

ՀՏԴ 616.72-002.77-008.9

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-45

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշի նորարարությունները. կլինիկական մարտահրավերները և գիտական առաջընթացը

Լ.Ս. Եդոյան, Ա.Ա. Սարգսյան, Լ.Ա. Վարդանյան, Ք.Վ. Գինոյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
ռևմատոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Արմավյան փ., 60*

Բանալի բառեր. աուտոիմուն հիվանդություն, իմուն միջնորդավորված թրոմբոզներ, հղիության կրելախախտ, արտային փականների ախտահարում, թրոմբոցիտոպենիա

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշը (ՀՖՀ) աուտոիմուն հիվանդություն է, որը բնորոշվում է բջջաթաղանթի ֆոսֆոլիպիդների հանդեպ հակամարմինների առաջացումով: Այն բնութագրվում է ռեցիդիվող զարկերակային, երակային և մանր անոթային թրոմբոզներով, մանկաբարձական պաթոլոգիաներով՝ մասնավորապես կրկնվող վիժումներով, էկլամպսիայով, պրեէկլամպսիայով, պլացենտար անբավարարությամբ, թրոմբոցիտոպենիայով և այլ ոչ թրոմբոզային դրսևորումներով: ՀՖՀ-ի ողջ դրսևորումները կապված են հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմինների առկայության հետ [16, 23]: Հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմինների շարքում են դասվում հակա-β2-գլիկոպրոտեին I (հակա-β2GPI), հակակարդիոլիպինային (aCL) հակամարմինները և գայլախտային հակակոագուլյանտը (LAC), [11, 18]:

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշի ախտորոշումը մինչ օրս հիմնված է եղել Սապորոյի չափորոշիչների վրա, որոնք հրապարակվել են 1999 թվականին և վերանայվել 2006 թվականին [24, 25]: Սապորոյի վերանայված չափորոշիչները ՀՖՀ-ի ախտորոշման համար պահանջում են հետևյալը՝ կլինիկական չափորոշիչների (թրոմբոզներ կամ մանկաբարձական պաթոլոգիաներ) առկայություն և նշված լաբորատոր թեստերի՝ գայլախտային հակակոագուլյանտի, հակակարդիոլիպինային և/կամ հակա-β2-գլիկոպրոտեին I IgG/IgM դասի հակամարմինների առկայություն առնվազն 2 անգամ, որոնք պետք է կատարվեն 12 շաբաթ ընդմիջումով: Ախտորոշվում է ՀՖՀ, եթե առկա է առնվազն 1 կլինիկական և 1 լաբորատոր չափորոշիչ [17, 23]:

Սապորոյի չափորոշիչներն ունեն մի շարք թերություններ՝ ցածր սպեցիֆիկություն, ոչ հստակ սահմանված կլինիկական և լաբորատոր չափորոշիչներ, ռիսկի գործոնների ոչ կշռադատված գնահատում: Այս ամենը խթան հանդիսացավ՝ ստեղծելու նոր ախտորոշիչ չափորոշիչներ: Ամերիկյան և Եվրոպական Ռևմատոլոգիական Ասոցիացիաների (ACR և EULAR) համատեղ ջանքերով 2023 թվականին ստեղծվեց ՀՖՀ վարելու նոր ուղեցույց [8, 15]: Այս ուղեցույցում հիմնական շեշտը դրվում է սպեցիֆիկության բարձրացման վրա, ինչը հնարավորություն է տալիս ստեղծելու ՀՖՀ հիվանդների հոմոգեն խումբ՝ խուսափելով սխալ ախտորոշված հիվանդների ներգրավումից:

Նոր ախտորոշիչ չափորոշիչները ներառում են կլինիկական և լաբորատոր չափորոշիչներ (աղյուսակ):

Աղյուսակ

Ամերիկյան և Եվրոպական Ռևմատոլոգիական Ասոցիացիաների 2023 թվականին ստեղծված ՀՖՀ նոր կլինիկական և լաբորատոր չափորոշիչներ

	Կլինիկական չափորոշիչներ
1	խոշոր երակների թրոմբոէմբոլիզմ
2	խոշոր զարկերակների թրոմբոզ
3	մանր անոթային
4	մանկաբարձական
5	սրտային փականների ախտահարում
6	թրոմբոցիտոպենիա
	Լաբորատոր չափորոշիչներ
1	գալլախտային հակակոագուլյանտ
2	հակակարդիոլիպինային հակամարմիններ IgG/IgM
3	հակա-β2-գլիկոպրոտեին I հակամարմիններ IgG/IgM

Նախքան չափորոշիչներին առանձին անդրադառնալը պետք է ընդգծել, որ, այս չափորոշիչների համաձայն, հիվանդը պետք է դիտարկվի որպես ՀՖՀ-ի հավակնորդ, եթե համապատասխանում է **մուտքի** չափանիշներին (առնվազն 1 կլինիկական և 1 լաբորատոր չափանիշի առկայություն, որոնք հայտնաբերվել են 3 տարվա ընթացքում [5, 7, 14]): Նաև պետք է նշել, որ եթե սովյալ կլինիկական չափորոշիչն ունի առավել հավանական բացատրություն, քան ՀՖՀ-ն է, ապա այն չի դիտարկվում որպես ՀՖՀ-ի չափորոշիչ [4]:

1.Երակային թրոմբոէմբոլիա (այլ պատճառներով չբացատրվող և համապատասխան թեստերով հաստատված) – ներառում է (բայց չի սահմանափակվում հետևյալով) թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիան, վերին և ստորին վերջույթների խորանիստ երակների, միջընդերային անոթ-

ների, երիկամային, ուղեղային և ցանցենու երակների թրոմբոզը/խցանումը:

2. Զարկերակային թրոմբոզ (այլ պատճառներով չբացատրվող և համապատասխան թեստերով հաստատված) - ներառում է (բայց չի սահմանափակվում հետևյալով) սրտամկանի ինֆարկտը (պսակաձև զարկերակի թրոմբոզ), ծայրամասային/միջընդերային/ցանցենու զարկերակների թրոմբոզներ, ինսուլտ՝ միջազգային սահմանումներին համապատասխան, ինչպես նաև այլ օրգանների ինֆարկտներ (օր.՝ երիկամ, լյարդ կամ փայծաղ) տեսանելի թրոմբի բացակայության պայմաններում [1, 3]:

3. Մանր անոթային դաշտ

❖ *Կասկածելի* (հայտնաբերված ֆիզիկալ գննման ժամանակ)

Livedo racemosa (այլ պատճառներով չբացատրվող) – մանուշակագույն, «ցանցաձև» ոչ համասեռ, անդարձելի, ընդհատվող և ասիմետրիկ գունափոխությամբ բժավոր մաշկային հետք է: ՀՖՀ-ի դրսևորումներից մեկն է՝ ի տարբերություն *livedo reticularis*-ի, որը համասեռ, դարձելի, չընդհատվող և համաչափ գունափոխություն է և ՀՖՀ-ի դրսևորում չէ:

Livedoid vasculopathy lesions (լիվեդոիդ վասկուլոպաթիկ ախտահարումներ) – այլ կերպ չբացատրվող ցավոտ պապուլաներ և երիթեմատոզ-մանուշակագույն պուրպուրա, որոնք կարող են արագ վերածվել հեմոռագիկ վեզիկուլների կամ բուլաների: Նշում. եթե պատռվում են, կարող են առաջացնել ցավոտ փոքր խոցեր:

Հակաֆոսֆոլիպիդային համախտանիշ ասոցացված (aPL) նեֆրոպաթիա (ֆիզիկական քննությամբ կամ լաբորատոր թեստերով) – այլ պատճառներով չբացատրվող կայուն՝

(ա) նոր զարգացած հիպերտոնիա կամ նախկինում լավ վերահսկվող հիպերտոնիայի վատթարացում,

(բ) սպիտակամիզություն՝ $\geq 0,5$ գ/24-ժամյա մեզի նմուշում կամ սպիտակուց/կրեատինին հարաբերություն $\geq 0,5$ մգ/մգ (50 մգ/մմոլ),

(գ) սուր երիկամային անբավարարություն (շիճուկի կրեատինինի մակարդակի բարձրացում),

(դ) գլոմերուլային միկրոսկոպիկ հեմատուրիա:

Թոքային արյունահոսություն (կլինիկական ախտանիշներով և գործիքային հետազոտությամբ) – շնչառական ախտանիշների՝ շնչահեղձության, հազի, հեմոպտոզի առկայություն: Գործիքային հետազոտությամբ հայտնաբերված թոքային արյունահոսության նշաններ և այլ պատճառներով չբացատրվող թոքային ինֆիլտրատներ:

❖ *Հավաստի (հյուսվածաբանորեն հաստատված)*

Լիվեդոիդ վասկուլոպաթիա (եթե վերոնշյալ *livedoid vasculopathy lesions* առկա են) – այլ պատճառներով չբացատրվող մաշկային փոքր անոթների թրոմբոզ և/կամ էնդոթելի պրոլիֆերացիա:

aPL նեֆրոպաթիա (եթե վերոնշյալ կասկածելի *aPL*- նեֆրոպաթիայի սահմանումը համապատասխանում է)

(ա) Սուր երիկամային անոթային կամ գլոմերուլային թրոմբոտիկ միկրոանգիոպաթիկ ախտահարումներ, ներառյալ ֆիբրինային թրոմբներ արթերիոլներում կամ գլոմերուլներում՝ առանց բորբոքային բջիջների կամ իմունային համալիրների:

(բ) Քրոնիկ երիկամային անոթային կամ գլոմերուլային ախտահարումներ, որոնք նկարագրվում են որպես զարկերակներում կամ զարկերակիկներում ձևավորված միկրոթրոմբներ՝ ռեկանալիզացիայով կամ առանց դրա, ֆիբրոգ և ֆիբրոցելյուլյար (զարկերակային կամ զարկերակիկային) խցանումներ, կեղևային օջախային ատրոֆիա, ֆիբրոգ ինտիմալ հիպերպլազիա, կամ քրոնիկ/ձևավորված գլոմերուլային թրոմբներ:

Նշում. համակարգային կարմիր գայլախտ ունեցող հիվանդների մոտ *aPL* նեֆրոպաթիան առաջանում է անկախ գայլախտային նեֆրիտի հետ կապված ախտահարումներից [6, 13]:

Թոքային արյունահոսություն (բրոնխոավելոյար լվացմամբ (BAL) կամ պաթոհիստոլոգիայով, եթե վերոնշյալ կասկածելի թոքային արյունահոսության նշանները համապատասխանում են)- այլ պատճառներով չբացատրվող՝ BAL-ի ժամանակ հեմոսիդերինով բեռնված մակրոֆագեր (>20%), կամ թոքային բիոպտատում հայտնաբերված կապիլյարիտ կամ միկրոթրոմբոզ:

Սրտամկանի ախտահարում (գործիքային հետազոտությամբ կամ հյուսվածաբանորեն) – այլ պատճառներով չբացատրվող՝ ST- սեգմենտի բարձրացում չառաջացնող սրտամկանի ինֆարկտ՝ նորմալ կորոնար անգիոգրաֆիայով, և սրտամկանի մագնիսառեզոնանսային հետազոտությամբ հետևյալ շեղումներից մեկը՝

(ա) գաղղիինիումի ուշացած կուտակում ամբողջ պատում կամ սուբէնդոկարդիալ շերտում,

(բ) T2 շեղումներ,

(գ) պերֆուզիայի ՄՌՇ շեղումներ, կամ հյուսվածաբանորեն փոքր կորոնար անոթների թրոմբոզ [17]:

Մակերիկամների արյունազեղում կամ միկրոթրոմբոզ (գործիքային հետազոտությամբ կամ հյուսվածաբանորեն)- այլ պատճառներով չբացատրվող ՀՇ կամ ՄՌՇ հետազոտությամբ տեսանելի արյունազեղում, կամ հյուսվածաբանորեն՝ մակերիկամների մանր անոթների թրոմբոզ [23]:

4. Մանկաբարձական

✓ Պրեֆետալ մահ (նախաէմբրիոնի կամ էմբրիոնի կորուստ) – այլ պատճառներով չբացատրվող կրելախախտ մինչև 10 շաբաթական ժամկետը:

✓ Պտղի մահ – այլ պատճառներով չբացատրվող կրելախախտ՝ 10 շաբաթական 0 օրից մինչև 15 շաբաթական 6 օր հղիության ժամկետը (վաղ ֆետալ մահ), կամ 16 շաբաթական 0 օրից մինչև 34 շաբաթական 0 օր հղիության ժամկետը:

✓ Պրեէկլամպսիա – սահմանվում է որպես սիստոլիկ արյան ճնշման բարձրացում ≥ 140 մմ սս և/կամ դիաստոլիկ արյան ճնշման բարձրացում ≥ 90 մմ սս, որը դիտվում է 2 անգամ, առնվազն 4 ժամ տարբերությամբ չափումների դեպքում՝ հղիության 20 շաբաթականից հետո, նախկինում նորմոտենզիվ կամ հիպերտենզիվ հիվանդների մոտ, և ստորև նշվածներից մեկի կամ մի քանիսի առկայություն [12]

(ա) սպիտակամիզություն $\geq 0,3$ մգ/մգ (30 մգ/մմոլ) պատահական մեզի նմուշում,

(բ) սպիտակուցային գլանակներ $\geq 2+$

✓ Կենտրոնական նյարդային համակարգի խանգարումներ-նոր սկզբով գլխացավ, որը չի արձագանքում դեղորայքին և չի բացատրվում այլ ախտորոշմամբ, ինսուլտ, էկլամպսիա, տեսողության խանգարումներ:

✓ Թոքի այտուց:

✓ Լյարդի ֆունկցիայի խանգարումներ-լյարդի ֆերմենտների մակարդակի բարձրացում (նորմայից ավելի քան 2 անգամ) կամ ցավ աջ թուլակողում, էպիգաստրալ շրջանում, որը չի արձագանքում դեղորայքին և չի բացատրվում այլ ախտորոշմամբ:

✓ Երիկամային անբավարարություն- շիճուկի կրեատինինի կոնցենտրացիա $>1,1$ մգ/դլ կամ կրեատինինի կոնցենտրացիայի կրկնապատկում այլ երիկամային հիվանդությունների բացակայության դեպքում:

✓ Թրոմբոցիտոպենիա- թրոմբոցիտների քանակ $<100 \times 10^9$ /լիտր:

✓ Պլազենտար անբավարարություն-հղիության ընթացքում պտղի աճի դանդաղում՝ բացառելով անատոմիական հորմոնալ և գենետիկ շեղումները և մեկը կամ մի քանիսը ստորև նշվածներից.

- պտղի մոնիթորինգի թեստեր, որոնք բացասական են կամ անհանգստացնող, օրինակ՝ պտղի հիպօքսեմիայի նշաններ՝ դոպլերային հոսքի արագության վերլուծությամբ կամ դիաստոլիկ հոսքի բացակայությամբ պորտալարում,

- պտղի սուր ներարգանդային աճի դանդաղում,

- օլիգոհիդրամնիոզ,

- մայրական անոթային մալպերֆուզիա, որը հայտնաբերվում է պլացենտայի հիստոլոգիական քննությամբ՝ պայմանավորված պլացենտայի թրոմբոզով/ինֆարկտով [19]:

5. Մրտի փականներ

Փականների հաստացում [20]:

Փականների վեգետացիա (այլ պատճառներով չբացատրվող) – ՀՖՀ ասոցացված վեգետացիաները կարող են նմանվել ինֆեկցիոն էնդոկարդիտի վեգետացիաներին, բայց տարբերվում են իրենց քիչ ամորֆությամբ, ավելի կլորավուն են, փականներին չեն վնասում, բայց կարող են հանգեցնել փականների ֆունկցիայի խանգարման (հետհոսքի կամ ստենոզի), [9, 16, 20]:

Լաբորատոր չափորոշիչներ

1. *Գալլախտային հակակոագուլյանտ* թեստի արդյունքները պետք է մեկնաբանվեն զգուշությամբ, քանի որ կեղծ դրական և բացասական արդյունքները կարող են հանդիպել հակակոագուլյանտային թերապիա ստացող հիվանդների մոտ, ինչպես նաև սուր փուլի պատասխանի (օրինակ՝ սուր թրոմբոզ) դեպքում և հղիության ընթացքում՝ արյան կոագուլյացիոն գործոնների աճի պատճառով [10]:

2. *Հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմիններ*՝ հակակարդիոլիպինային IgG/IgM և հակա- β 2-գլիկոպրոտեին I դասի IgG/IgM հակամարմիններ միջին (40–79 միավոր) և բարձր (>80 միավոր) տիտրերով ստուգված ELISA մեթոդով [21]:

3. Հեմատոլոգիա

Թրոմբոցիտոպենիա – այլ պատճառներով չբացատրվող թրոմբոցիտների ցածր քանակ՝ $20\text{--}130 \times 10^9$ /լիտր միջակայքում, հաստատված պերիֆերիկ արյան հոսքում:

Այսպիսով, ՀՖՀ ախտորոշիչ նոր չափորոշիչներն ունեն մի շարք առավելություններ, որոնց շարքին են պատկանում բարձր սպեցիֆիկությունը, ճշգրտությունը, զարկերակային, երակային թրոմբոզների ռիսկի գործոնների կշռադատված գնահատումը [5, 22]: Ընդլայնված կլինիկական չափորոշիչները հնարավորություն են տալիս ստեղծելու հիվանդների հոմոգեն խումբ, ովքեր բարձր հավանականությամբ ունեն ՀՖՀ [2]: Նոր լաբորատոր չափորոշիչների համաձայն՝ հակամարմինները տարբերակվում են չափավոր (40–79 միավոր) և բարձր (>80 միավոր) տիտրերի, ինչպես նաև IgG և IgM դասի հակամարմինների՝ նախապատվությունը տալով IgG դասի հակամարմիններին, ինչը հնարավորություն է տալիս ավելի ճշգրիտ ախտորոշելու ՀՖՀ-ն: Հիվանդությունն ախտորոշվում է, եթե առկա են առնվազն 3 միավոր կլինիկական և 3 միավոր լաբորատոր չափորոշիչներից:

Ընդունված է 28.03.25

Инновации антифосфолипидного синдрома: клинические вызовы и научный прогресс

Л.С. Едоян, А.А. Саргсян, Л.А. Варданын, К.В. Гиносян

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальными, венозными или микрососудистыми тромбозами, акушерской патологией или нетромботическими проявлениями у пациентов с персистирующими антифосфолипидными антителами (аФЛ). Классификация АФС, предназначенная для идентификации гомогенных исследовательских когорт, в настоящее время основана на критериях Саппоро, опубликованных в 1999 г. и пересмотренных в 2006 г. Пересмотренные критерии Саппоро для АФС требуют наличия клинических проявлений (тромбоз или акушерская патология) и положительных лабораторных тестов (волчаночный антикоагулянт, IgG/IgM антикардиолипидные антитела и/или IgG/IgM анти- β 2-гликопротеин I антитела) с проведением, как минимум, 2 тестов на аФЛ с интервалом не менее 12 недель. Новые диагностические критерии АФС имеют ряд преимуществ, включая: высокую специфичность, точность и взвешенную оценку факторов риска артериального и венозного тромбозов. Расширенные клинические критерии позволяют создать гомогенную группу пациентов с высокой вероятностью наличия АФС. В соответствии с новыми лабораторными критериями, антитела дифференцируются по умеренным (40–79 единиц) и высоким (>80 единиц) титрам, а также по IgG и IgM классам антител, при этом предпочтение отдается антителам класса IgG, что позволяет более точно диагностировать АФС. Заболевание диагностируется, если имеется не менее 3 баллов по клиническим критериям и 3 баллов по лабораторным критериям.

The Innovations in Antiphospholipid Syndrome: Clinical Challenges and Scientific Progress

L.S. Yedoyan, A.A. Sargsyan, L.A. Vardanyan, K.V. Ginosyan

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by arterial, venous, or microvascular thrombosis, pregnancy morbidity, or nonthrombotic manifestations in patients with persistent antiphospholipid antibodies (aPL). Classification of APS, for identifying homogeneous research cohorts, is currently based on the Sapporo criteria published in 1999 and revised in 2006. The revised Sapporo criteria for APS require clinical manifestations (thrombosis or obstetrical pathology) and positive laboratory tests (lupus anticoagulant, IgG/IgM anticardiolipin antibodies, and/or IgG/IgM anti- β 2-glycoprotein I antibodies) with at least 2 aPL tests performed at least 12 weeks apart. The new diagnostic criteria for APS have a number of advantages, including: high specificity, accuracy, and a weighted assessment of risk factors for arterial and venous thrombosis. The expanded clinical criteria allow for the

creation of a homogeneous group of patients with a high probability of having APS. According to the new laboratory criteria, antibodies are differentiated by moderate (40-79 units) and high (>80 units) titers, as well as IgG and IgM classes of antibodies, giving preference to IgG antibodies, which allows for a more accurate diagnosis of APS. The disease is diagnosed if there are at least 3 points according to clinical criteria and 3 points according to laboratory criteria.

Գրականություն

1. Adams HP., Bendixen BH., Kappelle LJ. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. trial of org 10172 in acute stroke treatment. Stroke, 1993, 24:35–41.
2. Aggarwal R., Ringold S., Khanna D. *et al.* Distinctions between diagnostic and classification criteria. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015, 67:891–7.
3. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan LR. *et al.* The ASCOD Phenotyping of ischemic stroke (updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc Dis., 2013, 36:1–5.
4. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. *et al.* European League against rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol., 2019, 71:1400–12.
5. Barbhaiya M., Erkan D., Ahmadzadeh Y. *et al.* Development of new International classification criteria for antiphospholipid syndrome: phase III case collection results. Ann Rheum Dis., 2020, 79:64.
6. Barbhaiya M., Taghavi M., Zuily S. *et al.* Development of new Antiphospholipid syndrome classification criteria: renal pathology subcommittee report on the characterization of Antiphospholipid antibody nephropathy. J Rheumatol., 2023.
7. Barbhaiya M., Zuily S., Ahmadzadeh Y. *et al.* Development of a new International antiphospholipid syndrome classification criteria phase I/II report: generation and reduction of candidate criteria. Arthritis Care Res (Hoboken), 2021, 73:1490–501.
8. Bernardoff I., Picq A., Loiseau P. *et al.* Antiphospholipid antibodies and the risk of autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Autoim mun Rev., 2022, 21:102913.
9. Cosentino F., Grant PJ., Aboyans V. *et al.* 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J, 2020, 41:255–323.
10. Devignes J., Smaïl-Tabbone M., Hervé A. *et al.* Extended persistence of antiphospholipid antibodies beyond the 12-week time interval: association with baseline antiphospholipid antibodies titres. Int J Lab Hematol., 2019, 41:726–30.
11. Devreese KMJ., de Groot PG., de Laat B. *et al.* Guidance from the scientific and standardization committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost., 2020, 18:2828–39.
12. Erkan D., Derksen R., Levy R. *et al.* Antiphospholipid Syndrome Clinical Research Task Force report. Lupus, 2011, 20:219–24.
13. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice Bulletin, number 222. Obstet Gynecol., 2020, 135:e237–60.
14. Johnson SR., Fransen J., Khanna D. *et al.* Validation of potential classification criteria for systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64:358–67.

15. McClain MT., Arbuckle MR., Heinlen LD. et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50:1226–32.
16. Mitchell C., Rahko PS., Blauwet LA. et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.*, 2019, 32:1–64.
17. Miyakis S., Lockshin MD., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.*, 2006, 4:295–306.
18. Puntmann VO., Valbuena S., Hinojar R. et al. Society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I-analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson.*, 2018, 20:67.
19. Sciascia S., Radin M., Cecchi I. et al. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2021, 30:1314–26.
20. Touma Z., Cervera R., Brinks R. et al. Associations between classification criteria items in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72:1820–6.
21. Reményi B., Wilson N., Steer A. et al. World heart federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol.*, 2012, 9:297–309.
22. Vandeveld A., Chayoua W., de Laat B. et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and Antiβ2Glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: communication from the ISTH SSC subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.*, 2022, 20:508–24.
23. Viall CA., Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.*, 2015, 14:446–71.
24. Wallace ZS., Naden RP., Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.*, 2020, 72:7–19.
25. 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, 42:1309–11.