

Г.П. Кузьміна  
О.М. Лазаренко

Дніпровський державний  
медичний університет

# ТРОМБОТИЧНІ ПОДІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ

## Ключові слова:

антифосфоліпідний синдром,  
антитіла, біомаркери,  
тромбоз.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) являє собою аутоімунну тромбофілію, викликану циркулюючими антифосфоліпідними антитілами (аФЛ), причетну до розвитку тромботичних подій. Крім гострого тромбозу, у пацієнтів з АФС також може розвинутися оклюзійна васкулопатія. Довгострокові наслідки АФС характеризуються клітинною проліферацією та інфільтрацією, яка поступово посилюється та призводить до пошкодження органів. **Метою** було оцінити тромботичні події, пов'язані з АФС, проаналізувати патогенетичні механізми їх виникнення на основі аналізу літературних даних. **Матеріали та методи:** проведено аналіз даних літератури на основі проведеного пошуку англійських статей у базах Medline та PubMed, які були опубліковані з січня 2020 до червня 2023 р. У статті представлено аналіз основних діагностичних маркерів АФС з огляду на їхню роль у патогенезі, а також перспективи використання нових, виявлених у недавніх рандомізованих дослідженнях.

## ВСТУП

Антифосфоліпідний синдром (АФС) являє собою аутоімунну тромбофілію, викликану циркулюючими антифосфоліпідними антитілами (аФЛ), причетну до розвитку тромботичних подій. аФЛ розпізнають фосфоліпіди та фосфоліпідзв'язувальні білки і стають не тільки маркерами хвороби. Крім гострого тромбозу, у пацієнтів з АФС також може розвинутися оклюзійна васкулопатія. Довгострокові наслідки АФС характеризуються клітинною проліферацією та інфільтрацією, яка поступово посилюється та призводить до пошкодження органів. Модель АФС співпадає з тромбофілією васкулопатією при COVID-19 за відомими патогенними факторами.

На сьогодні встановлені нові шляхи, що зумовлюють прогресування тромбозапалення при АФС, а саме:

- активація тромбоцитів, моноцитів;
- активація ендотеліальних клітин;
- прозапальна продукція цитокінів та хемокінів;
- активація комплементу;
- вивільнення позаклітинної пастки нейтрофілів;
- експресія генів інтерферону I типу;
- ідентифікація критеріїв та некритеріальних клінічних фенотипів;
- ідентифікація профілів аФЛ та їх зв'язків з клінічними результатами [1, 2].

**Мета:** оцінити тромботичні події, пов'язані з АФС, проаналізувати патогенетичні механізми їх виникнення на основі аналізу літературних даних.

**Матеріали та методи.** У цій роботі представлено аналіз даних літератури на основі проведеного пошуку англійських статей у базах Medline та PubMed, які опубліковані з січня 2020 до червня 2023 р.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Вища специфічність оновлених критеріїв для класифікації АФС (2023) включає набагато ширший спектр ознак і симптомів захворювання, таких як хвороби нирок, і більше змінних для вагітності [1].

З огляду на тромбофілічні наслідки слід розглядати включений до класифікаційних критеріїв макросудинний тромбоз. Згідно з оновленими сучасними класифікаційними критеріями АФС Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR)/Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) 2023 р., макроваскулярна венозна тромбоемболія (**домен-1**) включає (але не обмежується цим) тромбоемболію легеневої артерії, тромбоз глибоких вен нижніх/верхніх кінцівок, тромбоз ниркових вен, вен головного мозку та сітківки. При АФС домінує ( $\approx 2/3$  випадків) венозний тромбоз, головним чином нижніх кінцівок, набагато рідше — шийних, висцеральних вен, вен верхніх кінцівок. Останній являє собою венозну тромбоемболію з високим профілем ризику та венозний тромбоз, пов'язаний з наявністю гіпертригліцеридемії, спадкової тромбофілії або антитіл до кардіоліпіну (аКЛ IgG >40 МО) [1, 2].

Наступний критерій (**домен-2**) — макроваскулярний (артеріальний тромбоз, підтверджений відповідним тестуванням) — включає (але не обмежується цим) інфаркт міокарда (тромбоз коронарних артерій), тромбози периферичної/спланхнічної/артерії сітківки, інсульт на основі міжнародних визначень та інші інфаркти органів (наприклад нирок, печінки або селезінки) за відсутності візуалізованого тромбу. Артеріальний тромбоз з високим профілем ризику розвитку серцево-судинних захворювань зазвичай стосується і судин головного мозку.

При АФС часті рецидиви тромбозу, характерною рисою яких є виникнення в тому ж самому руслі, в якому виник перший епізод. До факторів ризику, особливо артеріального тромбозу, належать артеріальна гіпертензія, гіпергомоцистеїнемія, застосування гормонозамісної терапії або контрацептивів [1, 2].

2023 ACR/EULAR (**домен 3**) — мікросудинні порушення. При підозрі на мікросудинний кровообіг: підтвердження або виключення Livedo racemosa за відомими характеристиками, а також васкулопатії (при фізикальному обстеженні): папули та еритематозно-віолярні пурпурові бляшки, які можуть швидко еволюціонувати в геморагічні везикули або були (сітчасті, зливні, виразки і т.ін.) [1, 3].

Нефропатія, пов'язана з аФЛ (при фізикальному обстеженні або лабораторних дослідженнях):

- персистуюча:

а) вперше виявлена артеріальна гіпертензія або збільшення вираженості раніше добре контрольованої артеріальної гіпертензії;

б) протеїнурія  $\geq 0,5$  мг/24 год у зразку сечі або співвідношення альбумін/креатинін  $\geq 0,5$  мг/г (50 мг/ммоль);

в) гостра ниркова недостатність (підвищення рівня креатиніну в сироватці крові вище норми);

г) клубочкова мікроскопічна гематурія [1].

Легенева кровотеча (за клінічними симптомами та візуалізацією):

а) респіраторні симптоми (наприклад, задишка, кашель, кровохаркання);

б) легеневі інфільтрати при візуалізації, що свідчать про легеневу кровотечу [1, 2].

У домені-3 (2023 ACR/EULAR) також вказані **васкулопатія** (тромбоз дрібних шкірних судин та/або ендотеліальна проліферація); **аФЛ нефропатія**: гострі ураження ниркових судин або клубочків, тромботична мікроангіопатія, включаючи тромби фібрину в артеріолах або клубочках без запальних клітин або імунних комплексів, і хронічні ниркові судинні або клубочкові ураження, описані як артеріальні або артеріолярно організовані мікротромби з або без реканалізації, фіброзні та фіброзно-клітинні (артеріальні) оклюзії, вогнищева кортикальна атрофія з/без тиреоїдизації, фіброзна гіперплазія інтими або хронічні/організовані клубочкові тромби.

До речі, у пацієнтів із системним червоним вовчаком аФЛ-нефропатія виникає незалежно від уражень, пов'язаних з вовчаковим нефритом [1, 4].

Захворювання міокарда: інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST при нормальній коронарній ангіограмі (інфаркт міокарда з необструктивними коронарними артеріями, або MINOCA) [1].

**Крововилив у надниркові залози або мікротромбоз**: демонстрація крововиливу за допомогою комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ), або гістологічно тромбоз надниркових (мікро)судин, наприклад, надниркове сплетення, вен надниркових залоз. Мікросудинні порушення при підозрі або встановленому АФС зумовлюють розвиток симптоматичного тромбозу артерій нирок або вен та інфаркту нирки (3%). У третини пацієнтів виявляють внутрішньониркову тромботичну мікро-

ангіопатію з артеріальною гіпертензією, протеїнемією різного ступеня, еритроцитурією та незначно підвищеною концентрацією креатиніну в сироватці крові. У легеновому руслі формується легенева гіпертензія внаслідок тромбозу глибоких вен кінцівок, дрібних судин [1, 5].

Велику загрозу при АФС несе акушерська патологія (відсутність або наявність прееклампсії, передчасних пологів з або без внутрішньоутробної загибелі плода). Розвиток цієї патології зумовлений реактивністю ендотеліальних структур, порушенням балансу утворення простагландину E2/тромбоксану, взаємодією з фосфоліпідами мембран тромбоцитів з подальшим підвищенням їх агрегації, порушенням регуляції активації комплементу. Взаємодія аФЛ з фосфатидилсеріном, що виділяється під час утворення трофобластного синцитію, підвищує можливість більш прямого впливу аутоантитіл на структури плаценти. Важливою складовою у визначенні АФС є запропонований тест на аФЛ, відомий як функціональний аналіз на основі коагуляції, що дає більшу вагу стійким, ніж одноразовим, позитивним результатам тесту. Відомо, що антитіла корелюють з негативними наслідками (асоціація з тромбозами). Вагомий внесок аФЛ у зміни профібринолітичної активності щодо розвитку ускладнень [6, 7, 8].

**Домен-4 (2023 ACR/EULAR) — префетальна загибель** (преембріональна або ембріональна втрата): втрата вагітності до 10 тиж 0 днів вагітності. **Фетальна загибель**: період 10 тиж 0 днів — 15 тиж 6 днів вагітності (рання загибель плода), або 16 тиж 0 днів — 34 тиж 0 днів вагітності. Якщо детальний аналіз морфології або генетичної конституції плода не проводиться або недоступний, слід використовувати обґрунтоване клінічне судження, що базується на ретельному анамнезі та огляді наявних медичних записів. **Гестоз із тяжкими ознаками**: прееклампсія, підвищення артеріального тиску. **Плацентарна недостатність з тяжкими проявами**: внутрішньоутробне обмеження росту плода, визначене як біометрія, що вказує на розрахункову масу плода менше 10-го перцентилі для гестаційного віку або маси тіла після народження менше 10-го перцентилі для гестаційного віку за відсутності фетально-неонатальних синдромів або генетичних станів, пов'язаних з обмеженням росту однією або декількома з наступних «тяжких ознак»: аномальний або незаспокійливий тест(и) спостереження плода, що вказує на гіпоксемію плода; аномальний аналіз форми хвилі доплерівської швидкості потоку, що вказує на гіпоксемію плода, наприклад, відсутність кінцево-діастолічного потоку в пупковій артерії; тяжке внутрішньоутробне обмеження росту плода, про яке свідчить біометрія плода, що вказує на розрахункову масу тіла плода або постнатального народження [1, 9].

**Дисфункція центральної нервової системи**: вперше виявлений головний біль не реагує на медикаментозне лікування, порушення зору, набряк легень, порушення функції печінки: аномально підвищена концентрація печінкових ферментів у крові (більш ніж удвічі перевищує верхню межу норми) або сильний постійний біль у правому верхньому

квадранті або епігастральній ділянці, який не відповідає на ліки. Ниркова дисфункція: концентрація креатиніну в сироватці крові  $>1,1$  мг/дл або подвоєння концентрації креатиніну в сироватці крові за відсутності інших захворювань нирок [1].

**Домен-5** — морфологічні зміни (потовщення стулок) стосуються, головним чином, мітрального, рідше — аортального клапана. Дрібні вегетації на клапанах (неінфекційний ендокардит) є фактором ризику серцево-мозкових подій. Привертає увагу клініцистів питання розвитку тромбозу коронарних артерій. Потовщення клапана на основі ехокардіографічних критеріїв Всесвітньої федерації серця, потовщення мітрального клапана визначається як  $>4$  мм у віці 20–39 років і  $>5$  мм для пацієнтів віком старше 40 років, а також  $>3$  мм для інших клапанів для будь-якого віку (потовщення клапана може бути пов'язане з дисфункцією клапанів (регургітація або стеноз)). Клапанна вегетація на основі рекомендацій Американського товариства ехокардіографії визначається як часточкові або округлі маси, розташовані на передсердному боці атріоventрикулярних клапанів (мітральний клапан і трикуспідальний клапан) або шлуночковому боці аортального клапана, але можуть бути розташовані на будь-якому боці будь-якого клапана [1].

**Домен-6** — включає гематологічні зміни, а саме тромбоцитопенію.

Лабораторна діагностика АФС пройшла довгий шлях розвитку (рис. 1). аКЛ та антитіла до бета-2-глікопротеїну ( $\beta_2$ -GPI, Ig G або M) визначаються за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА). Основними компонентами твердофазного ІФА є імуносорбент — адсорбовані на твердій фазі антигени або антитіла (залежно від цілей аналізу), імуоферментний кон'югат — ковалентно «зшиті» з ферментом специфічні антитіла або антигени, досліджуваний матеріал — біологічні рідини організму [10].

**Домен-7** — аФЛ-тест, виконаний за допомогою функціонального аналізу на основі коагуляції, визначення вовчакового антикоагулянту (тест слід вважати позитивним, якщо принаймні 1 із 2 тест-систем дає позитивний результат після виконання всіх 3 кроків). Результати тестування слід інтерпретувати з обережністю, оскільки хибнопозитивні та негативні результати можуть виникати під час антикоагулянтної терапії як гострофазна відповідь (наприклад гострий тромбоз) через гострофазні реагенти, у період вагітності — через підвищення факторів згортання крові [1, 10].

**Домен-8** — стандартизований ІФА для визначення аКЛ, анти- $\beta_2$ -GPI антитіл [1].

Стан гемостаза певною мірою залежить від кількісно оціненої одинарної, подвійної та потрійної позитивності аФЛ на основі «різних доменів та ваги». Низький рівень тромбоцитів, так звана тромбоцитопенія ( $20\text{--}130 \cdot 10^9/\text{л}$ ), має непосредний зв'язок з тромбоцитарним фактором (ТФ) 4, останній виступає антигенною мішенню при АФС. ТФ 4 є членом сімейства хемокінів, секретується активованими тромбоцитами, має численні протромботичні ефекти: пригнічення інактивації тромбіну антитромбіном, потенціювання агрегації тромбоцитів, прискорення розщеплення активованого білка С. Антитіла ТФ 4 беруть участь у гепарин-індукованій тромбоцитопенії, але також виявлені у пацієнтів з АФС без гепарин-індукованої тромбоцитопенії в анамнезі. Рівні антитіл до ТФ 4 корелюють з рівнем аФЛ, антитіл до  $\beta_2$ -GPI IgM [11, 12].

На думку багатьох дослідників, один тільки синтез аФЛ у людини може спровокувати клінічно значимі порушення гемостаза, тому визначати лише одну групу антитіл малоінформативно [13].

**Перший поштовх** реалізації АФС здійснюється завдяки циркулюючим аФЛ і латентній ендотеліальній дисфункції [2].

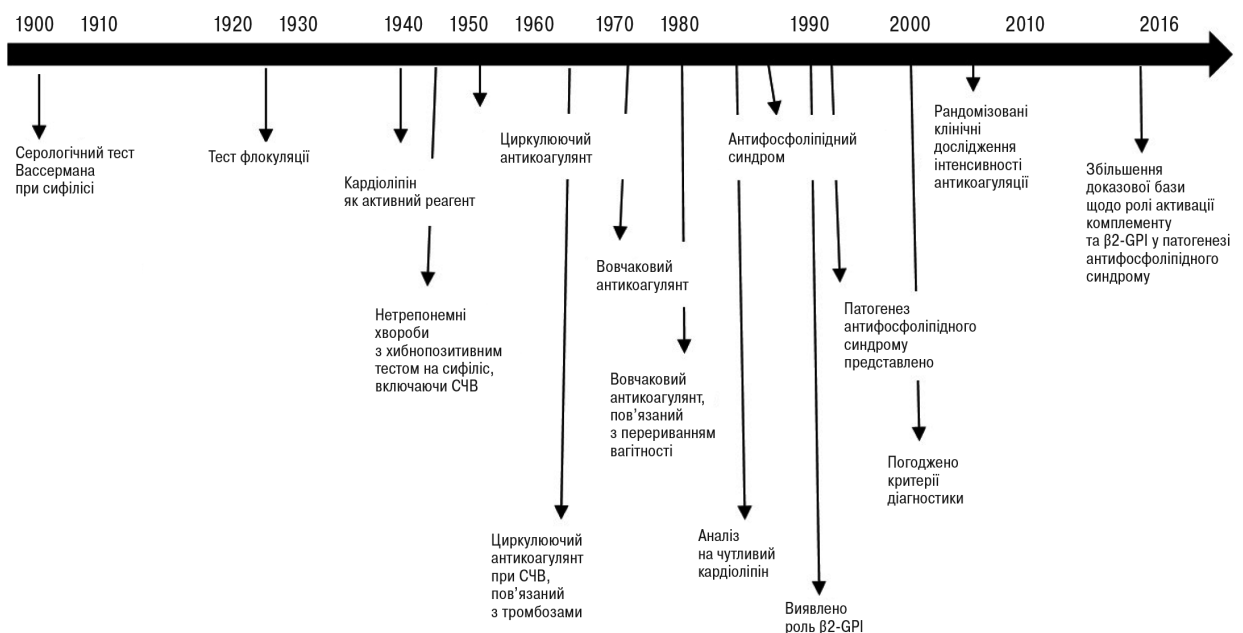


Рис. 1. Ключові події в розвитку лабораторної діагностики АФС

**Другий поштовх** супроводжує підвищену регуляцію рецепторів ( $\beta_2$ -GPI) на ендотеліальних клітинах, викликану запаленням (інфекцією або іншим). Вагому роль відіграє  $\beta_2$ -GPI — модулятор системи комплементу, ангіогенезу і гемостазу, який складається з 5 доменів (I–V) з двома дисульфідними зв'язками в кожному з них і додатковим дисульфідним зв'язком в домені V. Фосфоліпідне зв'язування з доменом V і деякими ділянками білка призводить до зміни конфігурації, яка сприяє експозиції та зв'язуванню аутоантитіл амінокислотами (лізин, аргінін, цистеїн) [14].

Фізіологічна роль  **$\beta_2$ -GPI** окреслена декількома функціями. Він може діяти як опсонін, що веде до кліренсу аніонних фосфоліпідів, а також як поглинач LPS. Ці два ефекти зменшують вираженість запальної реакції. З іншого боку,  $\beta_2$ -GPI є модулятором системи комплементу, ангіогенезу і гемостазу (рис. 2) [15].

Ідентифікація  $\beta_2$ -GPI, який опосередковує зв'язування аФЛ з клітинами-мішенями, включаючи ендотеліальні клітини, моноцити, тромбоцити та трофобласти, що призводить до протромботичних та прозапальних змін, які викликають тромбоз, є поштовхом до розуміння механізмів ребалансування гемостазу. Наявність стійко позитивних аФЛ, включаючи вовчаковий антикоагулянт, IgG/IgM, аКЛ, антитіла  $\beta_2$ -GPI є складовою ризику АФС. аФЛ — гетерогенна група аутоантитіл, які реагують на фосфоліпиди, фосфоліпідзв'язувальні білки і фосфоліпідбілкові комплекси. аФЛ в основному спрямовані на антиген  $\beta_2$ -GPI і поряд з антитілами, що діють проти протромбіну, становлять понад 90% антитілазв'язувальної активності у пацієнтів з АФС. У той час як багато аФЛ виявляють специфічність для одного антигену, очищені аФЛ у деяких пацієнтів зв'язують кілька білків, що беруть участь у згортанні крові, припускаючи, що один клон аФЛ може викликати множинні зміни коагуляції та активності клітин, що призводить до тромбозу або втрати плода. Наявність аФЛ сама по собі не гарантує, що у пацієнта розвинеться АФС, оскільки лише у 8,1% пацієнтів з аФЛ без клінічного тромбозу в анамнезі розвинувся тромбоз протягом 5-річного періоду спостереження, що свідчить про те, що пацієнт потребує додаткового ураження для розвитку клінічного захворювання. Підтримуючи гіпотезу «двох ударів», супутні захворювання, які були визначені як фактори ризику тромбозу при АФС, включають артеріальну гіпертензію, наявність аутоімунного захворювання, гіперхолестеринемію, наявність анти-ДНК-антитіл або середнього та високого титру аКЛ [16, 17, 18].

АФС викликає значну захворюваність при позитивних результатах аКЛ та/або аФЛ, що забезпечує підвищений ризик тромбозу зі співвідношенням шансів 3,1–9,4. Ризик рецидивного тромбозу при АФС понад 5 років становить 16,6%, незважаю-

ють на фосфоліпиди, фосфоліпідзв'язувальні білки і фосфоліпідбілкові комплекси. аФЛ в основному спрямовані на антиген  $\beta_2$ -GPI і поряд з антитілами, що діють проти протромбіну, становлять понад 90% антитілазв'язувальної активності у пацієнтів з АФС. У той час як багато аФЛ виявляють специфічність для одного антигену, очищені аФЛ у деяких пацієнтів зв'язують кілька білків, що беруть участь у згортанні крові, припускаючи, що один клон аФЛ може викликати множинні зміни коагуляції та активності клітин, що призводить до тромбозу або втрати плода. Наявність аФЛ сама по собі не гарантує, що у пацієнта розвинеться АФС, оскільки лише у 8,1% пацієнтів з аФЛ без клінічного тромбозу в анамнезі розвинувся тромбоз протягом 5-річного періоду спостереження, що свідчить про те, що пацієнт потребує додаткового ураження для розвитку клінічного захворювання. Підтримуючи гіпотезу «двох ударів», супутні захворювання, які були визначені як фактори ризику тромбозу при АФС, включають артеріальну гіпертензію, наявність аутоімунного захворювання, гіперхолестеринемію, наявність анти-ДНК-антитіл або середнього та високого титру аКЛ [16, 17, 18].

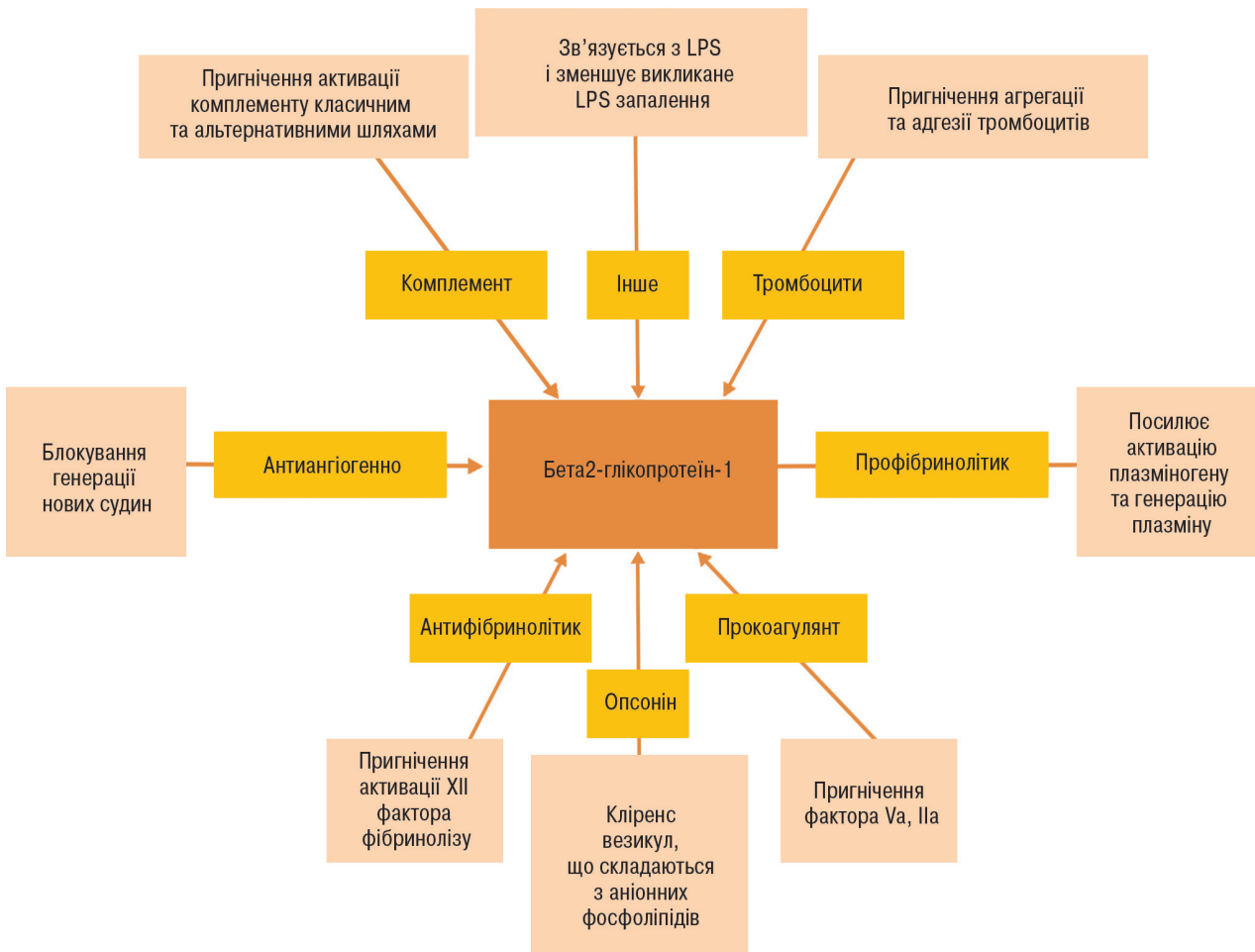


Рис. 2. Основні функції  $\beta_2$ -GPI



чи на застосування антикоагулянтів та/або ацетилсаліцилової кислоти. АФС також пов'язаний з 5-річною смертністю 5,3%, причому більшість випадків смерті відмічають протягом першого року після встановлення діагнозу, а основними причинами смерті є бактеріальні інфекції, інфаркт міокарда, інсульт та крововилив у головний мозок. Катастрофічний АФС — множинні одночасні артеріальні або венозні тромбози за наявності аФЛ — є дуже небезпечним, рідкісним ускладненням (0,9% пацієнтів) АФС. Незважаючи на агресивне лікування, смертність все ще коливається у діапазоні 44–55,6% [19].

Ці дані підкреслюють необхідність розробки більш ефективних методів лікування, спрямованих на патологічні процеси, пов'язані з АФС, без токсичності, викликані хронічною антикоагулянтною терапією. Дослідження структури  $\beta_2$ -GPI показали, що окремі домени важливі для взаємодії з аФЛ, а також молекулами клітинної поверхні, що пояснює деякі патологічні особливості АФС. Продемонстровано, що анти- $\beta_2$ -GPI антитіла, пов'язані з тромбозом, легко зв'язуються з доменом I рекомбінантного  $\beta_2$ -GPI, але взаємодіють тільки з плазмовим  $\beta_2$ -GPI, приєднаним до аніонної поверхні, тобто для зв'язування  $\beta_2$ -GPI необхідна конформаційна зміна. Вплив аніонної поверхні призводить до відкриття структури через взаємодію між аніонною поверхнею і доменом V. Ця конформаційна зміна полегшує зв'язування анти- $\beta_2$ -GPI з  $\beta_2$ -GPI шляхом оголення епітопу в домені I, прихованого в круговій конформації. Фрагменти легкого ланцюга анти- $\beta_2$ -GPI антитіл несуть антигенспецифічність, встановлюючи, що взаємодія відбувається з самим  $\beta_2$ -GPI, а не імуноглобуліном в цілому. Поліморфізми  $\beta_2$ -GPI також виявляють в АФС із заміщенням лейцину валіном у положенні 247, що частіше відмічають у пацієнтів з АФС у певних популяціях. Описаний поліморфізм, особливо в гомозиготному стані, пов'язаний з наявністю валіну на цій ділянці, викликає підвищення антигенності  $\beta_2$ -GPI. Наявність специфічного для домену I анти- $\beta_2$ -GPI антитіл була пов'язана з підвищеним ризиком тромбозу. Останні дослідження встановили, що домен V є основним місцем взаємодії між  $\beta_2$ -GPI і різними молекулами клітинної поверхні, з якими він взаємодіє.  $\beta_2$ -GPI зв'язується з тромбіном, що запобігає інактивації тромбіну кофактором гепарин/гепарин II. Зв'язування анти- $\beta_2$ -GPI антитіл потенціює цю взаємодію, що призводить до підвищення активності тромбіну [16, 17, 18].

$\beta_2$ -GPI також зв'язується з ApoER2', зрощувальним варіантом рецептора ApoE 2 (ApoER2), виявленим на тромбоцитах, і ця взаємодія залежить від домену V. Зв'язування з ApoER2' димеризованим  $\beta_2$ -GPI індукуює активацію і агрегацію тромбоцитів. Цей ефект був відтворений за допомогою анти- $\beta_2$ -GPI антитіл, але не плазмового  $\beta_2$ -GPI, що вказує на те, що анти- $\beta_2$ -GPI антитіла надають деякі свої ефекти шляхом димеризації  $\beta_2$ -GPI та взаємодії димеризованого  $\beta_2$ -GPI з рецепторами клітинної поверхні [20].

Адоданін А5 є членом сімейства анексинів і експресується плацентарними синцитіотрофобластами і ендотеліальними клітинами судин. Він ви-

являє антикоагулянтну активність, блокуючи активацію факторів IX, VIIa, Xa, Va. Важливо відзначити роль активації моноцитів у аФЛ-опосередкованому тромбогенезі у пацієнтів з АФС. Дослідження продемонстрували в моноцитах пацієнтів з тромбозом при АФС диференційну експресію Ann I і Ann II, а також сімейства гомологічних генів *Ras*, члена A (RhoA) і нейронних клітин-попередників, білків, що беруть участь у клітинній сигналізації та білку теплового шоку 60 (Hsp60), при порівнянні з хворими на АФС без тромбозу і з тромбозами, не пов'язаними з АФС. Титри аКЛ корелювали зі ступенем дисрегуляції, а вплив моноцитів викликав трансформацію профілю експресії білка до профілю експресії білка у пацієнта з АФС. Активація цих лейкоцитів відбувається в результаті аутоімунних процесів і призводить до індукції прокоагулянтного стану. Кілька груп виявили, що аКЛ індукують підвищену експресію ТФ моноцитами через активацію шляху p38 MAPK, що призводить до активації ядерного фактора-кВ (NF-kB), шляху ERK1/2. Моноцити у пацієнтів з АФС, особливо з тромбозом в анамнезі, демонструють підвищену експресію мРНК ТФ, що може бути пов'язано зі стимуляцією рецептора тирозинкінази Flt-1 VEGF, оскільки підвищення плазмових рівнів VEGF та поверхневої експресії VEGF та Flt-1 на моноцитах виявлено у пацієнтів з АФС порівняно з контрольною групою. Експресія рецепторів, активованих протеазою (PAR) 1 і PAR2, також підвищується в моноцитах у пацієнтів з АФС. Це має особливе значення, оскільки PAR1 опосередковує багато прозапальних ефектів тромбіну, включаючи індукцію інтерлейкінів-6 та -8, хемотаксичного білка моноцитів-1, Р-селектину та VEGF через фосфорилування [17, 21, 22].

Тромбоцити займають центральне місце у формуванні артеріального тромбу *in vivo*, і не дивно, що у пацієнтів з АФС відмічають підвищену активацію тромбоцитів, особливо у пацієнтів з клінічною тромботичною подією в анамнезі. аФЛ підсилюють експресію глікопротеїну IIb/IIIa, основного фібриногенового рецептора на тромбоцитах, в результаті активації p38 MAPK і синтезу тромбоксану-B2. Продемонстровано захисний ефект дефіциту або інгібування цього рецептора на аФЛ-опосередковане утворення тромбів. Цікаво також, що поліморфізм тромбоцитів GPIa/IIa і GPIIb/IIIa пов'язаний з підвищеним ризиком артеріального тромбозу, а також атеросклерозу у пацієнтів з АФС. ТФ 4 сприяє димеризації  $\beta_2$ -GPI і подальшому зв'язуванню з анти- $\beta_2$ -GPI антитілами і рецепторами поверхні клітин тромбоцитів, включаючи активацію шляху p38 MAPK і утворення NF-kB. Це представляє не тільки привабливу механістичну модель активації тромбоцитів при АФС, але й активації ендотеліальних клітин і моноцитів, оскільки ТФ 4 також експресується в цих та інших імунних клітинах, хоча і в більш низьких концентраціях, ніж у тромбоцитах. ТФ 4, як і  $\beta_2$ -GPI, виявляє безліч імуномодулюючих ефектів. Не виключено, що ТФ 4/ $\beta_2$ -GPI комплекси можуть відігравати координуючу роль в активації багатьох імунопов'язаних клітин при АФС [12, 18, 22].

Ендотеліальні клітини відіграють ключову роль у тромбозі шляхом експресії інтегринів та ТФ після активації, а також були залучені у АФС. У пацієнтів з АФС виявляються ознаки підвищеної активності ендотеліальних клітин з порушенням ендотеліаль-залежної вазодилатації та підвищеною експресією фактора фон Віллебранда, фактора росту плаценти та розчинного ICAM-1. Анти- $\beta_2$ -GPI антитіла індукують протромботичне середовище в ендотеліальних клітинах за рахунок збільшення продукції фактора VIIa, а також зниження рівня фактора XIIa і активного активатора плазміногену урокіназного типу [18]. Узагальнена інформація щодо варіантів антитіл та пов'язаних з ними тромбозів подана у табл. 1.

Таблиця 1

Клінічні асоціації, пов'язані з тромбозом, залежно від варіантів некритеріальних антитіл при АФС

Некритеріальні аФЛ	Клінічні асоціації
Анти- $\beta_2$ -GPI-DI	Асоціація анти- $\beta_2$ -GPI-DI з тромбозом та/або ускладненнями вагітності (більше, ніж антитіла, спрямовані в інші домені).
IgA анти- $\beta_2$ -GPI	Кореляція з тромбозом, викиднями, легеневою гіпертензією, судомами, тромбоцитопенією та livedo reticularis.
Анти-PT/PS	Сильна кореляція з тромбозами і акушерськими проявами.
Анти-віментин/CL	Кореляція з тромбогенними ситуаціями та ускладненнями вагітності.
Anti-AnnA5	Клінічна кореляція з захворюваністю, пов'язану з вагітністю, залишається суперечливою.
Anti-AnnA2	Зміни профібринолітичної активності; корелюють з тромботичними подіями.

Потенційно хворобливі прояви при АФС — це тромбоцитопенія, гемолітична анемія, захворювання серцевого клапана, livedo reticularis/racemosa, аФЛ-асоційована нефропатія, судоми (в тому числі ураження білої речовини головного мозку), визначені за допомогою МРТ) та когнітивна дисфункція. Існує небагато, якщо такі взагалі є, біомаркерів для прогнозування того, які аФЛ-позитивні пацієнти піддаються ризику за цими додатковими критеріями ознак, які зазвичай не реагують на антикоагулянтні препарати. Хоча патофізіологія АФС залишається неповністю вивченою, потенційні аФЛ-опосередковані механізми, які були описані, включають активацію ендотеліальних клітин, моноцитів, тромбоцитів, факторів згортання та білків комплементу (табл. 2) [1, 2].

Таблиця 2

аФЛ-опосередковані механізми формування АФС

Клітини або шляхи	In vitro, аФЛ
Ендотеліальні клітини	Підвищення експресії фактора некрозу тканин і молекул адгезії
Тромбоцити	Активация під час зсувного стресу
Моноцити	Тригерна експресія фактора некрозу тканин та прозапальних цитокінів
Нейтрофіли	Вивільнення протромботичних нейтрофільних пасток
Доповнення від інших шляхів	Тригерний лізис клітин
Коагуляція	Перешкоджання інгібіторам згортання (білка С і антитромбіну)
Фібриноліз	Перешкоджання впливу активатора тканини плазміногену

**Нейтрофільні позаклітинні пастки (NET)** — протромботичні та прозапальні мережі ядерної ДНК, білків гістонів, витіснених активованими нейтрофілами, — останнім часом отримують все більшу увагу як чинники тромбозапалення при АФС. Схоже, що аФЛ, особливо  $\beta_2$ -GPI, можуть задіяти поверхню нейтрофілів, оминувати стандартні гомеостатичні механізми, щоб запустити вивільнення NET. Цікаво, що у невеликому одноцентровому дослідженні виявили, що у деяких пацієнтів з АФС утворюються анти-NET антитіла (anti-NET Abs). Без уваги сьогодні залишаються антигенні специфічні риси anti-NET Abs та їх можливості як потенційних біомаркерів, які додадуть цінності традиційним критеріям АФС.

AntiPhospholipid Syndrome Alliance For Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) — це міжнародний дослідницький консорціум, який підтримує великомасштабні багатоцентрові клінічні дослідження в осіб, які постійно є аФЛ-позитивними. З'ясування наявності, клінічного зв'язку та антигенних особливостей anti-NET Abs завжди хвилювало науковців. У Мічиганському університеті проведено дослідження за участю осіб, які не мали системних аутоімунних захворювань. 175 зразків були з європейської, 129 — з північноамериканської та 85 — з південноамериканської лабораторій. Ключовим у дослідженні було вимірювання антитіл anti-NET IgG та IgM у 389 аФЛ-позитивних пацієнтів. На відміну від здорових, підвищені рівні anti-NET IgG та IgM виявлені у пацієнтів як з тромботичним, так і з акушерським АФС, а також у аФЛ-позитивних пацієнтів без будь-яких проявів АФС. У 61 пацієнта (16%) відмічено високу активність anti-NET IgG, тоді як у 155 (40%) — високу активність anti-NET IgM; у 41 пацієнта (11%) отримано позитивний результат тестування як на anti-NET IgG, так і на IgM. У цілому принаймні один із цих тестів був позитивним у 175 пацієнтів (45%). Виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між anti-NET IgG та anti-NET IgM ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ). Наявність anti-NET IgG або IgM можна додати до традиційного оцінювання та стратифікації ризику аФЛ-позитивних пацієнтів, особливо якщо це стосується проявів поза критеріями. Позитивне тестування на anti-NET IgG було значно пов'язане з ураженням білої речовини головного мозку, оціненим за допомогою МРТ після поправки на вік, стать, етнічну приналежність та профілі аФЛ. Однією з функцій anti-NET Abs у пацієнтів із системним червоним вовчаком, АФС та COVID-19 є погіршення деградації NET, що може призводити до активації комплементу [2, 23, 24].

Пошук відповіді, чи пов'язаний anti-NET Abs з активацією комплементу, низкою авторів проводився через вимір циркулюючих C3 та C4 серед аФЛ-позитивних пацієнтів. У нескорогованій моделі як anti-NET IgG, так і IgM обернено корелювали з компонентами C3 (IgG:  $r=-0,12$ ,  $p=0,02$ ; IgM:  $r=-0,18$ ,  $p=0,0005$ ) і C4 (IgG:  $r=-0,18$ ,  $p=0,0003$ ; IgM:  $r=-0,25$ ,  $p=0,01$ ). Майже у половини пацієнтів визначено високий рівень anti-NET IgG та/або IgM, хоча у жодному випадку не діагностовано іншого

системного аутоімунного захворювання (такого як системний червоний вовчак). Клінічно позитивний тест на anti-NET IgG зміг виявити пацієнтів з ураженнями білої речовини головного мозку. Тим часом anti-NET IgM наявний у хворих з низьким рівнем комплементу C3 і C4. Представлені дані були свідченням того, що активність anti-NET IgG у аФЛ-позитивних пацієнтів зумовлена взаємодією з гістонами, а активність anti-NET IgM — з проліферуючим клітинним ядерним антигеном. У наведеному дослідженні підтверджена наявність anti-NET Abs у пацієнтів з АФС та у аФЛ-позитивних пацієнтів, які не мають класифікованих ознак АФС. Такий anti-NET Abs може допомогти виявити пацієнтів з ризиком певних проявів екстра-критеріїв, таких як ураження білої речовини головного мозку. Хоча висловлено припущення, що активація комплементу відіграє важливу роль у патофізіології тромботичних та акушерських ускладнень АФС, механізми, за допомогою яких система комплементу активується при АФС, неповністю вивчені. Існуючі дослідження, зазвичай зосереджені на анти- $\beta_2$ -GPI IgG, припустили, що аФЛ може зв'язуватися з C1q, активуючи класичний шлях комплементу [9, 10, 25].

Однак переважаючим підкласом анти- $\beta_2$ -GPI у пацієнтів з АФС є IgG2, який має відносно слабку здатність активувати комплемент порівняно з IgG1 та IgG3. NET вже давно визнається платформою для активації комплементу. Більш того, NET-асоційовані білки, такі як мієлопероксидаза і катепсин G, можуть безпосередньо зв'язуватися і активувати пропердин, тим самим викликаючи активацію комплементу. Також стало відомо, що ізотип IgM anti-NET Abs найбільш сильно пов'язаний з активацією каскаду комплементу. Одне недавнє дослідження показало, що IgM може безпосередньо взаємодіяти з C1q і C4b, утворюючи комплекс на ліпосомальних мембранах, а потім зумовлювати запальні реакції, опосередковані комплементом. Цілком можливо, що anti-NET IgM може взаємодіяти з NET-зв'язаним C1q та іншими факторами комплементу і надалі викликати активацію комплементу.

Роль аФЛ в активації ендотеліальних клітин була продемонстрована як *in vitro*, так і *in vivo*, більшість цих досліджень були зосереджені на активації ендотелію традиційними аФЛ, такими як анти- $\beta_2$ -GPI. Припускається, що anti-NET Ab-опосередкована ендотеліальна дисфункція може порушити цілісність гематоенцефалічного бар'єру, тим самим призводячи до припливу запальних білків у паренхіму головного мозку та провокуючи ураження білої речовини головного мозку. 8-річне когортне випробування за участю 128 пацієнтів з первинним АФС показало, що у 13% розвинувся системний червоний вовчак або подібне аутоімунне захворювання. До сьогодні відсутній клінічно значущий біомаркер для ідентифікації цієї підгрупи пацієнтів. Цікаво, що останні досягнення в розумінні патогенезу системного червоного вовчака припустили, що надмірне вивільнення NET зумовлює утворення вовчакспецифічних аутоантитіл і пошкодження органів (у відповідь на інтерферон I типу). Основні диференційні

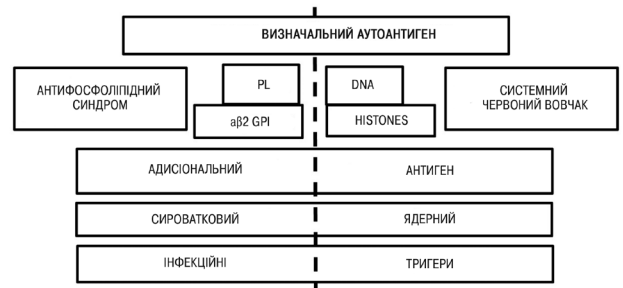


Рис. 3. Диференційні ознаки АФС та системного червоного вовчака

ознаки АФС та системного червоного вовчака зображені на рис. 3 [8, 26, 27].

Автори наголошують, що багато первинних пацієнтів з АФС або носіїв аФЛ мають NET-стабілізуючі anti-NET Abs, які пов'язані з декількома серологічними маркерами вовчака, такими як анти-dsДНК та антинуклеосомні антитіла. На наш погляд, не виключена скринінгова цінність anti-NET Abs для виявлення схильних до розвитку вовчака первинних пацієнтів з АФС. Функціональні anti-NET Abs IgG/IgM можуть відігравати певну роль в еволюції деяких первинних пацієнтів з АФС до розвитку повної картини вовчака або Шарпа. Функція та клінічне значення цих специфічних аутоантитіл потребують подальшого вивчення. Зокрема, важливо буде порівняти функціональну роль anti-NET Abs, орієнтованих на ДНК, з тими, які розпізнають не-ДНК-антигени.

Підсумовуючи результати останніх досліджень, слід зауважити, що визначено новий клас аутоантитіл серед аФЛ-позитивних пацієнтів, які можуть зумовлювати активацію комплементу та виявляти певні позакритеріальні прояви АФС. Антикоагуляція антагоністами вітаміну К залишається основою терапії АФС. Хоча антикоагуляція є досить ефективною у запобіганні аФЛ-асоційованого тромбозу, вона часто не має ніякого відношення до позакритеріальних проявів АФС, таких як серцеві, ниркові та неврологічні ускладнення [26, 27].

Майбутні дослідження ролі anti-NET Abs як клінічно значущих біомаркерів, які можуть призвести до попереджувальної імуномодуючої терапії у деяких пацієнтів, є обґрунтованими.

У рекомендаціях 2023 ACR/EULAR наголошено на визначенні профілів венозної тромбоемболії високого ризику та серцево-судинних захворювань на основі сучасних загальних рекомендацій щодо популяції:

1. Щоб визначити, чи сталася тромботична подія у пацієнта з венозною тромбоемболією високого ризику або профілем серцево-судинних захворювань високого ризику, клініцисту слід докласти всіх зусиль для збору та перегляду факторів ризику на основі анамнезу пацієнта або огляду медичної карти.

2. Профіль ВТЕ високого ризику визначається на основі 1/2 або більше факторів ризику ВТЕ, якщо хронологія/тяжкість пов'язані з подією на основі думки дослідника.

а) Основні фактори ризику ВТЕ (будь-який з наступних на момент події):



- активні злоякісні новоутворення з або без лікування, постійна гормональна терапія, або рецидив/прогресування, незважаючи на лікування на момент події;
- госпіталізація з гострим захворюванням не менше 3 днів протягом останніх 3 міс до події;
- серйозна травма з переломами або пошкодженням спинного мозку протягом 1 міс до події;
- хірургічне втручання із загальною/спінальною/епідуральною анестезією >30 хв протягом 3 міс до розвитку події.

б) **Додаткові фактори ризику ВТЕ** (2 або більше з наступних на момент події):

- активне системне аутоімунне захворювання або активне запальне захворювання кишечника;
- гостра/активна тяжка інфекція відповідно до рекомендацій, наприклад, сепсис, пневмонія, SARS-CoV-2;
- центральний венозний катетер;
- замісна гормональна терапія контрацептивами, що містять естрогени;
- міжміські подорожі (≥8 год);
- ожиріння (індекс маси тіла ≥30 кг/м<sup>2</sup>);
- вагітність або післяпологовий період протягом 6 тиж після пологів;
- тривала іммобілізація, не врахована вище, наприклад, травма ноги, пов'язана з обмеженою рухливістю, або прикута до ліжка поза лікарнею протягом принаймні 3 днів.

3. **Профіль ризику серцево-судинних захворювань визначається 1 або більше основними факторами ризику, 3 або більше помірними:**

а) **Основні фактори ризику серцево-судинних захворювань** (будь-який з наступних на момент події):

- артеріальна гіпертензія з систолічним артеріальним тиском ≥180 мм рт. ст. або діастолічним ≥110 мм рт. ст.;
- хронічні захворювання нирок з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≤60 мл/хв більше 3 міс;
- цукровий діабет з ураженням органів або тривалістю захворювання ≥20 років для типу 1 та ≥10 років для типу 2;
- гіперліпідемія із загальним холестерином ≥310 мг/дл (8 ммоль/л) або ліпопротеїдами низької щільності >190 мг/дл (4,9 ммоль/л).

б) **Помірні фактори ризику серцево-судинних захворювань** (3 або більше з наступних на момент події):

- артеріальна гіпертензія на фоні лікування, або персистуючий систолічний артеріальний тиск ≥140 мм рт. ст., або діастолічний ≥90 мм рт. ст.;
- тютюнопаління;
- цукровий діабет без ураження органів та коротка тривалість захворювання (тип 1-й <20 років; тип 2-й <10 років);
- гіперліпідемія на фоні лікування, загальний холестерин вище норми або >310 мг/дл

(8 ммоль/л) або ліпопротеїди низької щільності в межах норми <190 мг/дл (4,9 ммоль/л);

- ожиріння (індекс маси тіла ≥30 кг/м<sup>2</sup>).

## ВИСНОВКИ

Основні патогенетичні механізми розвитку тромботичних ускладнень при АФС характеризуються складним та послідовним каскадом реакцій організму у відповідь на порушення. Відкриття нових біомаркерів та механізмів розвитку АФС відкриває широкий спектр можливостей для діагностики, лікування та оновлення класифікаційних критеріїв АФС.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Barbhaiya M., Zully S., Naden R. et al.** (2023) 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* doi: 10.1002/art.42624.
2. **Sciascia S., Radin M.** (2018) Thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 27(Suppl. 1): 21–27. doi: 10.1177/0961203318801686.
3. **Sayar Z., Moll R., Isenberg D. et al.** (2021) Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb. Res.*, 198: 213–221. doi: 10.1016/j.thromres.2020.10.010.
4. **Aibar J., Schulman S.** (2021) Arterial Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Review and Meta-Analysis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 47(6): 709–723. doi: 10.1055/s-0041-1725057.
5. **Salet D.M., Bekkering S., Middeldorp S. et al.** (2023) Targeting thromboinflammation in antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemos.*, 21(4): 744–757. doi: 10.1016/j.jtha.2022.12.002.
6. **Arantes F.T., Mazetto B.M., Saraiva S.S. et al.** (2020) Inflammatory markers in thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Thrombolysis.*, 50(4): 772–781. doi: 10.1007/s11239-020-02155-y.
7. **Walter I.J., Haneveld M.J.K., Lely A.T. et al.** (2021) Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.*, 20(10): 102901. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102901.
8. **D'Ippolito S., Barbaro G., Paciullo C. et al.** (2023) Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(4): 3195. doi: 10.3390/ijms24043195.
9. **Álvarez D., Morales-Prieto D.M., Cadavid A.P.** (2023) Interaction between endothelial cell-derived extracellular vesicles and monocytes: A potential link between vascular thrombosis and pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.*, 22(4): 103274. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103274.
10. **Arachchillage D.R.J., Pericleous C.** (2023) Evolution of Antiphospholipid Syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.*, 49(3): 295–304. doi: 10.1055/s-0042-1760333.
11. **Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.L.** (2023) Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*, 380: e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717.
12. **Mezhov V., Segan J.D., Tran H. et al.** (2019) Antiphospholipid syndrome: a clinical review. *Med. J. Aust.* 211(4): 184–188. doi: 10.5694/mja2.50262.
13. **Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al.** (2019) EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis.*, 78(10): 1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
14. **Willis R., McDonnell T.C.R., Pericleous C. et al.** (2022) PEGylated Domain I of Beta-2-Glycoprotein I Inhibits Thrombosis in a Chronic Mouse Model of the Antiphospholipid Syndrome. *Front. Immunol.*, 13: 842923. doi: 10.3389/fimmu.2022.842923.
15. **Kriliis M., Qi M., Ioannou Y. et al.** (2021) Clinical relevance of nitrated beta 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: Implications for thrombosis risk. *J. Autoimmun.*, 122: 102675. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102675.



16. Tanimura K., Saito S., Nakatsuka M. et al. (2020) The  $\beta$  2-Glycoprotein I/HLA-DR Complex As a Major Autoantibody Target in Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol.*, 72(11): 1882–1891. doi: 10.1002/art.41410.
17. Kmet'ová K., Lonina E., Yalavarthi S. et al. (2023) Interaction of the antiphospholipid syndrome autoantigen beta-2 glycoprotein I with DNA and neutrophil extracellular traps. *Clin. Immunol.*, 255: 109714. doi: 10.1016/j.clim.2023.109714.
18. Qi M., Weaver J.C., Krilis S.A. et al. (2019) Quantitation of Total and Free Thiol  $\beta$ 2-Glycoprotein I Levels for Diagnostic and Prognostic Purposes in the Antiphospholipid Syndrome. *Methods Mol. Biol.*, 1967: 275–283. doi: 10.1007/978-1-4939-9187-7\_17.
19. Mittal P., Quattrocchi G., Tohidi-Esfahani I. et al. (2023) Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and stroke. *Int. J. Stroke.*, 18(4): 383–391. doi: 10.1177/17474930221150349.
20. Chaturvedi S., Braunstein E.M., Brodsky R.A. (2021) Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J. Thromb. Haemost.*, 19(3): 607–616. doi: 10.1111/jth.15082.
21. Knight J.S., Kanthi Y. (2022) Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin. Immunopathol.*, 44(3): 347–362. doi: 10.1007/s00281-022-00916-w.
22. Ortiz-Fernández L., Sawalha A.H. (2019) Genetics of Antiphospholipid Syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 21(12): 65. doi: 10.1007/s11926-019-0869-y.
23. Zuo Yu, Yalavarthi S., Gockman K. et al. (2020) Anti-Neutrophil Extracellular Trap Antibodies and Impaired Neutrophil Extracellular Trap Degradation in Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol.*, 72(12): 2130–2135. doi: 10.1002/art.41460.
24. Zuo Yu, Navaz S., Tsodikov A. et al. (2023) Anti-Neutrophil Extracellular Trap Antibodies in Antiphospholipid Antibody-Positive Patients: Results From the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking Clinical Database and Repository. *Arthritis Rheumatol.*, 75(8): 1407–1414. doi: 10.1002/art.42489.
25. Fousert E., Toes R., Desai J. (2020) Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses. *Cells*, 9(4): 915. doi: 10.3390/cells9040915.
26. Sadeghi M., Dehnavi S., Jamialahmadi T. et al. (2023) Neutrophil extracellular trap: A key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 116: 109843. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109843.
27. Mazetto B.M., Hounkpe B.W., Saraiva S.S. et al. (2022) Association between neutrophil extracellular traps (NETs) and thrombosis

in antiphospholipid syndrome. *Thromb. Res.*, 214: 132–137. doi: 10.1016/j.thromres.2022.05.001.

## THROMBOTIC EVENTS ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

G.P. Kuzmina, O.M. Lazarenko

Dnipro State Medical University

**Abstract.** *Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune thrombophilia caused by circulating antiphospholipid antibodies (aPL) that favors the development of thrombotic events. In addition to acute thrombosis, patients with APS may also develop occlusive vasculopathy. The long-term consequences of APS are characterized by cellular proliferation and infiltration, which gradually increases and leads to organ damage. The goal was to evaluate thrombotic events associated with APS, to analyze the pathogenetic mechanisms of their occurrence based on the analysis of literature data. Materials and methods: an analysis of literature data was conducted based on a search of English-language articles in the Medline and PubMed databases that were published from January 2020 to June 2023. The article presents an analysis of the main diagnostic markers of APS in view of their role in pathogenesis, as well as the prospects for the use of new ones discovered in recent randomized trials.*

**Key words:** antiphospholipid syndrome, antibodies, biomarkers, thrombosis.

### Адреса для листування:

Дніпровський державний медичний університет  
49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9  
E-mail: revmatologymedd@gmail.com

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Вегетаріанці мають вищий ризик перелому стегна?

Переломи стегна коштують Національній службі охорони здоров'я (National Health Service) Великобританії близько 2 млрд фунтів стерлінгів щороку. Вони були поширеною проблемою в старіючому суспільстві та можуть спровокувати виснажливі стани здоров'я та зниження якості життя.

Учені вирішили дослідити дані 413 тис. осіб щодо ризиків перелому стегна у тих, хто рідко їсть м'ясо, пскаатаріанців (споживачів риби та морепродуктів) і вегетаріанців порівняно зі звичайними м'ясоїдами, а також дослідити роль потенційних медіаторів будь-яких виявлених відмінностей ризику.

За середній період спостереження 12,5 року виявлено 3503 переломи стегна, що відповідало 0,8% когорті.

Дослідники встановили, що вегетаріанці мали на 50% вищий ризик перелому стегна, ніж звичайні м'ясоїди. Для пскаатаріанців характерний трохи вищий ризик (8%), ніж м'ясоїдів, але це була несуттєва різниця. А от між тими, хто рідко або регулярно споживає м'ясо, різниці в ризиках не відмічено.

Автори зазначили, що вони знайшли лише обмежені докази зміни впливу індексу маси тіла (ІМТ) на ризик перелому стегна в різних групах дієти та не виявили чітких доказів зміни впливу за віком чи статтю.

Дослідники відзначили, що вегетаріанці приблизно на 17% рідше відповідають рекомендаціям щодо білка, ніж м'ясоїди. За їх словами, забезпечення адекватного споживання поживних речовин і контролю маси тіла було особливо важливим для вегетаріанців у контексті профілактики переломів стегна.

За матеріалами *bmcmedicine.biomedcentral.com*