Азизова Рано Баходировна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Абдукоххоров Убайдулло Мирзавохидович – врач-невролог
Межрайонный центр сочетанных травм и острых сосудистых заболеваний Шахриханского районного медицинского объединения (Андижан, Узбекистан)

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Аннотация. Цель исследования: *Выявить клинико-лабораторные предикторы тромботических осложнений у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) и разработать прогностическую модель риска тромбозов.*

Материалы и методы: *Проспективное когортное исследование 40 пациентов с АФС, наблюдавшихся в период с 2023 по 2025 гг. Средний возраст составил 45,2±14,3 лет, женщины - 28 (70,0%). Период наблюдения - 24 месяца. Анализировались демографические данные, клинические проявления, лабораторные показатели, включая антифосфолипидные антитела, маркеры воспаления и коагуляции.*

Результаты: *За период наблюдения тромботические осложнения развились у 14 (35,0%) пациентов: венозные тромбозы - у 9 (22,5%), артериальные - у 5 (12,5%). Независимыми предикторами тромбозов явились: высокие титры антикардиолипиновых антител IgG >80 GPL (ОР 4,12; 95% ДИ 1,45-11,7; p=0,008), положительный волчаночный антикоагулянт (ОР 3,67; 95% ДИ 1,28-10,5; p=0,015), повышенный уровень С-реактивного белка >5 мг/л (ОР 2,89; 95% ДИ 1,12-7,46; p=0,028), тромбоцитопения <100×10^9/л (ОР 2,34; 95% ДИ 0,89-6,15; p=0,085). Разработанная прогностическая модель показала высокую точность (AUC=0,823; 95% ДИ 0,691-0,955).*

Заключение: *Комбинация высоких титров антифосфолипидных антител, маркеров воспаления и гематологических нарушений позволяет эффективно стратифицировать риск тромботических осложнений у пациентов с АФС.*

Ключевые слова: *антифосфолипидный синдром, тромбоз, предикторы, антифосфолипидные антитела, прогностическая модель*

Azizova Ra'no Baxodirovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)
Abduqo'xxorov Ubaydullo Mirzavoxidovich – nevrolog-shifokor
Shahrixon tuman tibbiyot birlashmasi tumanlararo qo'shma shikastlanishlar va o'tkir qon-tomir kasalliklari markazi (Andijon, O'zbekiston)

ANTIFOSFOLIPID SINDROMLI BEMORLARDA TROMBOTIK ASORATLARNING KLINIK-LABORATORIYA PREDIKTORLARI

Annotatsiya. Tadqiqotning maqsadi *antifosfolipid sindromi (AFS) bilan og'rigan bemorlarda trombotik asoratlarning klinik-laborator prediktorlarini aniqlash va trombozlar xavfining prognostik modelini ishlab chiqishdan iborat.*

Materiallar va usullar: *2023-yildan 2025-yilgacha bo'lgan davrda kuzatilgan 40 nafar AFS bilan og'rigan bemorlarni prospektiv kogort tadqiqoti. O'rtacha yosh 45,2±14,3 yoshni, ayollar - 28 (70,0%) ni tashkil etdi. Kuzatuv davri - 24 oy. Demografik ma'lumotlar, klinik ko'rinishlar, laboratoriya ko'rsatkichlari, shu jumladan antifosfolipid antikorlar, yallig'lanish va koagulyatsiya belgilari tahlil qilindi.*

Natijalar: *Kuzatuv davrida 14 (35,0%) bemorda trombotik asoratlar rivojlandi: venoz trombozlar - 9 (22,5%), arterial - 5 (12,5%). Trombozlarning mustaqil prediktorlari quyidagilar bo'ldi: IgG >80 GPL (OR 4,12; 95% CI 1,45-11,7; p=0,008), musbat volchankali antikoagulyant (OR 3,67; 95% DI 1,28-10,5; p=0,015), S-reaktiv oqsilning yuqori darajasi >5 mg/l (OR 2,89; 95% CI 1,12-7,46; p=0,028), trombotsitopeniya <100×109/l (OR 2,34; 95% CI 0,89-6,15; p=0,085). Ishlab chiqilgan prognostik model yuqori aniqlikni ko'rsatdi (AUC=0,823; 95% CI 0,691-0,955).*

Xulosa: *Antifosfolipid antitanachalar, yallig'lanish markerlari va gematologik buzilishlarning yuqori titrlari kombinatsiyasi AFS bilan og'rigan bemorlarda trombotik asoratlar xavfini samarali tabaqalashtirish imkonini beradi.*

Tayanch iboralar: *antifosfolipid sindromi, tromboz, prediktorlar, antifosfolipid antitanalar, prognostik model*

Azizova Rano Bakhodirovna – D.M.Sc., professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)
Abduqohhorov Ubaydullo Mirzavokhidovich – neurologist
Interdistrict Center for Combined Trauma and Acute Vascular Diseases of the Shahrixon District Medical Association (Tashkent, Uzbekistan)

CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ANTIFOSPHOLIPID SYNDROME

Abstract. Purpose of the study: *To identify clinical and laboratory predictors of thrombotic complications in patients with antifosfolipid syndrome (AFS) and to develop a prognostic model of thrombosis risk.*

Materials and methods: *Prospective cohort study of 40 patients with APS observed between 2023 and 2025. The average age was 45.2±14.3 years, women - 28 (70.0%). Observation period - 24 months. Demographic data, clinical manifestations, laboratory indicators, including antiphospholipid antibodies, markers of inflammation and coagulation, were analyzed.*

Results: *During the observation period, thrombotic complications developed in 14 (35.0%) patients: venous thrombosis in 9 (22.5%), arterial thrombosis in 5 (12.5%). Independent predictors of thrombosis were: high titers of anticardiolipin antibodies IgG >80 GPL (OR 4.12; 95% CI 1.45-11.7; p=0.008), positive lupus anticoagulant (OR 3.67; 95% CI 1.28-10.5; p=0.015), elevated levels of C-reactive protein >5 mg/l (OR 2.89; 95% CI 1.12-7.46; p=0.028), thrombocytopenia <100×109/l (OR 2.34; 95% CI 0.89-6.15; p=0.085). The developed prognostic model showed high accuracy (AUC=0.823; 95% CI 0.691-0.955).*

Conclusion: *The combination of high titers of antiphospholipid antibodies, markers of inflammation, and hematological disorders allows for effective stratification of the risk of thrombotic complications in patients with APS.*

Keywords: *antiphospholipid syndrome, thrombosis, predictors, antiphospholipid antibodies, prognostic model*

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией и наличием антифосфолипидных антител. Распространенность АФС в общей популяции составляет 0,5-1%, однако среди пациентов с тромботическими событиями достигает 15-20%. Несмотря на современные методы антикоагулянтной терапии, риск рецидивирующих тромбозов остается высоким и составляет 10-15% в год.

Патогенез тромботических осложнений при АФС является многофакторным процессом, включающим активацию системы комплемента, эндотелиальную дисфункцию, нарушения в системе гемостаза и воспалительные реакции. Антифосфолипидные антитела, включающие антикардиолипиновые антитела (АКЛ), антитела к β2-гликопротеину I (анти-β2ГП I) и волчаночный антикоагулянт (ВА), играют центральную роль в развитии протромботического состояния.

Стратификация риска тромботических осложнений у пациентов с АФС остается актуальной клинической задачей. Существующие подходы к оценке риска основываются преимущественно на качественном определении антифосфолипидных антител и не учитывают количественные характеристики и дополнительные факторы риска. Разработка комплексной прогностической модели, включающей клинико-лабораторные параметры, может существенно улучшить персонализированный подход к ведению пациентов с АФС.

Цель исследования. Выявить независимые клинико-лабораторные предикторы тромботических осложнений у пациентов с антифосфолипидным синдромом и разработать прогностическую модель для стратификации риска тромбозов.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 40 пациентов с АФС. Средний возраст составил 45,2±14,3 лет (диапазон 22-71 год). Женщины составили 28 (70,0%) человек. Первичный АФС диагностирован у 24 (60,0%) пациентов, вторичный (ассоциированный с системной красной волчанкой) - у 16 (40,0%) пациентов. Период наблюдения составил 24 месяца.

Критерии включения: возраст 18-75 лет; установленный диагноз АФС согласно пересмотренным критериям Саппоро (2006); письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность; активные онкологические заболевания; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1,73м^2); тяжелая печеночная недостаточность; прием антикоагулянтов по другим показаниям; отказ от участия в исследовании. При включении в исследование проводилось комплексное обследование, включающее сбор анамнеза и физикальное обследование, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение антифосфолипидных антител, маркеров воспаления), инструментальные исследования (ЭКГ, эхокардиография, дуплексное сканирование вен нижних конечностей).

Антикардиолипиновые антитела IgG и IgM определялись методом ИФА (норма <15 GPL/MPL). Антитела к β2-гликопротеину I IgG и IgM определялись методом ИФА (норма <20 ед/мл). Волчаночный антикоагулянт определялся согласно рекомендациям ISTH. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 26.0. Количественные данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD) или медианы с интерквартильным размахом [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения групп использовались критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера. Многофакторный анализ проводился методом логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования. Базовые характеристики включенных в исследование пациентов показали, что средний возраст составил 45,2±14,3 лет, женщины преобладали (70,0%). Индекс массы тела в среднем составил 26,4±4,7 кг/м^2. В анамнезе венозные тромбозы имели 18 (45,0%) пациентов, артериальные тромбозы - 12 (30,0%) пациентов. Акушерская патология в анамнезе отмечена у 15 (53,6%) женщин. Тромбоцитопения выявлена у 11 (27,5%) пациентов, сетчатое ливедо - у 9 (22,5%) пациентов.

Таблица 1.

Базовые характеристики пациентов с АФС (n=40)

Показатель	Значение
Демографические данные	
Возраст, лет (M±SD)	45,2±14,3
Женский пол, n (%)	28 (70,0)
ИМТ, кг/м^2 (M±SD)	26,4±4,7
Клинические проявления в анамнезе	
Венозные тромбозы, n (%)	18 (45,0)
Артериальные тромбозы, n (%)	12 (30,0)
Акушерская патология, n (%)	15 (53,6)*
Тромбоцитопения, n (%)	11 (27,5)
Сетчатое ливедо, n (%)	9 (22,5)
Лабораторные показатели	
аКЛ IgG >40 GPL, n (%)	22 (55,0)
аКЛ IgM >40 MPL, n (%)	14 (35,0)
анти-β2ГП I IgG >20 ед/мл, n (%)	19 (47,5)
анти-β2ГП I IgM >20 ед/мл, n (%)	12 (30,0)
Волчаночный антикоагулянт (+), n (%)	26 (65,0)
Тройная позитивность**, n (%)	8 (20,0)
СРБ >5 мг/л, n (%)	16 (40,0)
Тромбоциты <100×10^9/л, n (%)	7 (17,5)
Д-димер >500 нг/мл, n (%)	23 (57,5)
Сопутствующие заболевания	
Системная красная волчанка, n (%)	16 (40,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (47,5)
Сахарный диабет, n (%)	4 (10,0)
Терапия	
Варфарин, n (%)	24 (60,0)
НОАК, n (%)	8 (20,0)
Аспирин, n (%)	6 (15,0)
Гидроксихлорохин, n (%)	18 (45,0)

*от общего числа женщин (n=28);
**наличие всех трех типов антифосфолипидных антител

Анализ лабораторных показателей показал, что антикардиолипиновые антитела IgG в высоких титрах (>40 GPL) выявлены у 22 (55,0%) пациентов, аКЛ IgM >40 MPL - у 14 (35,0%) пациентов. Антитела к β2-гликопротеину I IgG в значимых титрах (>20 ед/мл) обнаружены у 19 (47,5%) пациентов, анти-β2ГП I IgM - у 12 (30,0%) пациентов. Волчаночный антикоагулянт был положительным у 26 (65,0%) пациентов. Тройная позитивность (наличие всех трех типов антифосфолипидных антител) выявлена у 8 (20,0%) пациентов.

Маркеры воспаления и коагуляции показали следующие результаты: повышенный уровень С-реактивного белка (>5 мг/л) отмечен у 16 (40,0%) пациентов, тромбоцитопения (<100×10^9/л) - у 7 (17,5%) пациентов, повышенный Д-димер (>500 нг/мл) - у 23 (57,5%) пациентов. Среди сопутствующих заболеваний системная красная волчанка диагностирована у 16 (40,0%) пациентов, артериальная гипертензия - у 19 (47,5%) пациентов, сахарный диабет - у 4 (10,0%) пациентов.

За 24-месячный период наблюдения тромботические осложнения развились у 14 (35,0%) пациентов. Венозные тромбозы зарегистрированы у 9 (22,5%) пациентов: тромбоз глубоких вен нижних конечностей - у 6 (15,0%), тромбоэмболия легочной артерии - у 3 (7,5%). Артериальные тромбозы развились у 5 (12,5%) пациентов: ишемический инсульт - у 3 (7,5%), инфаркт миокарда - у 2 (5,0%). Летальных исходов в период наблюдения не зарегистрировано.

Сравнительный анализ пациентов с тромботическими осложнениями и без них показал статистически значимые различия по ряду параметров. Пациенты с тромбозами чаще имели высокие титры антикардиолипиновых антител IgG >80 GPL (64,3% против 23,1%, p=0,008), положительный волчаночный антикоагулянт (85,7% против 53,8%, p=0,041), повышенный уровень СРБ >5 мг/л (64,3% против 26,9%, p=0,019), тромбоцитопению <100×10^9/л (35,7% против 7,7%, p=0,032).

Многофакторный анализ методом логистической регрессии выявил независимые предикторы тромботических осложнений. Высокие титры антикардиолипиновых антител IgG >80 GPL ассоциировались с повышением риска тромбозов в 4,12 раза (95% ДИ 1,45-11,7; p=0,008). Положительный волчаночный антикоагулянт увеличивал риск в 3,67 раза (95% ДИ 1,28-10,5; p=0,015). Повышенный уровень С-реактивного белка >5 мг/л ассоциировался с увеличением риска в 2,89 раза (95% ДИ 1,12-7,46; p=0,028). Тромбоцитопения <100×10^9/л показала тенденцию к увеличению риска в 2,34 раза (95% ДИ 0,89-6,15; p=0,085).

На основании выявленных предикторов была разработана прогностическая модель риска тромботических осложнений. Модель включала четыре основных параметра: титры аКЛ IgG, наличие волчаночного антикоагулянта, уровень СРБ и количество тромбоцитов. Каждому параметру присваивался балл в зависимости от степени выраженности: аКЛ IgG >80 GPL - 3 балла, положительный ВА - 2 балла, СРБ >5 мг/л - 2 балла, тромбоциты <100×10^9/л - 1 балл.

Пациенты были стратифицированы на три группы риска: низкий риск (0-2 балла) - 15 (37,5%) пациентов, умеренный риск (3-4 балла) - 16 (40,0%) пациентов, высокий риск (5-8 баллов) - 9 (22,5%) пациентов. Частота тромботических осложнений составила 6,7% в группе низкого риска, 31,3% в группе умеренного риска и 77,8% в группе высокого риска (p<0,001).

ROC-анализ показал высокую точность разработанной прогностической модели: площадь под кривой (AUC) составила 0,823 (95% ДИ 0,691-0,955; p<0,001). Чувствительность модели составила 78,6%, специфичность - 84,6%. Положительная прогностическая ценность составила 73,3%, отрицательная прогностическая ценность - 88,0%.

Анализ влияния антикоагулянтной терапии показал, что пациенты, получавшие варфарин с целевым МНО 2,0-3,0, имели более низкую частоту тромботических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими НОАК или аспирин (25,0% против 50,0% и 66,7% соответственно, p=0,042). Однако даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска частота тромбозов оставалась значительной (55,6%).

Дополнительный анализ показал, что тройная позитивность по антифосфолипидным антителам ассоциировалась с наиболее высоким риском тромботических осложнений - 75,0% против 28,1% у пациентов без тройной позитивности (p=0,019). Пациенты с вторичным АФС (ассоциированным с СКВ) имели сопоставимую частоту тромбозов с пациентами с первичным АФС (37,5% против 33,3%, p=0,789).

Анализ времени до развития тромботических осложнений показал, что медиана времени до первого тромбоза составила 14,5 месяцев (95% ДИ 8,2-20,8). У пациентов высокого риска медиана времени до тромбоза была значительно короче - 8,0 месяцев против 18,0 месяцев у пациентов умеренного риска (p=0,031).

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают высокую частоту тромботических осложнений у пациентов с АФС и демонстрируют возможность эффективной стратификации риска на основе комплексной оценки клинико-лабораторных параметров. Частота тромбозов в нашем исследовании (35,0% за 24 месяца) соответствует данным международных регистров, где этот показатель варьирует от 20% до 50% в зависимости от характеристик когорты и длительности наблюдения.

Выявленные независимые предикторы тромботических осложнений отражают ключевые патогенетические механизмы АФС. Высокие титры антикардиолипиновых антител IgG и положительный волчаночный антикоагулянт являются наиболее значимыми факторами риска, что согласуется с современными представлениями о роли антифосфолипидных антител в развитии протромботического состояния. Важность количественной оценки антител подчеркивается тем фактом, что именно высокие титры (>80

GPL), а не просто их наличие, ассоциировались с повышенным риском тромбозов.

Роль воспалительных маркеров, в частности С-реактивного белка, в патогенезе тромботических осложнений при АФС активно изучается. Наши данные подтверждают значимость хронического воспаления как дополнительного фактора риска, что может иметь важные терапевтические импликации. Тромбоцитопения, традиционно рассматриваемая как проявление АФС, в нашем исследовании также показала ассоциацию с повышенным риском тромбозов, что может отражать активацию и потребление тромбоцитов в процессе тромбообразования.

Разработанная прогностическая модель демонстрирует высокую точность (AUC=0,823) и может быть использована для персонализированного подхода к ведению пациентов с АФС. Стратификация пациентов на группы риска позволяет выделить категорию высокого риска (22,5% пациентов), у которых частота тромбозов достигает 77,8%, что требует более интенсивной антикоагулянтной терапии и тщательного мониторинга.

Ограничения исследования включают относительно небольшой размер выборки (40 пациентов) и одноцентровый дизайн, что может ограничивать обобщаемость результатов. Кроме того, период наблюдения 24 месяца может быть недостаточным для полной оценки долгосрочного риска тромботических осложнений. Необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с большим размером выборки для валидации разработанной прогностической модели.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало высокую частоту тромботических осложнений у пациентов с антифосфолипидным синдромом (35,0% за 24 месяца наблюдения). Независимыми предикторами тромбозов явились высокие титры антикардиолипиновых антител IgG >80 GPL, положительный волчаночный антикоагулянт, повышенный уровень С-реактивного белка >5 мг/л и тромбоцитопения $<100\times10^9$/л. Разработанная на основе этих параметров прогностическая модель показала высокую точность (AUC=0,823) и позволяет эффективно стратифицировать пациентов на группы риска.

Комплексная оценка клинико-лабораторных параметров может существенно улучшить персонализированный подход к ведению пациентов с АФС, позволяя выделить группу высокого риска, требующую более интенсивной антикоагулянтной терапии и тщательного мониторинга. Полученные результаты подчеркивают важность не только качественного, но и количественного определения антифосфолипидных антител, а также учета дополнительных факторов риска, включая маркеры воспаления и гематологические нарушения.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию разработанной прогностической модели в независимых когортах, изучение возможности ее использования для оптимизации антикоагулянтной терапии и оценку влияния на клинические исходы. Кроме того, перспективным направлением является изучение новых биомаркеров, включая показатели активации комплемента, эндотелиальной дисфункции и нетоза, которые могут дополнить существующие подходы к стратификации риска у пациентов с АФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306.

2. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum. 2002;46(4):1019-1027.

3. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet. 2010;376(9751):1498-1509.

4. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Management of thrombotic antiphospholipid syndrome. Semin Thromb Hemost. 2018;44(5):419-426.

5. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2013;368(11):1033-1044.

6. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology (Oxford). 2013;52(8):1397-1403.

7. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999;42(7):1309-1311.