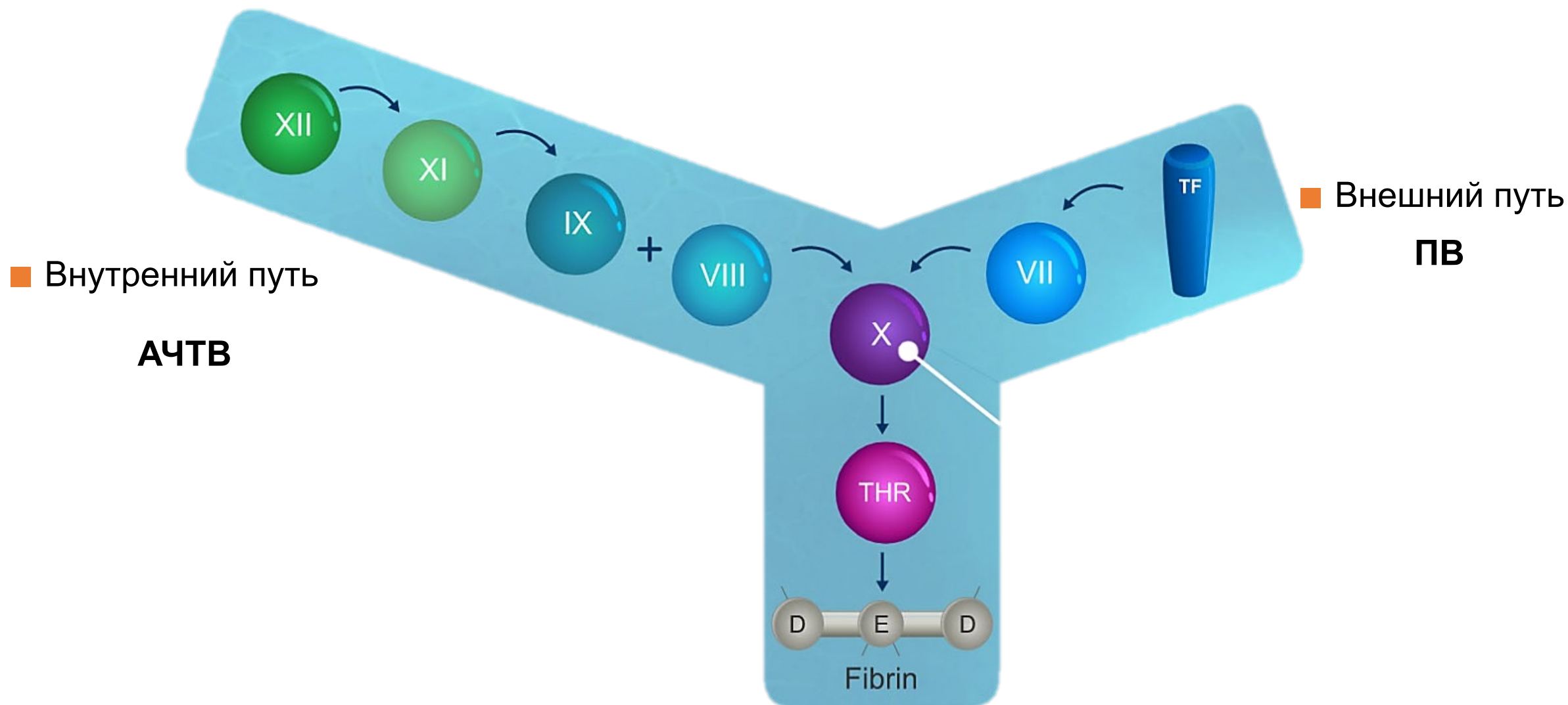
Не следует во время тромботического события

- Результаты могут быть недостоверными и не влияют на начальную терапию
- У всех больных с профилем АФА высокого риска развития тромбоза рекомендуется оценивать кардиоваскулярные факторы, такие как артериальная гипертензия, курение, метаболический синдром, прием КОК, независимо от наличия тромбоза в анамнезе или СКВ

Определение антител IgG, IgM к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I

- Твердофазный иммуноферментный анализ
- Антитела IgG/IgM к кардиолипину:
Позитивность – превышение референтного уровня в 2 и более раз (> 40 GPL/MPL):
 - «высокопозитивные» >80 GPL/MPL
 - «среднепозитивные» 40-80 GPL/MPL
 - «низкопозитивные» 10-40 GPL/MPL
 - отрицательные <10 GPL/MPL
- Антитела IgG/IgM к β_2 -гликопротеину I: референтные значения зависят от применяемых наборов реагентов
- Антитела к кардиолипину имеют более низкое прогностическое значение, чем ВА, и чаще ассоциируются с патологией беременности, чем с тромбозом
- Результаты не зависят от приёма антикоагулянтной терапии
- **Определение антител отдельных классов, не суммарных!**

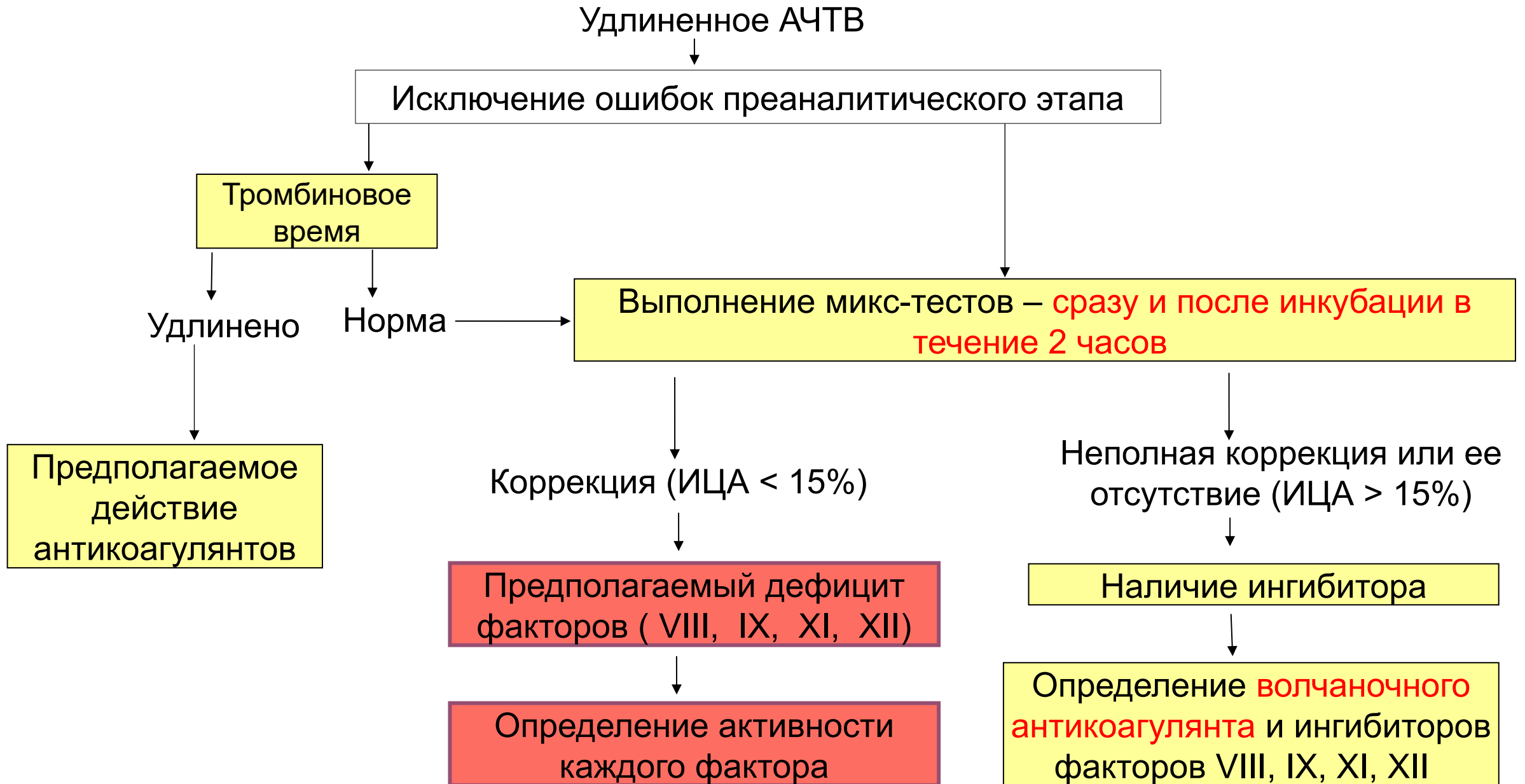
Скрининговые коагуляционные тесты –
это тесты, в которых искусственно (в пробирке) воспроизведены условия
активации фактора X



Изолированное удлинение АЧТВ характерно для

1. Наличия волчаночного антикоагулянта (группы поликлональных антител, обладающих способностью ингибировать процесс коагуляции *in vitro* в фосфолипид-зависимых тестах)
 2. Антикоагулянтной терапии
 3. Дефицита ряда факторов свертывания
 4. Присутствия специфического ингибитора фактора (факторов!) свертывания
- Различные АЧТВ-реагенты имеют различную чувствительность к дефициту отдельных факторов, а также к наличию в образце гепарина и ингибиторов
- Не следует использовать АЧТВ-реагент, чувствительный к волчаночному антикоагулянту, для определения активности факторов свертывания

Алгоритм лабораторного обследования при удлинённом АЧТВ



Принцип микс-теста и его интерпретация

- 1) Смешиваем образец исследуемой плазмы и люпус-отрицательный контроль в соотношении 1:1
- 2) Выполняем исследование АЧТВ в нативном образце, контроле и в смеси сразу
- 3) Выполняем исследование АЧТВ в нативном образце, контроле и в смеси после инкубации в течение 2 часов при температуре +37°C

Индекс Циркулирующего Антикоагулянта (ИЦА)

$$\text{ИЦА}\% = \frac{(\text{ВС смеси} - \text{ВС контроль})}{\text{ВС пациента}} \times 100\%$$

ВС – время свертывания

ИЦА >15% - наличие ингибитора

ИЦА < 15% - предполагаемый дефицит факторов

Рекомендации ISTH (2009, 2020) по определению ВА

* Наличие ВА является наиболее важным прогностическим фактором развития тромбозов, инсультов в молодом возрасте и акушерской патологии (до 10 недели беременности)

➤ 2 тест-системы, основанные на различных принципах:

➔ dRVVT (тест с разведенным ядом гадюки Рассела):

прямая активация FX

➔ Вторая тест-система на основе ВА-чувствительного АЧТВ

(соответствующий состав и низкая концентрация ФЛ),

предпочтителен кварцевый активатор (например, Silica Clotting Time):

активация внутреннего пути свертывания

➤ ВА следует считать положительным, если хотя бы в одной из двух тест-систем получен положительный результат в 3-х ступенчатой процедуре – комплексе из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов (screen-mix-confirm).

Рекомендации ISTH (2009, 2020) по определению ВА

ВА следует считать положительным, если хотя бы в одной тест-системе получен положительный результат в 3-х ступенчатой процедуре – комплексе из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов (screen-mix-confirm)

ТЕСТЫ	О положительном результате ВА свидетельствует:
СКРИНИНГОВЫЕ	Удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид зависимых коагулологических тестах
КОРРЕКТИРУЮЩИЕ	Отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ	Укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов

$$\text{dRVVT Screen Ratio} = \frac{\text{Patient dRVVT Screen (s)}}{\text{Normal dRVVT Screen (s)}} > 1,2$$

$$\text{dRVVT Confirm Ratio} = \frac{\text{Patient dRVVT Confirm (s)}}{\text{Normal dRVVT Confirm (s)}}$$

$$\text{Normalized dRVVT Ratio} = \frac{\text{dRVVT Screen Ratio}}{\text{dRVVT Confirm Ratio}} > 1,2$$

ВА положительный

Особенности преаналитического этапа

1. Грамотное оформление направления на исследование: указание пола, возраста, наличия беременности, диагноза, принимаемых препаратов и времени их приёма ...
2. Подготовка пациента (диета, отмена/назначение препаратов...)
3. Особенная процедура взятия крови:
 - осуществляется в утренние часы (предпочтительно до 11 утра);
 - наложение жгута должно быть кратковременным с последующим ослаблением после венепункции, **ВЗЯТИЕ КРОВИ ИЗ ВЕНОЗНОГО КАТЕТЕРА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШПРИЦА НЕДОПУСТИМЫ;**
 - используются пробирки с 3,2% цитратом натрия в соотношении 1:9, **ВЗЯТИЕ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СТРОГО ДО МЕТКИ НА ПРОБИРКЕ**, после чего пробирка аккуратно перемешивается 4-5 раз;
4. Принципы доставки образцов:
 - доставка венозной крови в лабораторию должна быть осуществлена в течение 30 минут при комнатной температуре
 - в течение 4 часов возможна транспортировка плазмы, полученной при центрифугировании и отобранной в чистые пластиковые пробирки
 - если не удаётся соблюсти данные временные параметры, плазму возможно заморозить при температуре -20°C (хранить не более 1 месяца) или -70°C (хранить до 6 месяцев)

ВА: особенности пробоподготовки (ISTH 2020)

- ВЕНОЗНУЮ КРОВЬ ДВАЖДЫ ЦЕНТРИФУГИРУЮТ (2000 g в течение 15 минут при комнатной температуре для получения плазмы, максимально обедненной тромбоцитами)
- РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИЗБЕГАТЬ ГЕМОЛИЗИРОВАННЫХ, ХИЛЕЗНЫХ И ИКТЕРИЧНЫХ ОБРАЗЦОВ
- ПО ВОЗМОЖНОСТИ ИЗБЕГАТЬ ЗАМОРАЖИВАНИЯ ОБРАЗЦОВ
- В СЛУЧАЕ НЕОБХОДИМОСТИ ЗАМОРАЖИВАНИЯ:
 - Замораживание плазмы в течение 4 часов от взятия крови
 - Размораживание при 37°С в течение 5 минут на водяной бане путём полного погружения (во избежание криопреципитата)
 - Тщательное перемешивание перед исследованием
 - Избегать повторного замораживания/размораживания

ВА: преаналитический этап (ISTH 2020)

Когда брать образец на исследование:

1. Не выполнять исследование на ВА на фоне воспалительного процесса, в раннем послеоперационном, послеродовом периодах
2. Исследование на ВА во время беременности может давать ложноположительные/ложноотрицательные результаты и должно интерпретироваться с осторожностью, для получения достоверных результатов ВА необходим повтор минимум через 6 недель после родов, оптимально – через 3 месяца
3. Не проводить исследование в остром периоде тромбэмболических осложнений из-за возможного наличия терапии

Определение ВА и антикоагулянтная терапия (АКТ)

1. По возможности не проводить исследование у пациентов на АКТ: антикоагулянты непрямого действия (АНД), ингибиторы IIa- и Xa-факторов (ПОАК) могут приводить к ложноположительным результатам исследования
2. При необходимости проведения исследования на фоне АКТ:
 - Терапия АНД (варфарин): отмена препарата за 14 дней до исследования/по достижении МНО<1,5, рекомендуется перевод пациента на низкомолекулярный гепарин (НМГ)
 - Гепаринотерапия: если тест-системы содержат в своем составе сорбенты гепарина (полибрен, гепасорб, гепариназа), то в пределах терапевтической дозировки (аХа гепарина < 1,0 МЕ/мл) гепарин не должен влиять на определение ВА + отмена НМГ, НФГ за 24 часа до взятия крови
 - Терапия ПОАК (дабигатран, ривароксабан): последний приём за 24 часа до взятия образца, взятие крови на ВА перед приёмом очередной дозы препарата
3. Обязательна фиксация любой информации об АКТ в направлении

Также к ложноположительным результатам ВА могут приводить:

- 📖 терапия селективными иммунодепрессантами (моноклональные антитела к ФНО)
- 📖 Витамин К-дефицитные состояния...

АФС с тромбозом

- У пациентов с ВТЭО и АФА, если они не набирают лабораторные критерии для диагноза АФС, лечение антикоагулянтами не отличается от ведения больных с тромбозами, не связанными с АФА
- Больным с выявленным АФС (особенно с профилем АФА высокого риска) и венозным тромбозом рекомендовано назначение антагонистов витамина К (АВК) с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0
- Пациенты с определённым АФС и артериальными тромбозами должны получать варфарин с целевым значением МНО $> 3,0$ или комбинировать с низкими дозами аспирина (МНО 2,0-3,0)
- Больные с достоверным АФС и тромбозами должны длительно (пожизненно) получать антитромботическую терапию
- Больным с одним случаем венозного тромбоза с профилем АФА низкого риска и известными проходящими факторами риска антикоагулянтная терапия может быть лимитирована в пределах 3-6 месяцев
- Пациентам с АФА, без предшествующих тромбозов при профиле АФА высокого риска рекомендован долгосрочный приём низких доз аспирина, особенно при наличии других факторов риска тромбоза
- Всем носителям АФА рекомендована тромбопрофилактика в ситуациях высокого риска тромбоза, таких как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация и послеродовый период

АФС и беременность

Оценочный лист риска венозных тромбозных осложнений в акушерстве
(RCOG Green-top Guideline № 37a, 2015)

Факторы риска	баллы
Перенесенное ранее ВТЭО (исключая крупные хирургические операции)	4
Известная тромбофилия высокого риска	3
Соматические заболевания: злокачественная опухоль, сердечная недостаточность, СКВ , воспалительная полиартропатия или воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром, сахарный диабет I типа с нефропатией, серповидноклеточная анемия, употребление в/в наркотиков в настоящее время.	3
Акушерские факторы риска	баллы
Преэклампсия во время текущей беременности	1

- Если общее количество баллов ≥ 4 рассматривают тромбопрофилактику с первого триместра и 6 недель после родов
- Если общее количество баллов равно 3 рассматривают тромбопрофилактику с 28 недель беременности и 6 недель после родов
- Если общее количество баллов равно 2 рассматривают тромбопрофилактику в течение 10 дней после родов
- Если общее количество баллов равно 1 рекомендуют эластическую компрессию
- При дородовых госпитализациях рекомендуют рассмотреть тромбопрофилактику
- В случае продления пребывания в стационаре (>3 дней) или повторного поступления в стационар в послеродовом периоде, рассмотреть возможность тромбопрофилактики¹
- При возникновении ситуаций высокого риска тромбоза (периоперационный период, длительная иммобилизация) у женщин при выявлении АФА рекомендуются профилактические дозы гепарина
- Для ведения беременных женщин с АФС рекомендуется назначение гепарина в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (уровень доказательства 1с)
- Вторичная профилактика тромбоза у женщин с АФС в послеродовом периоде пожизненная, с назначением антагонистов витамина К и поддержанием уровня гипокоагуляции от 2,0 до 3,0 - при венозных тромбозах и выше 3,0 – при артериальных (уровень доказательства 1В)²

¹ Клинические рекомендации «ВЕНОЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ. АКУШЕРСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ» (2021 год);

² Антифосфолипидный синдром. Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Россия)

Дозы НМГ для профилактики ВТЭО во время беременности и после родов¹

Дозировка	Масса тела (кг)	Эноксапарин натрия
Профилактические дозы	<50	20 мг
	50-90	40 мг
	91-130	60 мг
	131-170	80 мг
	>171	0,6 мг/кг в сутки
Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50-90 кг (ВТЭО в течение 12 месяцев; АФС; дефицит АТ???)		40 мг каждые 12 часов
Терапевтическая доза (ВТЭО в течение 1 месяца; АФС???)		1 мг/кг/каждые 12 часов до родов; 1.5 мг/кг/ежедневно после родов

НМГ во время беременности назначаются только для лечения и профилактики ВТЭО¹
Препараты ацетилсалициловой кислоты назначаются во время беременности для профилактики преэклампсии у женщин, имеющих факторы риска ее развития² и в комплексной терапии АФС

¹ Клинические рекомендации «ВЕНОЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ. АКУШЕРСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ», 2021 г;

² Клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», 2021 г

Новые классификационные критерии АФС Американской Коллегии Ревматологов (ACR) и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (ранее Европейская лига борьбы с ревматизмом) (EULAR)

Arthritis & Rheumatology
Vol. 75, No. 10, October 2023, pp 1687–1702
DOI 10.1002/art.42624
© 2023 American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

ОКТАБРЬ
2023 г.

The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria

Medha Barbhuiya,^{1*} Stephane Zuiluy,^{2*} Ray Naden,^{3†} Alison Hendry,⁴ Florian Manneville,⁵ Mary-Carmen Amigo,⁶ Zahir Amoura,⁷ Danieli Andrade,⁸ Laura Andreoli,⁹ Bahar Artim-Esen,¹⁰ Tatsuya Atsumi,¹¹ Tadej Avcin,¹² H. Michael Belmont,¹³ Maria Laura Bertolaccini,¹⁴ D. Ware Branch,¹⁵ Graziela Carvalheiras,¹⁶ Alessandro Casini,¹⁷ Ricard Cervera,¹⁸ Hannah Cohen,¹⁹ Nathalie Costedoat-Chalumeau,²⁰ Mark Crowther,²¹ Guilherme de Jesus,²² Aurelien Delluc,²³ Sheetal Desai,²⁴ Maria De Sancho,²⁵ Katrien M. Devreese,²⁶ Reyhan Diz-Kucukkaya,²⁷ Ali Duarte-Garcia,²⁸ Camille Frances,²⁹ David Garcia,³⁰ Jean-Christophe Gris,³¹ Natasha Jordan,³² Rebecca K. Leaf,³³ Nina Kello,³⁴ Jason S. Knight,³⁵ Carl Laskin,³⁶ Alfred I. Lee,³⁷ Kimberly Legault,³⁸ Steve R. Levine,³⁹ Roger A. Levy,⁴⁰ Maarten Limper,⁴¹ Michael D. Lockshin,¹ Karoline Mayer-Pickel,⁴² Jack Musial,⁴³ Pier Luigi Meroni,⁴⁴ Giovanni Orsolini,⁴⁵ Thomas L. Ortel,⁴⁶ Vittorio Pengo,⁴⁷ Michelle Petri,⁴⁸ Guillermo Pons-Estel,⁴⁹ Jose A. Gomez-Puerta,⁵⁰ Quentin Raimboug,⁵¹ Robert Roubey,⁵² Giovanni Sanna,⁵³ Surya V. Seshan,⁵⁴ Savino Sciascia,⁵⁵ Maria G. Tektonidou,⁵⁶ Angela Tincani,¹⁰ Denis Wahl,² Rohan Willis,⁵⁷ Cecile Yelnik,⁵⁸ Catherine Zuiluy,⁵⁹ Francis Guillemain,⁵ Karen Costenbader,⁶⁰ and Doruk Erkan,¹ on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators



Arthritis & Rheumatology
Volume 75, Issue 10
Oct 2023
Pages 1687-1876

This criteria set has been approved by the American College of Rheumatology (ACR) Board of Directors and the EULAR Executive Committee. This signifies that the criteria set has been quantitatively validated using patient data, and it has undergone validation based on an independent data set. All ACR/EULAR-approved criteria sets are expected to undergo intermittent updates.

Classification criteria are essential in clinical and basic science research because they allow investigators to study relatively homogeneous populations of patients recruited from a single or multiple research sites. In clinical settings, diagnoses are made by health care professionals evaluating an individual patient's symptoms, signs, and results of laboratory and imaging studies in order to guide therapeutic recommendations. Patients diagnosed with a particular disease may or may not fulfill classification criteria for that disease. Classification criteria, in the hands of an experienced clinician with expertise in rheumatology, may inform a diagnostic evaluation, but improperly applied classification criteria may lead to misdiagnosis.

The ACR is an independent, professional, medical, and scientific society that does not guarantee, warrant, or endorse any commercial product or service.

Критерии классификации АФС ACR/EULAR 2023 (перевод для образовательного проекта «Школа тромбоза» Козловой В.В., редактор Лобастов К.В.)

Входные критерии

Как минимум 1 задокументированный клинический критерий (D1-6) и Положительный результат теста на антифосфолипидные антитела [АФА] (волчаночный антикоагулянт [ВА] или умеренно-высокий титр антител к кардиолипину [АКЛ] или к β_2 -гликопротеину-1 [β_2 ГП1] (IgG или IgM)) в пределах 3 лет



При отсутствии не пытаться диагностировать АФС; при наличии – использовать дополнительные критерии



Дополнительные клинические и лабораторные критерии

Не учитывается клинический критерий, для которого есть такое же или более вероятное объяснение, чем АФС
В пределах каждого домена учитывается только самый весомый критерий для получения общего балла

Клинические области и критерии	Балл	Клинические области и критерии	Балл
D1. Макрососудистый (венозные тромбозмболические осложнения [ВТЭО]) ВТЭО с профилем высокого риска ВТЭО без профиля высокого риска	1 3	D2. Макрососудистый (артериальный тромбоз [АТ]) АТ с профилем высокого ССЗ риска АТ без профиля высокого ССЗ риска	2 4
D3. Микрососудистый Предполагаемый (≥ 1 из перечисленного ниже): ливедо кистевидное (осмотр) ливедоидная васкулопатия (осмотр) острая/хроническая АФА-ассоциированная нефропатия (осмотр или лабораторная диагностика) легочное кровотечение (симптомы или визуализация) Установленный (≥ 1 из перечисленного ниже): ливедоидная васкулопатия (морфология) острая/хроническая АФА-ассоциированная нефропатия (морфология) легочное кровотечение (бронхо-альвеолярный лаваж или морфология) заболевания миокарда (визуализация или морфология) кровозлияние в надпочечники (визуализация или морфология)	2 5	D4. Акушерский ≥ 3 последовательных гибели эмбриона (<10 нед.) и/или ранней гибели плода (10 нед. 0 д. – 15 нед. 6 д.) гибель плода (16 нед. 0 д. – 33 нед. 6 д.) при отсутствии тяжелой преэклампсии (ПЭ) или тяжелой плацентарной недостаточности (ПН) тяжелая ПЭ (< 34 нед. 0 д.) или тяжелая ПН (< 34 нед. 0 д.) с/без гибели плода тяжелая ПЭ (< 34 нед. 0 д.) и тяжелая ПН (< 34 нед. 0 д.) с/без гибели плода	1 1 3 4
		D5. Сердечный клапан утолщение вегетация	2 4
		D6. Гематологический тромбоцитопения (самые низкие значения $20-130 \times 10^9/\text{л}$)	2
Лабораторный домен (АФА) и критерии	Балл	Лабораторный домен (АФА) и критерии	Балл
D7. Определение АФА с помощью функциональных коагуляционных тестов (ВА) Положительный ВА (однократно) Положительный ВА (персистирующий)	1 5	D8. Определение АФА с помощью твердофазного ИФА (АКЛ и/или β_2ГП1 (персистирующие)) Умеренные или высокие положительные значения IgM АКЛ и/или β_2 ГП1 Умеренные положительные значения IgG АКЛ и/или β_2 ГП1 Высокие положительные значения IgG АКЛ или β_2 ГП1 Высокие положительные значения IgG АКЛ и β_2 ГП1	1 4 5 7



ИТОГОВАЯ ОЦЕНКА

Классифицируется как АФС ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕЛЕЙ при наличии ≥ 3 баллов из клинических И ≥ 3 баллов из лабораторных доменов

Критерии классификации АФС ACR/EULAR 2023 (перевод для образовательного проекта «Школа тромбоза» Козловой В.В., редактор Лобастов К.В.)

Входные критерии

Как минимум 1 задокументированный клинический критерий (D1-6) и Положительный результат теста на антифосфолипидные антитела [АФА] (волчаночный антикоагулянт [ВА] или умеренно-высокий титр антител к кардиолипину [АКЛ] или к β_2 -гликопротеину-1 [$\text{A}\beta_2\text{ГП1}$] (IgG или IgM)) в пределах 3 лет



При отсутствии не пытаться диагностировать АФС; при наличии – использовать дополнительные критерии



Дополнительные клинические и лабораторные критерии

Не учитывается клинический критерий, для которого есть такое же или более вероятное объяснение, чем АФС
В пределах каждого домена учитывается только самый весомый критерий для получения общего балла

Клинические области и критерии	Балл	Балл	
D1. Макрососудистый (венозные тромбозы/эмболические осложнения [ВТЭО]) ВТЭО с профилем высокого риска ВТЭО без профиля высокого риска	1 3	D2. Макрососудистый (артериальный тромбоз [АТ]) АТ с профилем высокого ССЗ риска АТ без профиля высокого ССЗ риска	2 4
D3. Микрососудистый Предполагаемый (≥ 1 из перечисленного ниже): ливедо кистевидное (осмотр) ливедоидная васкулопатия (осмотр) острая/хроническая АФА-ассоциированная нефропатия (осмотр или лабораторная диагностика) легочное кровотечение (симптомы или визуализация) Установленный (≥ 1 из перечисленного ниже): ливедоидная васкулопатия (морфология) острая/хроническая АФА-ассоциированная нефропатия (морфология) легочное кровотечение (бронхо-альвеолярный лаваж или морфология) заболевания миокарда (визуализация или морфология) кровоизлияние в надпочечники (визуализация или морфология)	2 5	D4. Акушерский ≥ 3 последовательных гибели эмбриона (<10 нед.) и/или ранней гибели плода (10 нед. 0 д. – 15 нед. 6 д.) гибель плода (16 нед. 0 д. – 33 нед. 6 д.) при отсутствии тяжелой презклампсии (ПЭ) или тяжелой плацентарной недостаточности (ПН) тяжелая ПЭ (< 34 нед. 0 д.) <u>или</u> тяжелая ПН (< 34 нед. 0 д.) с/без гибели плода тяжелая ПЭ (< 34 нед. 0 д.) <u>и</u> тяжелая ПН (< 34 нед. 0 д.) с/без гибели плода	1 1 3 4
D5. Сердечный клапан утолщение вегетация	5	D6. Гематологический тромбоцитопения (самые низкие значения $20-130 \times 10^9/\text{л}$)	2 4 2
Лабораторный домен (АФА) и критерии	Балл	Балл	
D7. Определение АФА с помощью функциональных коагуляционных тестов (ВА) Положительный ВА (однократно) Положительный ВА (персистирующий)	1 5	D8. Определение АФА с помощью твердофазного ИФА (АКЛ и/или $\text{A}\beta_2\text{ГП1}$ (персистирующие)) Умеренные или высокие положительные значения IgM АКЛ и/или $\text{A}\beta_2\text{ГП1}$ Умеренные положительные значения IgG АКЛ и/или $\text{A}\beta_2\text{ГП1}$ Высокие положительные значения IgG АКЛ <u>или</u> $\text{A}\beta_2\text{ГП1}$ Высокие положительные значения IgG АКЛ <u>и</u> $\text{A}\beta_2\text{ГП1}$	1 4 5 7



ИТОГОВАЯ ОЦЕНКА

Классифицируется как АФС ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕЛЕЙ при наличии ≥ 3 баллов из клинических И ≥ 3 баллов из лабораторных доменов


Особенности новых критериев ACR/EULAR (2023) в сравнении с обновленными критериями Саппоро (2006)

- Положительные значения АФА должны быть получены в течение ± 3 лет от задокументированного проявления клинического критерия
- Частично добавлены малые, обычно относящиеся к некритериальным, проявления (домены 5 – сердечный клапан, 6 - гематологический и частично 3 – микрососудистый предполагаемый) Однако неврологические малые проявления в классификацию не попали
- Более точно сформулированы акушерские критерии
- Отдельно рассматриваются IgG и IgM, проведено разделение на подгруппы по степени повышения IgG; не произошло расширения панели критериальных антител
- Все критерии получили балльную оценку значимости
- Для оценки лабораторных доменов:
 - 1) персистирующие АФА (с интервалом, как минимум, 12 недель) должны быть оценены в 2-х последовательных положительных тестах на ВА, по самым высоким титрам АКЛ и/или А β_2 ГПІ (2 последовательных теста с умеренным и высоким титром АКЛ/А β_2 ГПІ должны быть трактованы как «умеренно положительные», если отсутствуют дополнительные последующие высокие титры)
 - 2) Умеренный (40-79 ед.) и высокий (≥ 80 ед.) АКЛ/А β_2 ГПІ основаны на ИФА

Особенности новых критериев ACR/EULAR (2023) в сравнении с обновленными критериями Саппоро (2006)

Новая классификация критериев позволяет:

- формировать однородные группы пациентов
- проще и точнее выделять профиль АФС высокого риска

 принципы отбора пациентов для обследования не меняются, однако не происходит исключения некритериальных форм АФС

 инструмент для формирования однородных и сопоставимых групп наблюдения в клинических исследованиях

Качество диагностики АФС определяется

грамотной организацией процедуры диагностики -
выполнением действующих рекомендаций как со стороны
лабораторной службы,
так и со стороны клинических специалистов,
а также эффективностью их взаимодействия!

Выражаю благодарность сотрудникам НИО патологии гемостаза:

Корсаковой Наталье Евгеньевне

Матвиенко Олесе Юрьевне

Смирновой Ольге Анатольевне

Спасибо за внимание!

Контакты

- +7-921-787-16-35

научно-исследовательский отдел патологии гемостаза

- ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России

- silina@niigt.ru

Руководитель

Силина Наталья Николаевна