

Катастрофический антифосфолипидный синдром: прототип аутоиммунного тромбовоспаления

Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.М. Решетняк¹, А.А. Клименко², Е.В. Николаева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила: 01.04.2026
Принята: 30.04.2026

Антифосфолипидный синдром (АФС) определяется как «аутоиммунное тромбовоспалительное заболевание, характеризующееся увеличением риска тромбозов с локализацией в венозных и артериальных сосудистых бассейнах, тромботическим повреждением микрососудов, плацентарной недостаточностью, цитопенией, поражением кожи, клапанов сердца, нефропатией, легочными геморрагиями и др.». Наряду с клиническими симптомами кардинальным признаком АФС являются антитела к фосфолипид-связывающим белкам и фосфолипидам, включая волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к β2-гликопротеину I, подчеркивающие ведущий аутоиммунный механизм патогенеза этой патологии. АФС рассматривается как важная проблема современной медицины, находящаяся на стыке ревматологии и гематологии. Отличительной особенностью АФС является гетерогенность, которая проявляется как на клиническом (фенотипы, варианты течения), так и на патогенетическом уровне (молекулярные эндотипы). Особое внимание привлечено к потенциально летальной форме АФС, проявляющейся фульминантным развитием мультиорганного тромбоза, которая впервые описана Рональдом Ашерсоном (Ronald A. Asherson) в 1992 г. и названа «катастрофической» формой АФС (КАФС). В настоящее время активно обсуждаются подходы к персонализированной терапии АФС с использованием искусственного интеллекта и на этой основе – реализации концепции «лечение до достижения цели» (treat-to-target), направленной на достижение ремиссии. Последнюю при АФС следует рассматривать как отсутствие рецидивов тромбозов. Реализация этой стратегии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях во многом стала возможной благодаря разработке и внедрению широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела или гибридные молекулы, селективно модулирующие ключевые механизмы иммунопатогенеза. Рассмотрены клинические формы КАФС и патогенетические механизмы АФС и на этой основе – новые возможности лечения КАФС с использованием анти-В-клеточной терапии, CAR-T-клеточной терапии, ингибиторов комплемента и перспективы профилактики тромбозов, связанных с коморбидной кардио-метаболической патологией.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, антитела к фосфолипидам, тромбовоспаление, иммунотромбоз, анти-В-клеточная терапия, ингибиторы комплемента
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Клименко АА, Николаева ЕВ. Катастрофический антифосфолипидный синдром: прототип аутоиммунного тромбовоспаления. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(3):227–248.

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A PROTOTYPE OF AUTOIMMUNE THROMBOINFLAMMATION

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Tatiana M. Reshetnyak¹, Alesya A. Klimenko², Ekaterina V. Nikolaeva¹

Antiphospholipid syndrome (APS) is defined as “an autoimmune thromboinflammatory disease characterized by an increased risk of thrombosis localized in the venous and arterial vascular beds, thrombotic damage to microvessels, placental insufficiency, cytopenia, skin and heart valves lesions, nephropathy, pulmonary hemorrhages, etc.”. Long with clinical symptoms, the cardinal hallmark of APS is antibodies to phospholipids and phospholipid-binding proteins and including lupus anticoagulant, antibodies to cardiolipin, and antibodies to β2-glycoprotein I, highlighting the leading autoimmune mechanism of this pathogenesis. APS is considered an important problem in modern medicine, located at the intersection of rheumatology and hematology. A distinctive feature of APS is heterogeneity, which manifests itself both at the clinical (phenotypes, course variants) and pathogenetic levels (molecular endotypes). Particular attention is drawn to the potentially lethal form of APS, manifested by the fulminant development of multiorgan thrombosis, which was first identified by Ronald A. Asherson in 1992 as the “catastrophic” form of APS (CAPS). Currently, approaches to personalized therapy of APS using artificial intelligence and, on this basis, the implementation of the concept of “treat-to-target” aimed at achieving remission, which in APS should be considered as the absence of recurrent thrombosis, are being actively discussed. The implementation of this strategy in autoimmune rheumatic diseases has largely become possible thanks to the development and introduction of a wide range of biologics, which are monoclonal antibodies or hybrid molecules that selectively modulate key mechanisms of immunopathogenesis. The clinical forms of CAPS and the pathogenetic mechanisms of APS are considered, and on this basis, new possibilities for the treatment of CAPS using anti-B-cell therapy, complement inhibitors (eculizumab), prospects for the prevention of thrombosis associated with comorbid cardiometabolic pathology.

Key words: antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thromboinflammation, immunothrombosis, anti-B-cell therapy, complement inhibitors

For citation: Nasonov EL, Reshetnyak TM, Klimenko AA, Nikolaeva EV. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A prototype of autoimmune thromboinflammation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(3):227–248 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-227-248

1. Введение

В настоящее время антифосфолипидный синдром (АФС) определяется как «аутоиммунное тромбовоспалительное заболевание, характеризующееся развитием тромбозов с локализацией в венозных и артериальных сосудистых бассейнах, тромбозом микрососудов, плацентарной недостаточностью, цитопенией, поражением кожи, клапанов сердца, нефропатией, легочными геморрагиями и др.» [1–3]. Наряду с клиническими симптомами, кардинальным признаком АФС являются антитела к фосфолипидам (аФЛ) и фосфолипид-связывающим белкам, в первую очередь волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к β 2-гликопротеину I (а β 2-ГПИ) [3, 4], синтез которых подчеркивает ведущий аутоиммунный механизм патогенеза этой патологии [5]. Наряду с другими иммуновоспалительными (аутоиммунными) ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) АФС рассматривается как важная проблема современной медицины, находящаяся на стыке ревматологии и гематологии.

Отличительной особенностью АФС (как и других ИВРЗ) является гетерогенность, которая проявляется как на клиническом (фенотипы), так и на патогенетическом уровне (молекулярные эндотипы). Условно выделяют две основные формы АФС: первичный (ПАФС) и вторичный (ВАФС), связанный с системной красной волчанкой (СКВ), реже – с другими заболеваниями. Кроме того, АФС в зависимости от преобладающих клинических проявлений подразделяется на «тромботический» и «акушерский (obstetric)» фенотипы [6]. Недавно при кластерном анализе выделен еще один фенотип АФС – так называемый «системный» АФС, характеризующийся наряду со стойкой позитивностью по аФЛ наличием

дополнительных клинико-лабораторных проявлений (цитопения, антинуклеарные антитела и др.) и занимающий промежуточное положение между «тромботическим» АФС и СКВ без АФС [7, 8]. Клиническая и патогенетическая гетерогенность АФС подтверждается данными транскриптомного анализа цельной крови, позволившими идентифицировать четыре кластера, различающихся по клеточному профилю и транскриптомике рибосомальных и метаболических путей регуляции функции клетки [9]. С использованием протеомного картирования установлено, что гиперпродукция аФЛ в зависимости от преобладающих клинических проявлений (тромбоз, акушерская патология, поражение микрососудов, бессимптомное присутствие аФЛ) ассоциируется с общими и уникальными тромбовоспалительными молекулярными «автографами», отражающими активацию свертывания крови, системы комплемента, врожденного и приобретенного иммунитета, внеклеточного матрикса, выраженность которых в определенной степени коррелирует с тяжестью патологии [10].

На основании распределения спектра клинических проявлений и протеомного анализа выделено три кластера пациентов с АФС: кластер 1 составили женщины с акушерской патологией (88,8%), низкой частотой тромбоцитопении (18,4%) и тромбоза (15,0%) и благоприятным прогнозом; кластер 2 – преимущественно женщины (99,4%) с высокой частотой тромбозов (85,8%), тромбоцитопении (46,6%) и неблагоприятным прогнозом; кластер 3 – преимущественно мужчины (99,2%) с высокой частотой тромбозов (96,2%), умеренной частотой тромбоцитопении (32,8%) и наиболее неблагоприятным прогнозом. Установлено также, что гиперэкспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) может служить молекулярным биомаркером неблагоприятного прогноза у мужчин с «тромботическим» АФС [11]. Материалы, касающиеся особенностей АФС у детей («педиатрический» АФС), детально представлены в серии обзоров [12, 13]. У пациентов пожилого возраста важный вклад в спектр клинических проявлений и прогноз вносит коморбидная патология, в первую очередь заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ), а также метаболическая патология (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) [3].

Особое внимание привлечено к потенциально летальной форме АФС, проявляющейся фульминантным развитием мультиорганного тромбоза, которая впервые описана Рональдом Ашерсоном (Ronald A. Asherson) в 1992 г. [14] как «катастрофический» АФС (КАФС) [14, 15]. Не случайно некоторые авторитетные ревматологи предлагают называть КАФС синдромом Ашерсона, хотя это определение не нашло широкого распространения в медицинской литературе [16, 17]. В течение длительного времени российские ревматологи активно сотрудничали с профессором Р. Ашерсоном, который посещал Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (рис. 1).

Большинство материалов, касающихся клинической характеристики КАФС, основано на данных регистра (CAPS (Catastrophic Antiphospholipid Syndrome) Registry), создание которого инициировано в 2000 г. [18–23]. КАФС относится к числу очень редких (орфанных) форм патологии, развивается у 1% пациентов с АФС [18, 24]; в год регистрируется примерно 90 новых случаев КАФС [25]. Сходная распространенность КАФС зарегистрирована в регистре APS ACTION (AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical



Рис. 1. Встреча профессора Р. Ашерсона с российскими ревматологами в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой (2000 г.). Слева направо: Т.А. Лисицина, Е.Л. Насонов, Р.А. Ашерсон, З.С. Алекберова, Т.В. Попкова

Trials and International Networking) [26]. В небольших сериях пациентов с АФС (около 300) частота КАФС колеблется от 2% [27] до 5% [28].

У большинства пациентов КАФС развивается в рамках ПАФС (60%), реже – ВАФС (30%), связанного с СКВ (30%) или другими заболеваниями (10%). Хотя в последние годы отмечается тенденция к более ранней диагностике и назначению агрессивной (иммуносупрессивной) терапии, летальность остается высокой: 37% – при КАФС, связанном с первичным АФС; 48% – при КАФС, ассоциирующемся с СКВ [23].

Несмотря на редкость, КАФС занимает немаловажную позицию в структуре «критических» форм аутоиммунной и гематологической патологии и наряду с другими тромбофилиями является показанием для перевода пациентов в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с целью усиления активной антикоагулянтной и иммуносупрессивной терапии, проведения гемодиализа, плазмаобмена и при необходимости – других реанимационных мероприятий [29]. Статья открывает серию обзоров, посвященных тяжелым формам ИВРЗ, которые планируется подготовить для публикации в журнале «Научно-практическая ревматология», и приглашает ревматологов поддерживать этот проект.

2. Классификационные критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома

Предварительные классификационные критерии КАФС предложены в 2002 г. [30–32] (табл. 1)

У пациентов с КАФС одновременно развиваются венозные и артериальные тромбозы крупных и мелких сосудов, но *sine qua non* (обязательное условие) КАФС считается мультиорганный микрососудистых тромбоз, который может быть определен как «микроангиопатический тромботический» шторм. По предварительным оценкам чувствительность критериев составляет 89%, а специфичность – 100% [33]. Следует особо подчеркнуть, что характеристика спектра клинических проявлений КАФС, послуживших основой для разработки критериев, базируется главным образом на ретроспективном анализе данных регистра КАФС, в который включена гетерогенная популяция пациентов, что не исключает статистического «смещения» (bias) результатов. Учитывая трудности диагностики КАФС в клинической практике, что связано с отсутствием специфических биологических маркеров в острый период заболевания, предложены диагностические алгоритмы, рассматривающие потенциальные сценарии этой патологии и позволяющие клиницистам заподозрить развитие КАФС, особенно возникающего как проявление ИВРЗ [34, 35].

Поскольку аФЛ являются обязательным лабораторным критерием КАФС, при интерпретации результатов их определения (при АФС в целом и при КАФС в частности) необходимо иметь в виду «ложноположительные» результаты (низкие титры аФЛ или аФЛ только IgM-изотипа по данным иммуноферментного метода), которые могут быть связаны с инфекциями, в том числе с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [36–39], а выявление ВА – с антикоагулянтной терапией [34]. Напротив, в острую фазу КАФС или на фоне иммуносупрессивной терапии результаты

определения аФЛ могут быть «ложноотрицательными» [40], что акцентирует внимание на необходимости забора биологического материала у пациентов до назначения терапии. Поскольку истинные «чувствительность» и «специфичность» определения аФЛ для диагностики КАФС не установлены, пациентам с подозрением на КАФС рекомендуется эмпирическая антикоагулянтная терапия до серологического подтверждения диагноза [41]. Следует принимать во внимание существование «серонегативного» варианта АФС/КАФС, при котором у пациентов выявляются не классические аФЛ (аКЛ или $\alpha 2$ -ГПИ IgG/IgM изотипов), а так называемые «некритериальные» аФЛ, реагирующие с широким спектром ФЛ-связывающих белков или ФЛ с «нейтральным» или «анионным» зарядом, а также аФЛ IgA-изотипа [42–44]. Примечательно, что обнаружение некоторых типов «некритериальных» аФЛ ассоциируется с развитием тромбозов у пациентов с COVID-19 в рамках так называемой «COVID-19-ассоциированной коагулопатии», по характеру клинических проявлений напоминающей КАФС [39]. Однако клиническое и патогенетическое значение «некритериальных» аФЛ при КАФС требует дальнейшего изучения. Для подтверждения развития микрососудистых тромбозов при КАФС рекомендуется тканевая биопсия, однако эта процедура обладает низкой чувствительностью, что в сочетании с технической сложностью, трудностью выбора адекватной зоны

Таблица 1. Классификационные критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома [32]

1	Вовлечение трех или более органов, систем и/или тканей* (желательно инструментальное подтверждение окклюзии сосудов; вовлечение почек определяется как повышение уровня креатинина на 50%, артериальное давление >180/100 мм рт. ст., протеинурия >0,5 г/сут.)
2	Развитие полиорганных проявлений одновременно или в срок <1 нед.
3	Морфологическое подтверждение окклюзии сосудов по крайней мере одного органа или ткани (может быть представлено наряду с наличием признаков васкулита)**
4	Серологическое подтверждение наличия аФЛ – ВА или аКЛ (если у больного ранее не диагностировался АФС)**

Достоверный КАФС: наличие всех 4 признаков.

Вероятный КАФС:

- 1) все 4 признака, однако вовлечены только 2 органа, системы и/или ткани;
- 2) все 4 признака, за исключением серологического исследования (наличия аФЛ) 12 нед. назад;
- 3) 1-й, 2-й и 4-й признаки;
- 4) 1-й, 3-й и 4-й признаки и развитие 3-го случая тромбоза за период более недели, но менее месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Примечание: аФЛ – антитела к фосфолипидам; ВА – волчаночный антикоагулянт; аКЛ – антитела к кардиолипину; * – как правило, клинические признаки тромбоза сосудов, подтверждаемые при необходимости методами визуализации, поражение почек определяется повышением уровня креатинина в сыворотке крови на 50%, тяжелой системной гипертензией (>180/100 мм рт. ст.) и/или протеинурией (>500 мг/сут.); ** – для гистологического подтверждения необходимо наличие существенных признаков тромбоза, хотя иногда могут выявляться признаки васкулита; ** – если у пациента ранее не был диагностирован антифосфолипидный синдром, лабораторное подтверждение требуется, чтобы наличие антифосфолипидных антител было обнаружено по крайней мере в двух или более случаях с интервалом в 6 недель (не обязательно во время события) в соответствии с предложенными предварительными критериями для классификации определенного антифосфолипидного синдрома

и риском осложнений (кровотечения, связанные с антикоагулянтной терапией и/или тромбоцитопенией) делает ее недостаточно приемлемой для клинической практики, особенно в острую фазу КАФС. Поэтому отсутствие данных биопсии (как и результатов определения аФЛ) не должно влиять на решение об эскалации антикоагулянтной терапии при подозрении на развитие КАФС на основании клинических данных. Следует также подчеркнуть, что современные критерии АФС (критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance

Таблица 2. Спектр клинических проявлений катастрофического антифосфолипидного синдрома (по данным регистра катастрофического антифосфолипидного синдрома) [25]

Проявления	Частота, %
Почки (n=518; 73%)	
– почечная недостаточность	77
– протеинурия	29
– артериальная гипертензия	24
– гематурия	16
Легкие (n=517; 60%)	
– острый респираторный дистресс-синдром	36
– легочные эмболии	26
– альвеолярные геморрагии	12
– отек легких	8
Центральная нервная система (n=515; 56%)	
– инсульт	40
– энцефалопатия	39
– судороги	15
– головные боли	8
Сердечно-сосудистая система (n=515; 50%)	
– сердечная недостаточность	44
– инфаркт миокарда	30
– васкулопатия	28
– эндокардит Либмана – Сакса	13
Кожа (n=517; 47%)	
– сетчатое ливедо	43
– кожный некроз	26
– кожные язвы	24
– пурпура	14
Печень (n=515; 39%)	
– увеличение печеночных ферментов	63
– гепатомегалия	10
– почечная недостаточность	9
– желтуха	7
Тромботическое поражение сосудов (n=515; 37%)	
– периферические венозные тромбозы	69
– периферические артериальные тромбозы	46
– тромбоз сосудов желудочно-кишечного тракта	24
– желудочное кровотечение	18

of Associations for Rheumatology) 2023 г.) [3] разработаны как классификационные, а не как диагностические и имеют ряд недостатков [45, 46], которые следует рассматривать в контексте критериев КАФС [31].

3. Клинические проявления катастрофического антифосфолипидного синдрома

КАФС поражает преимущественно женщин (70%) среднего возраста, но иногда встречается у детей и лиц пожилого возраста. Около половины пациентов страдают СКВ (чаще женщины среднего возраста) или имеют отдельные клинические и серологические (антиядерные антитела, антитела к нуклеосомам) признаки этого заболевания. Примечательно, что у многих пациентов КАФС может быть «первым» проявлением АФС [23]. Будучи системной тромбовоспалительной патологией, при КАФС тромбозы могут потенциально локализоваться в сосудах любых органах и калибра, что определяет полиморфизм клинических проявлений заболевания (табл. 2). Однако не все клинические симптомы КАФС связаны с тромботической окклюзией сосудов и могут ассоциироваться с развитием системного воспаления, цитопениями (тромбоцитопения, гемолитическая анемия) или иметь смешанную природу [47].

В рамках континуума клинического спектра и вариантов течения АФС представляет интерес недавно выделенная тяжелая форма этой патологии, которая получила экзотическое название «ужасный (terrible) АФС» (уАФС), не соответствующий классификационным критериям КАФС [48]. В основе выделения уАФС лежат данные о перманентном нарастании тяжести АФС и разработка двух индексов, отражающих тяжесть АФС: общего индекса АФС (aGAPSS, Global Antiphospholipid Syndrome Score) и индекса повреждения при тромботической форме АФС (DIAP, Damage Index for Thrombotic Antiphospholipid Syndrome) [49–54]. Кроме того, имеются данные о связи некоторых клинических проявлений АФС (поражение клапанов сердца, тромбоцитопения) с неблагоприятным прогнозом [55, 56]. Проведена стратификация пациентов с АФС в отношении риска «тяжести» этой патологии (табл. 3) с введением понятия «прорывное (breakthrough) событие», которое определяется как рецидивы тромбозов (без очевидных «триггерных» факторов или риска ССЗ), несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, потребности в назначении более 2 иммуномодулирующих препаратов или хирургическом лечении.

Среди 306 пациентов с ПАФС (исключены пациенты с ВАФС, акушерской патологией и «некритериальным» АФС) у 209 имела место тромботическая форма ПАФС, среди которых 27 (12,7%) пациентов соответствовали критериям уАФС. В клинической картине у пациентов с уАФС преобладали венозные и микрососудистые тромбозы, поражение клапанов сердца, тромбоцитопения, «тройная позитивность» при определении аФЛ (одномоментное обнаружение ВА, аКЛ и α 2-ГПИ IgG-изотипа). Летальность у пациентов с уАФС (18,5%) была статистически значимо выше, чем у пациентов без уАФС (5,1%) ($p=0,012$), в первую очередь за счет классических проявлений АФС (18,5% против 1,9%; $p<0,001$), а частота резистентности к антикоагулянтной терапии (судя по частоте «прорывных событий») составила 81,4%. Идентифицировано четыре ключевые

Таблица 3. Стратификация антифосфолипидного синдрома в зависимости от тяжести течения заболевания [по 48]

«Умеренная» (низкая) тяжесть	«Промежуточная» тяжесть	Тяжелый	Ужасный	Катастрофический
Отсутствие рецидивов тромбоза	ТИА в отсутствие признаков поражения при МРТ	≥1 «прорывного» события или	≥2 «прорывных» событий или	
Рецидивы тромбоза на фоне только агрегантной терапии	Артериальный тромбоз в сочетании с риском ССЗ (АГ, дислипидемия, курение, СД2)	Потребность в 1 хирургической операции, связанная с осложнениями АФС, несмотря на адекватное лечение или	Потребность в >2 хирургических операциях, связанная с осложнениями АФС, несмотря на адекватное лечение или	
Отсутствие рецидивов тромбозов при назначении антикоагулянтов	Рецидивы венозных тромбозов на фоне низкодозовой антикоагулянтной терапии (НМГ 0,5 мг/кг 1 раз в день)			Таблица 1
Рецидивы тромбозов при отмене терапии или при низкой приверженности к лечению	Рецидивы артериальных тромбозов (или артериальных и венозных) на фоне приема прямых антикоагулянтов	Проявления АФС, требующие лечение по крайней мере одним иммуномодулятором (РТМ, ВИГ или ПФ)	Проявления АФС, требующие лечения >1 иммуномодулятором (комбинированное лечение РТМ, ВИГ или ПФ и др.)	
Отсутствие потребности в иммуномодулирующей терапии за исключением ГХ	Использование иммуномодуляторов (низкие дозы ГК и/или сБПВП) Потребность в хирургическом лечении, связанном с осложнениями АФС при низкой приверженности к лечению			

Примечание: ТИА – транзиторная ишемическая атака; МРТ – магнитно-резонансная томография; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АГ – артериальная гипертензия; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; АФС – антифосфолипидный синдром; НМГ – низкомолекулярные гепарины; РТМ – ритуксимаб; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ПФ – плазмаферез; ГХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты

вых предиктора, вошедших в счет уАФС: тромбоцитопения (<500000 – 4 балла); поражение клапанов сердца (4 балла); микрососудистый тромбоз (3 балла); «тройная позитивность» по аФЛ (2 балла). Счет уАФС >6 баллов обладал положительной предсказательной ценностью 78–82,5%, а счет <4 баллов – негативной предсказательной ценностью 96,9% в отношении диагноза уАФС.

4. Дифференциальный диагноз

Как уже отмечалось, ведущей клинической манифестацией КАФС является мультиорганный микрососудистых тромбоз, характерный для широкого круга тромбофилий различной природы (табл. 4), с которым необходимо проводить дифференциальную диагностику КАФС (табл. 5).

Таблица 4. Спектр заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику катастрофического антифосфолипидного синдрома [57–60]

Не связанные с акушерской патологией	Связанные с акушерской патологией
Первичные ТМА [61, 62]: – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; – комплемент-опосредованная ТМА; – ТМА, индуцированная лекарственными препаратами; – ГУС, индуцированные токсином Шигеллы	Презеклампсия и эклампсия Синдром HELLP [66] Острая печеночная недостаточность на фоне беременности
Синдром ДВС	
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения [63]	
Сепсис	
Злокачественные новообразования	
Почечный склеродермический криз [64, 65]	
Синдром микроангиопатии, связанный с приемом лекарственных препаратов	
АНЦА-васкулит	
Эндокардит	
Фулминантная пурпура	
COVID-19-ассоциированная микроангиопатия [39]	

Примечание: ТМА – тромботическая микроангиопатия; ГУС – гемолитико-уремический синдром; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; COVID-19 – coronavirus disease 2019; HELLP – haemolysis, elevated liver enzyme, low platelets

Таблица 5. Дифференциальная диагностика катастрофического антифосфолипидного синдрома и других «микроангиопатических гемолитических» заболеваний [59]

Клиническая характеристика	КАФС	ТТП	ГУС	ГИТ	ДВС
Анамнез	Наличие АФС или СКВ	Наличие ТТП (наследственной или иммунной)	–		Инфекция, хирургия, беременность, опухоли
Триггеры	Инфекция, хирургия, беременность, опухоли, прием эстрогенов	Инфекция, хирургия, беременность, опухоли, прием эстрогенов	Инфекция Шигеллы и <i>E. coli</i>	Лечение гепарином	
Мультиорганное поражения	+	+	+	+	+
Преимущественное поражение органов	Почки, легкие, сердце, ЦНС	ЦНС, сердце, ЖКТ, почки	Почки, ЖКТ		Почки, легкие, кожа
Поражение сосудов	Мелкие и крупные	Мелкие	Мелкие	Мелкие и крупные	Мелкие и крупные
Тромбоцитопения	Умеренная/тяжелая	Умеренная	Умеренная	Умеренная	Умеренная/тяжелая
Фибриноген	Норма	Норма	Норма	Норма	Низкий
Ферритин	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
Д-димер	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
Специфические лабораторные нарушения	аФЛ	Снижение концентрации ADAMTS13	Токсин Шигеллы	Антитела к PF-4	Снижение факторов свертывания
Шистоциты	+/-	+	+	+	+/-

Примечание: КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром; ТТП – тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; АФС – антифосфолипидный синдром; СКВ – системная красная волчанка; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; аФЛ – антифосфолипидные антитела; ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13; PF-4 – platelet factor 4

В спектр заболеваний, с которыми необходимо дифференцировать КАФС, входит и «COVID-19-ассоциированная коагулопатия», характеристика которой детально представлена в нашем обзоре [39].

5. Механизмы патогенеза

Патогенетические механизмы АФС, в расшифровке которых в последние годы отмечен существенный прогресс, детально рассмотрены в серии обзоров [5, 67–71] и будут обсуждены в первую очередь в аспекте обоснования перспектив патогенетической терапии КАФС.

5.1. Антитела к фосфолипидам и фосфолипид-связывающим белкам

Центральный механизм тромбоза при АФС в целом и при КАФС в частности связан с гиперпродукцией широкого спектра антител к ФЛ-связывающим белкам с различной эпитопной специфичностью [5, 67]. Это отличает АФС, которая рассматривается как уникальная форма аутоиммунной тромбовоспалительной патологии, от других «микроангиопатических гемолитических» заболеваний, при которых патогенетическое значение аутоантител менее очевидно [57, 60, 72].

Среди них основное значение придают антителам, реагирующим с β 2-ГПП, и ФЛ-связывающему антикоагулянтному белку, участвующему в регуляции гемостаза [73]. Хотя функциональное значение самого β 2-ГПП при АФС до конца не известно, охарактеризовано около 12 механизмов тромбоза, потенциально связанных с β 2-ГПП. Установлено, что аФЛ при взаимодействии с β 2-ГПП изменяют его конформацию с формированием скрытого (cryptic) эпитопа, что приводит к усилению его связывания с клеточными мембранами эндотелиальных клеток (ЭК), тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов.

Образующиеся иммунные комплексы (ИК) β 2-ГПП/а β 2-ГПП, связываясь с рецепторами ЭК (EPCR (endothelial

protein C receptor), аннексином 2 и TLR 4 (Toll like receptor), запускают внутриклеточные сигнальные пути, модулирующие активацию ЭК, которая характеризуется гиперэкспрессией молекул адгезии и синтезом «провоспалительных» и «прокоагулянтных» цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α . Недавно было показано, что аФЛ реагируют в первую очередь с белковым комплексом EPCR/LBPA (lysobiphosphatic acid) и индуцируют синтез ТФ (тканевой фактор), тем самым обеспечивая связь между гиперпродукцией антител и тромбозом.

Параллельно аФЛ, связываясь с α -цепью тромбоцитарного гликопротеина Ib (GPIb α , platelet glycoprotein Ib alpha chain) и аполипопротеин-Е рецептором 2 (apoER2, apolipoprotein E receptor 2), индуцируют активацию и агрегацию тромбоцитов, проявляющиеся синтезом тромбоксана A2 (TXA2, thromboxane A2), ТФ и других «протромботических» медиаторов и опосредуемые факторами транскрипции, а именно фосфорилированием IRAK (interleukin 1 receptor-associated kinase) и активацией ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), которые рассматриваются как основные инициаторы коагуляционного каскада. Недавно установлено, что аФЛ, связываясь с TLR4 моноцитов и нейтрофилов, усиливают экспрессию ТФ, гиперпродукцию «провоспалительных» цитокинов и индуцируют формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs, neutrophil extracellular traps), участвующих в развитии тромбовоспаления [74–76]. Следует подчеркнуть, что нейтрофилы у пациентов с АФС имеют «провоспалительный» фенотип, характеризующийся гиперэкспрессией интерферон (ИФН)-стимулированных генов, молекул адгезии, включая гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1 (PSGL1, P-selectin glycoprotein ligand 1), способствующий формированию сосудистых тромбов за счет усиления связывания нейтрофилов с ЭК стенки сосудов. В сыворотках пациентов с АФС отмечено увеличение уровня свободной

(cell-free) ДНК и других компонентов NET в крови и тканях. По нашим данным, в сыворотках пациентов с СКВ, вторичным и первичным АФС отмечено увеличение концентрации комплексов миелопероксидаза (МПО)/ДНК [77], которые рассматриваются как специфический биомаркер избыточного образования NETs [78]. При СКВ увеличение концентрации комплекса МПО/ДНК коррелировало с активностью СКВ, развитием гломерулонефрита, титрами антител к ДНК и гипокомплементемией, а при АФС не было связано с определенными клиническими проявлениями. В исследованиях других авторов при АФС выявлена корреляция между риском развития тромбозов, образованием NETs и резистентностью к активированному белку C, особенно у пациентов с «тройной позитивностью» по аФЛ [79]. Отмечена ассоциация «тромботического» подтипа АФС («тройная позитивность» по аФЛ и рецидивирующий тромбоз) с увеличением содержания компонентов NETs (цитруллинированный гистон H3 и комплекс МПО-ДНК) [80]. Гиперэкспрессия белка LILRA3 (leukocyte immunoglobulin like receptor A3), участвующего в регуляции иммунного ответа, положительно коррелирует с формированием комплексов МПО/ДНК и развитием тромботического субтипа АФС [81]. Особый интерес представляет тот факт, что у 45% пациентов с АФС идентифицирован новый тип аутоантител, реагирующих с компонентами NETs и ослабляющих их разрушение [82, 83], в определенной степени имитирующих антиядерные антитела [84].

В последние годы привлекается внимание к изучению антител, реагирующих с тромбоцитарным фактором 4 (ТФ4) [85]. Напомним, что ТФ4 (известный также как CXCL4) – «тетрамерный» хемокин, экспрессирующийся в мегакариоцитах и присутствующий в α -гранулах тромбоцитов. Впервые антитела к ТФ4 (аТФ4) были обнаружены при ряде иммунороботических состояний, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению, иммунную тромбоцитическую тромбоцитопению, индуцированную вакцинацией против вируса SARS-Cov-2, а также при тромботических осложнениях, связанных с аденовирусной инфекцией [86]. В последующих исследованиях было показано, что ТФ4, усиливая связывание аФЛ с β 2-ГПИ, участвует в образовании ИК β 2-ГПИ/ТФ4, ассоциирующихся с развитием венозных тромбозов и «тройной позитивностью» по аФЛ, а молекулярный механизм действия этого комплекса (как и аФЛ) опосредуется факторами транскрипции IRAK, NF- κ B и p38 [87]. По данным недавних исследований, ТФ4 усиливает связывание β 2-ГПИ с NETs, что приводит к формированию «тримолекулярного» комплекса ТФ4: β 2-ГПИ:NET, участвующего в развитии иммунотромбоза [88]. Предварительные данные свидетельствуют о способности моноклональных антител (мАТ) к ПФ4 блокировать тромбообразование *in vivo* и *in vitro*, что открывает перспективы в отношении совершенствования лечения тромбовоспалительных состояний [88].

Одним из универсальных последствий образования аФЛ, содержащих ИК, при АФС является активация системы комплемента (в первую очередь классического пути), ведущая к образованию анафилотоксинов (C5a-C9), обладающих мощным «прокоагулянтными» и «провоспалительными» эффектами [89, 90]. Роль активации системы комплемента в иммунопатогенезе АФС будет обсуждаться ниже.

Определенный вклад в развитие АФС может внести гиперэкспрессия генов, регулирующих синтез ИФН типа I (ИФН типа I автограф), играющего важную роль в иммунопатогенезе СКВ и других аутоиммунных ревматических заболеваний [91–93]. Активация генов ИФН типа I имеет место при бессимптомном носительстве аФЛ и ПАФС, но в большей степени характерна для «системного» АФС, СКВ-АФС и особенно для СКВ без АФС [92]. Полагают, что качественный и количественный анализ ИФН типа I автографа может иметь значение для выделения субтипов АФС, которым целесообразно проведение терапии мАТ к рецепторам I-го типа ИФН типа I (анифролумаб).

5.2. Механизмы развития рецидивов тромбоза

Хотя «тройная позитивность» по аФЛ в определенной степени ассоциируется с риском рецидивов тромбозов при АФС, только гиперпродукция аФЛ не позволяет объяснить быстрое развитие тромбозов, особенно фульминантного течения, характерного для КАФС. Это послужило основанием для формирования концепции «двойного удара (эффекта)» (double hit), постулирующей решающий вклад дополнительных механизмов (или «триггерных» стимулов), которые, однако, пока недостаточно охарактеризованы. Предварительные данные позволили идентифицировать спектр биологических маркеров, ассоциирующихся с риском рецидивов тромбоза при АФС [94], которые (наряду с «тройной позитивностью» по аФЛ) включают нарушение гликозилирования Fc- и Fab-фрагментов аФЛ [95], потенциально ведущее к нарастанию их «провоспалительного» потенциала, образование NETs и синтез антител к NETs, окислительный стресс, увеличение активности параоксаназы, гиперпродукцию «некритериальных» аФЛ, в том числе аФЛ против лизобисфосфатидиловой кислоты, комплекса фосфатидилсерин/протромбин (ФС/ПТ) и, что особенно важно, генетический полиморфизм белков, регулирующих активацию системы комплемента [89, 90]. Примечательно, что некоторые из этих факторов (образование NETs, синтез «некритериальных» аФЛ, активация системы комплемента и др.) связаны с риском развития «COVID-19-ассоциированной коагулопатии» [39].

Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство перечисленных выше маркеров ассоциируются с рецидивами тромбозов в рамках АФС, а не с развитием КАФС. Это позволяет предположить существование дополнительных факторов («тройной или множественный удар»), участвующих в иммунопатогенезе именно КАФС. Рассмотрим некоторые из них. Особый интерес представляет изучение роли системы комплемента [90, 96, 97], которая (как уже отмечалось) играет важную роль в развитии иммунотромбоза. Снижение концентрации C3-/C4-компонентов комплемента и увеличение концентрации мембраноатакующего комплекса (C5a-C9) в острую фазу КАФС отмечено во многих исследованиях [97]. У 60% пациентов с КАФС выявлены редкие герминальные варианты генов, связанных с регуляцией системы комплемента, включая семейство фактора H-комплемента (гомозиготная делеция *CFHR1-CFHR3*, *THBD* Pro501Leu) и рецептора комплемента I (*CRI* Ser1532Gly, *CRI* Val1675Leu, *CFHR4* Arg287His и вариант акцептора сплайсинга *CRI*) [98]. Недавно N. Ranjan и соавт. [99] с использованием мультиомиксного анализа выявили снижение экспрессии *CRI* на эритроцитах пациентов с КАФС, ассоциирующееся с гиперметилированием промотора *CRI* гена. Это свидетельствует

об участии эпигенетического механизма в развитии дефектов регуляции комплемента. Идентифицирован новый полиморфизм (*rs202148801*), ассоциирующийся с ослаблением экспрессии *CR1* и увеличением комплемент-опосредуемой гибели клеток.

В патогенезе АФС [100], как и других аутоиммунных заболеваний [101–105], центральное место занимают нарушения В-клеточного иммунитета, характеризующиеся гиперпродукцией аутоантител, ИК, провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, динамической генерализацией хронического воспаления. Популяции В-клеток при аутоиммунных заболеваниях разделяются на различные иммунологические субкатегории, основными из которых являются экстрафолликулярный/ИФН, герминативный центр/плазматические клетки (ПК), зависимые от ингибитора фактора активации В-лимфоцитов (BAFF, В cell activating factor belonging to the TNF family). Антигенная активация В-клеточных рецепторов стимулирует созревание В-клеток, ведущее к образованию плазмбластов (ПБ), трансформирующихся в ПК, которые синтезируют аутоантитела. При этом ПК и ПБ преимущественно локализируются в тканевых компартментах (костный мозг, селезенка, лимфатические узлы, соединительная ткань) и только в небольшом количестве циркулируют в периферической крови. Тем не менее, анализ субпопуляций В-клеток в периферической крови, отражающий антигенную стимуляцию, цитокин-индуцированную дифференцировку, aberrantную динамику структуры герминативных (зародышевых) центров, позволяет рассматривать их как чувствительный индикатор активации иммунной системы.

Сведения о субпопуляциях В-клеток при АФС немногочисленны. У пациентов с ПАФС отмечено увеличение уровня CD5⁺В-клеток [106–108], «наивных» В-клеток [108], «переходных» В-клеток [108], В-клеток с «двойной негативностью» [110], ПБ [109, 110] и снижение «непереклоченных» В-клеток памяти [109, 111], «переклоченных» В-клеток памяти [109, 111] и регуляторных В-клеток [109]. Особый интерес привлекают ПБ, которым придают важное значение в развитии аутоиммунной патологии [112–114]. Хотя при АФС (в отличие от СКВ) четкая ассоциация между уровнем ПБ и клиническими проявлениями отсутствует, при ПАФС получены данные о связи увеличения их уровня с активацией генов ИФН типа I [109], а также с числом циркулирующих регуляторных и фолликулярных «хелперных» Т-клеток [110], что совпадает с данными, касающимися этих параметров при СКВ [115].

Представляет интерес изучение В-клеточных цитокинов, один из которых – BAFF – синтезируется миелоидными клетками и относится к числу важных медиаторов «цитокиновой» регуляции функциональной активности, пролиферации и дифференцировки В-клеток [116]. У пациентов с АФС и СКВ отмечены увеличение сывороточной концентрации BAFF и гиперэкспрессия мРНК BAFF в моноцитах, ассоциирующаяся с высокими значениями индекса aGAPSS, отражающего риск развития тромбозов [107, 117].

6. Фармакотерапия катастрофического антифосфолипидного синдрома

В настоящее время активно обсуждаются подходы к прецизионной (персонализированной) терапии АФС [118, 119] с использованием искусственного интел-

лекта [120] и на этой основе – к реализации концепции «лечение до достижения цели (treat-to-target) [121], направленной на достижение ремиссии, которую при АФС в первую очередь следует рассматривать как отсутствие рецидивов тромбозов. Следует особо подчеркнуть, что реализация этой стратегии при ИВРЗ во многом стала возможной благодаря разработке и внедрению широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой терапевтические МАТ или гибридные молекулы, селективно модулирующие ключевые механизмы иммунопатогенеза ИВРЗ [122, 123]. Перспективы инновационной терапии АФС обсуждены в серии обзоров [5, 118, 124–127]. Представленные выше данные транскриптомного анализа, позволившие идентифицировать некоторые молекулярные механизмы, отражающие гетерогенность АФС, создают предпосылки для персонализации терапии АФС. В дополнение к ним представляют интерес материалы транскриптомного анализа тромбоцитов, свидетельствующие о способности аβ2-ГП1 индуцировать активацию сигнального пути mTORC2 – Akt (mammalian target of the rapamycin complex 2), приводящего к увеличению уровня Sin1 (компонент mTORC2), дефицит которого подавляет аβ2-ГП1-индуцированную активацию тромбоцитов [128]. Транскриптомное исследование биоптатов почек у пациентов с ПАФС и СКВ обнаружил молекулярное сходство этих заболеваний, проявляющееся активацией генов компонентов системы комплемента, ИФН типов I и II и NETs [129]. При анализе данных секвенирования РНК у пациентов с ПАФС в сочетании с анализом взвешенных сетей ко-экспрессии генов подтверждена роль системы комплемента их рецепторов в активации нейтрофилов [130]. При этом нейтрофилы пациентов с АФС экспрессируют гены ИФН, а mTOR регулируют синтез ИФН типа I плазматитоидными дендритными клетками.

Изучается роль не кодирующей РНК (нкРНК), в частности микроРНК, в регуляции тромбообразования при АФС. По данным метаанализа отмечены ассоциации hsa-mir-124-3p, hsa-mir-125b-5p, hsa-mir-125a-5p и hsa-mir-17-5p с АФС, проявляющегося артериальными тромбозами, а также hsa-mir-106a-5p, hsa-mir-146b-5p, hsa-mir-15a-5p, hsa-mir-222-3p и hsa-mir-451 – с АФС с преобладанием венозных тромбозов [131].

В то же время рекомендации, касающиеся лечения КАФС, были предложены более 20 лет назад и имеют существенные недостатки (низкий уровень доказательности – С/D), связанные с почти полным отсутствием сравнительных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не только инновационных препаратов, но и стандартной антикоагулянтной терапии, которые крайне трудно организовать из-за редкости данной патологии и фенотипической гетерогенности пациентов [41, 118].

Очевидно, что при рассмотрении результатов фармакотерапии следует дифференцировать пациентов, у которых КАФС развился на фоне ПАФС, ВАФС, связанного с СКВ, и впервые возникшего КАФС.

6.1. Первая линия терапии

Антикоагулянтная терапия – «краеугольный камень» фармакотерапии АФС, однако у 30% пациентов наблюдается рецидивирование тромбозов [125, 127]. Антикоагулянтная терапия с использованием нефракционированного гепарина (НФГ), реже – низкомолекулярного гепарина,

занимает центральное место в лечении КАФС в острый период болезни, улучшая жизненный прогноз у пациентов [23, 132, 133]. Полагают, что НФГ обладают не только антикоагулянтными, но и противовоспалительными механизмами действия, например, за счёт подавления синтеза и биологических эффектов «провоспалительных» цитокинов и активации системы комплемента [134]. У пациентов с АФС НФГ в лечебной дозе инициируется на фоне лечения антагонистами витамина К (АВК), а у пациентов с впервые развившимся КАФС АВК назначаются сразу после завершения гепаринотерапии. АВК является основным методом лечения пациентов с АФС, который ведет к снижению риска артериальных тромбозов, превосходя в этом отношении прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [135, 136].

Глюкокортикоиды (ГК) рекомендуется назначать в виде внутривенных инфузий метилпреднизолона (0,5–1 мг/кг 3 раза в сутки) или преднизолона (1 мг/кг/сут.) до клинического улучшения с постепенной отменой, желательна в течение 4–6 нед. [137]. Следует подчеркнуть, что в ревматологии накоплен огромный позитивный опыт применения ГК для лечения «критических» осложнений ИВРЗ, что определяется широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов этого класса препаратов [138].

Важное место отводится терапевтическому аферезу (ТА), который включает группу методов, направленных на удаление из крови патологических субстанций (продукты разрушения клеток, в частности NETs, патогенные антитела, ИК, «провоспалительные» медиаторы). Наиболее широко применяемыми методами ТА при КАФС являются плазмаобмен (ПО) [139–144]. Данные, касающиеся применения других методов ТА (каскадный плазмаферез и иммуносорбция с использованием белка А и других лигандов) при КАФС, отсутствуют. При КАФС (как и при других ИВРЗ) ПО рекомендуется использовать не изолированно, а как компонент «тройной терапии» [137], в течение времени, необходимого до клинического улучшения.

Определенное место занимает лечение внутривенным иммуноглобулином (ВИГ) [145, 146], представляющим собой полиспецифический IgG, получаемый из плазмы здоровых доноров (5000–10000 человек). Универсальный механизм действия ВИГ связан с присутствием в составе нормального IgG так называемых «естественных» (natural) антител и антиидиотипических антител (распознают антигенсвязывающий участок молекулы IgG, локализованный в Fab-фрагменте), которые обладают способностью блокировать эффекты патогенных аутоантител. Другие механизмы действия ВИГ связаны с ингибированием синтеза аутоантител и образования мембраноатакующего комплекса (C5b-9) системы комплемента [145]. При КАФС введение ВИГ наиболее оправдано у пациентов с цитопениями и при ограничениях для проведения ПО (гемодинамическая нестабильность, проблемы с сосудистым доступом) [23, 137]. Ориентировочная доза ВИГ составляет 2 г/кг в течение 2–5 сут., затем 400 мг/кг в течение 5 сут.

По предварительным данным, комбинированная терапия антикоагулянтами и ГК в комбинации с ПО и/или ВИГ («тройная» терапия) приводит к увеличению выживаемости пациентов — до 72% и 82% соответственно [147]. По мнению авторитетных экспертов, «тройную»

терапию необходимо инициировать уже на самом раннем этапе при подозрении на развитие КАФС [41, 148, 149].

В качестве важного базового (но не жизнеспасающего) компонента терапии СКВ и АФС следует рассматривать гидроксихлорохин (ГХ), длительный прием которого, согласно рекомендациям EULAR, показан всем пациентам с СКВ [150] и, благодаря многочисленным плеiotропным противовоспалительным и антитромботическим эффектам [151–156], — потенциально всем пациентам АФС. Это подтверждается данными клинических исследований, установивших, что лечение ГХ ассоциируется со снижением риска развития новых эпизодов тромбозов у пациентов с ПАФС [157].

6.2. Вторая линия терапии

Активно изучается эффективность анти-В-клеточной терапии, в первую очередь ритуксимаба (РТМ) — химерных МАТ к трансмембранному В-клеточному белку CD20, индуцирующих деплецию (истощение) В-клеток [158–160]. РТМ зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, системных васкулитов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и вульгарной пузырчатки и классифицируется как анти-В-клеточный препарат «первого поколения». В настоящее время РТМ репозиционирован для лечения (off-label) более 200 аутоиммунных заболеваний (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях [161].

Результаты исследований эффективности РТМ при АФС и КАФС, в которые вошли небольшие группы пациентов, суммированные с серии обзоров [162, 163], в целом положительные, но не всегда сопровождаются снижением уровня аФЛ [164, 165]. Общепринятая схема лечения РТМ — 1 г (внутривенно), или 375 мг/кг, в 1-й и 14-й дни каждую неделю в течение 4 недель.

При оценке эффективности РТМ (и других МАТ к В-клеткам) необходимо принимать во внимание механизмы В-клеточной аутоиммунной патологии, не связанные с синтезом аутоантител (например, подавление гиперпродукции провоспалительных цитокинов). По данным D. Egkan и соавт. [164], на фоне лечения РТМ отмечен положительный эффект в отношении некоторых «некритеральных» проявлений АФС (кожные язвы, когнитивные нарушения и др.). В то же время недостаточная эффективность терапии может быть связана с объективными факторами: персистенция «аутоиммунных» В-клеток в зоне локальной иммунной активации (immunological niches), не доступной для взаимодействия с МАТ [166, 167]; участие ПБ и коротко живущих и длительно живущих ПК, не экспрессирующих CD20; характеристики самих МАТ, определяющие низкую способность индуцировать деплецию В-клеток [168]. Предполагается, что при определенных эндотипах АФС синтез аФЛ может быть в большей степени связан с участием CD20-негативных ПБ, которые устойчивы к деплеции МАТ, в отличие от популяций В-клеток, экспрессирующих CD20 [169]. В частности, было показано, что у пациентов с КАФС, получавших РТМ, не отмечалось рецидивов тромбозов в отсутствие снижения уровня аФЛ [165]. В другом исследовании установлен длительный (4 года) эффект терапии РТМ в отношении резистентной тромбоцитопении [170]. В то же время в наиболее крупной серии клинических наблюдений пациентов с АФС ($n=31$) установлено, что на фоне лечения РТМ отмечается статистически значимый положительный эффект

(полная или частичная ремиссия) у 80% пациентов в отношении цитопении, развития КАФС, нефропатии, рецидивов тромбоза, кожных язв, в меньшей степени — в отношении легочных геморагий и неврологических проявлений [171], однако большинство пациентов получали фоновую «тройную» терапию, что потенциально могло повлиять на полученные результаты. Примечательно, что клинический эффект ассоциировался со снижением уровней IgM aКЛ и IgG/IgM aβ2-ГПП и ВА, в отличие от пациентов с персистенцией aФЛ в сыворотке. Описан случай успешного применения РТМ у пациента с АФС-ассоциированным «нарастающим» инсультом, несмотря на стандартную антикоагулянтную терапию [172]. Все эти данные позволили включить РТМ в рекомендации EULAR для лечения «рефрактерного» КАФС [173].

Фундаментальная роль активации системы комплемента в развитии КАФС привлекла внимание к применению препарата экулизумаб (ЭКЗ), представляющего собой гуманизированные МАТ, блокирующие C5a-компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса [174]. В настоящее время ЭКЗ зарегистрирован для лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, тяжелых форм миастении и оптического нейромиелита. Накапливаются материалы, свидетельствующие об определенных перспективах применения ЭКЗ при КАФС в отношении снижения риска развития тромбозов [175–180]. Схема лечения ЭКЗ включает введение насыщающей дозы 900 мг/нед. в течение 4 нед. и поддерживающей дозы 1200 мг каждые 2 нед. до развития клинического улучшения.

6.3. Третья линия терапии (экспериментальная терапия)

Крупнейшее достижение фармакотерапии онкогематологических, а совсем недавно и аутоиммунных, болезней связано с применением CAR-T-клеточной (chimeric antigen receptor) терапии [181, 182], разработанной для лечения рефрактерных лимфом. Напомним, что основным компонентом CAR-T-клеток является генно-инженерный T-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень на мембране В-клеток, в большинстве случаев CD19 и BCMA (B cell maturation antigen). В отличие от МАТ к В-клеткам, эффекты CAR-T-клеток совмещают взаимодействие с антигеном и эффекторную функцию, не зависящую от их цитотоксической активности, активно мигрируют в органы-мишени, что обеспечивает эффективную деплецию В-клеток как в кровяном русле, так и в костном мозге, лимфатических узлах и тканях [166, 167]. В серии исследований продемонстрирована высокая эффективность CAR-T-клеточной терапии у пациентов с СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями [182, 183]. Предварительные данные свидетельствуют об эффективности CAR-T-клеточной терапии при АФС (главным образом развившегося на фоне лимфом) и иммунных цитопениях [184–187].

Разработано МАТ к CD38 даратумумаб (daratumumab), которое вызывает деплецию злокачественных ПК у пациентов с множественной миеломой. CD38 — гликопротеин, экспрессирующийся на ПБ, длительно живущих и коротко живущих ПК [188]. Установлено, что МАТ к CD38 эффективны при широком круге аутоиммунных заболеваний, резистентных к стандартной терапии [189]. Описан пациент с ПАФС с рецидивирующим тромбозом, у которого после

введения даратумумаба отмечены нормализация циркулирующих ПБ, снижение уровня IgG aКЛ и IgG β2-ГПП и отсутствие повторных эпизодов тромбозов в течение 2 лет наблюдения [190]. В настоящее время инициировано РКИ DARE-APS (фаза I/фаза II), посвященное оценке эффективности и безопасности этого препарата при АФС.

Белимумаб (БЛМ) — человеческие МАТ к BAFF, первый «таргетный» ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ [191, 192]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами, экспрессирующимися на аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клетках, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности. Применение БЛМ способствует достижению и поддержанию ремиссии у пациентов с СКВ, снижению потребности в терапии ГК и необратимых органных повреждений [192]. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ (так называемая В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия), обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергические механизмы действия этих препаратов, а также увеличение синтеза BAFF на фоне индуцированной РТМ деплеции В-клеток [192, 193]. О потенциальном положительном действии БЛМ при АФС свидетельствуют данные экспериментальных исследований на мышах (NZBxNZW F1) с волчаночноподобной патологией, продемонстрировавших снижение частоты развития связанного с тромбозом инфаркта миокарда при блокировании BAFF-рецептора [194]. Положительные результаты применения БЛМ продемонстрированы у 2 пациентов с АФС, в первом случае — с легочными геморагиями, во втором — с кожными язвами. Отмечен стероид-сберегающий эффект, но отсутствует влияние на уровень aФЛ [195]. Напротив, у другого пациента с КАФС на фоне лечения БЛМ отмечено значительное снижение уровня aФЛ [196]. Материалы клинических наблюдений свидетельствуют об эффективности БЛМ при рефрактерной АФС-ассоциированной тромбоцитопении [197–200]. Post hoc анализ данных РКИ, касающихся применения БЛМ при СКВ, продемонстрировал снижение уровня aФЛ, но только у пациентов, получавших терапию ГК [201]. Предварительные материалы исследования BLAST (Belilumab Antiphospholipid syndrome Trial) свидетельствуют об эффективности БЛМ у 80% пациентов с «рефрактерным» и/или «некритериальным» АФС.

На основании результатов экспериментальных исследований определенные перспективы связывают с применением ингибиторов протеинкиназы mTOR, активация которого ассоциируется с развитием воспаления и гиперкоагуляции при АФС [202]. Имеются данные о том, что ингибитор mTOR — сиролимус (рапамицин) — предотвращал развитие АФС-нефропатии у пациентов, нуждающихся в пересадке почки [203].

Обсуждается потенциальная возможность использование ингибиторов NET, включая агонисты рецепторов аденозина (дефибротид и дипиридамола) [204].

Обсуждение

Процессы воспаления и свертывания крови относятся к числу центральных механизмов защиты организма от потенциально патогенных механических и биологических воздействий факторов внешней и внутренней среды. Однако неконтролируемое воспаление приводит

к гиперкоагуляции, подавлению антикоагуляции и нарушению разрешения (resolution) воспаления. Гиперкоагуляция, в свою очередь, способствует хронизации воспаления. Все это вместе взятое составляет основу взаимосвязанных патологических процессов, определяющихся как «иммунотромбоз» (immunothrombosis) и «тромбовоспаление» (thromboinflammation) [205, 206]. Термин «иммунотромбоз» отражает роль иммунной системы в формировании тромба, а «тромбовоспаление» – ответный (respirgosal) вклад иммунного ответа в этот процесс. Оба эти процесса рассматриваются как универсальные патогенетические механизмы широко распространенных острых и хронических заболеваний, в том числе атеротромбоза, ИВРЗ и COVID-19 [206]. Проблемы иммунотромбоза и тромбовоспаления являются предметом интенсивных клинических и фундаментальных исследований в направлении как расшифровки механизмов взаимосвязи тромбоза и воспаления, так и разработки новых персонализированных подходов к антикоагулянтной и противовоспалительной фармакотерапии. Она привлекла особое внимание в период пандемии COVID-19 [39], потенциально смертельным осложнением которого является «COVID-19-ассоциированная коагулопатия», нередко как проявление «цитокинового» шторма [39, 207]. К ярким прототипам тяжелой формы тромбовоспаления, связанной с аутоиммунными механизмами («аутоиммунное» тромбовоспаление), относится АФС.

Несмотря на многолетние интенсивные исследования, проблема АФС далека от разрешения. Наряду с совершенствованием диагностики одной из актуальных задач остается разработка подходов к прогнозированию риска развития КАФС как в общей популяции пациентов с аутоиммунными заболеваниями, так и у пациентов с ПАФС и ВАФС, в первую очередь в аспекте идентификации «триггерных» механизмов, индуцирующих развитие «коагуляционного» шторма.

Данные генетических исследований свидетельствуют о нарастании риска тяжелого АФС и, вероятно, КАФС у пациентов с дефектами регуляции системы комплемента [97, 98]. Наряду с мутациями генов системы комплемента привлекают внимание генетические варианты, ассоциирующиеся с артериальным тромбозом при АФС и более тесно связанные с механизмами активации тромбоцитов, ЭК и фибринолиза, чем с классическими коагуляционными генетическими мутациями (фактор Лейдена, протромбин G20210A) [208].

В отношении аутоиммунной природы АФС принципиальное значение имеет углубленная характеристика нарушений В-клеточного иммунитета, а именно расшифровка преобладающих механизмов активации В-клеток, роли ПБ и ПЛ, не экспрессирующих «мишеневые» В-клеточные мембранные белки (CD19 и CD20), и спектра «патогенных» аутоантител в рамках фундаментальной проблемы «аутоантительного реактома» [209]. В настоящее время охарактеризовано несколько типов аутоантител, ассоциирующихся с риском рецидивов тромбозов при АФС. К ним относятся антитела к ФС/ПТ, домену I β 2-ГПИ, компонентам NETs, ТФ4 и аФЛ изотипа IgA. В этом контексте привлекает внимание нарушение посттрансляционной модификации (гликозилирование) IgG антител, влияющей на их патогенный потенциал [210].

К перспективными биомаркерам, отражающим связь между воспалением, тромбозом и атеротромбозом, относятся микроРНК, некоторые типы которых

ассоциируются с «тяжестью» АФС [211]. Как и при других ИВРЗ, важную роль в патогенезе АФС могут играть нарушения кишечной микробиоты [212] в сочетании с персистенцией вирусных и бактериальных инфекций как «триггерных» факторов гиперпродукции аФЛ и тромбовоспаления. Привлекает внимание вирус Эпштейна – Барр [213], который при СКВ индуцирует репрограммирование функции аутоантиген-реактивных В-клеток в антиген-презентирующие клетки, поддерживающие Т-клеточный системный аутоиммунный ответ [214].

Можно полагать, что особенности дисрегуляции В-клеточного иммунного ответа, патология микробиома, эпигенетические нарушения и особенно дефекты генов системы комплемента и др. могут выступать в роли важных дополнительных факторов («множественные удары»), способствующих развитию КАФС у пациентов с АФС.

Как уже отмечалось, АФС гетерогенная «тромбовоспалительная аутоиммунная патология», включающая несколько частично перекрещивающихся клинических фенотипов, характеризующихся универсальными механизмами патогенеза (активация/дисфункция ЭК, тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов, системы комплемента и коагуляции) [215], в то время как изучение эндотипов (субтип с уникальными патогенетическими механизмами) и тератипов (эндотип, характеризующий «ответ» на специфическую «таргетную» терапию) АФС только начинается.

Определенная эффективность анти-В-клеточной терапии с использованием РТМ в отношении как иммунных цитопений, так и, вероятно, тромбозов и других проявлений АФС, в том числе у пациентов с КАФС, позволяет рассматривать «деплецию» аутореактивных В-клеток в качестве перспективного направления иммунотерапии этого заболевания. Наряду с РТМ в будущем представляет несомненный интерес изучение эффективности при КАФС МАТ CD20 «второго поколения» (окрелизумаб и др.) и «третьего поколения» (обинутузумаб), для которых характерны низкая иммуногенность, длительный период полувыведения, модификация Fc-фрагмента молекулы IgG, что в целом обеспечивает более выраженную по сравнению с РТМ деплецию В-клеток и позволяет преодолеть резистентность к РТМ [216]. В этом ряду важное место может занять отечественный анти-CD20 В-клеточный препарат дивозилимаб (Ивлизи, Компания БОКАД) – гуманизированное афукозилованное МАТ к CD20; в России он разрешен к применению при рассеянном склерозе [217] и системной склеродермии [218].

Наряду с «традиционной» CAR-T-клеточной терапией, направленной на элиминацию CD19/BCMA (B cell maturation antigen) В-клеток, большие перспективы имеет разработка СААР-Т (chimeric autoantigen T cell receptor) клеток, взаимодействующих с аутореактивными В-клетками, потенциально участвующими в синтезе аутоантител. Сконструированы СААР-Т-клетки, экспрессирующие «антительный» рецептор, связывающийся с β 2-ГПИ, индуцирующий селективную деплецию В-клеток, синтезирующих $\alpha\beta$ 2-ГПИ [219]. Представляет несомненный интерес и применение нового класса препаратов – биспецифических активаторов Т-клеток (BiTE, bispecific T-cell engagers), распознающих CD19 на В-клетках и CD3, экспрессирующихся на Т-клетках. Их эффект опосредуется формированием «иммунологического синапса», позволяющего активированным CD3⁺ Т-клеткам, вызывать более

выраженную деплецию В-клеток, чем при использовании МАТ [220, 221].

В дополнение к БЛМ разрабатываются альтернативные препараты, вызывающие антицитокиновую модуляцию функциональной активности В-клеток. К ним относится телитацитцепт (telitacicept), рекомбинантный белок, ингибирующий BAFF и APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand), который продемонстрировал определенную клиническую эффективность при СКВ [222] и проходит РКИ (фаза II) у пациентов с «некритериальными» проявлениями АФС. В перспективе привлекает интерес препарат ианалумаб (ianalumab) – МАТ к BAFF-рецепторам с «двойным» механизмом действия: блокада передачи сигналов, опосредуемых BAFF-рецепторами, и специфическая «деплеция» В-клеток, экспрессирующих BAFF [223]. В настоящее время препарат получил предварительную регистрацию для лечения синдрома Шегрена, продемонстрировал эффективность при иммунной тромбоцитопении (в том числе и при ИВРЗ) [224,225], и с успехом завершил фазу II РКИ при СКВ [226], в которой приняли участие сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Важное направление терапии КАФС связано с применением ингибиторов комплемента с использованием ЭКЗ (МАТ к С5а), при назначении которого критическое значение имеет ранняя инициация терапии до развития необратимого повреждения органов (в первую очередь почек) [178, 179, 227]. Представляют несомненный интерес перспективы применения селективного ингибитора С5а, авакопана (avacopan), продемонстрировавшего высокую эффективность у пациентов с системными васкулитами, связанными с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител [228].

Воспаление, связанное с дисрегуляцией иммунитета, вносит существенный вклад в патогенез АФС [47, 68, 229]. У пациентов с АФС в посттромботический период отмечается увеличение сыровоточной концентрации «провоспалительных» цитокинов, в том числе ИЛ-6, ассоциирующихся с «тройной» позитивностью по АФЛ, а наиболее высокий уровень цитокинов обнаружен у пациентов с гиперпродукцией нескольких типов аФЛ, включая «некритериальные» [230]. К сожалению, уровни цитокинов при КАФС (14% у всех пациентов) в этом исследовании специально не анализировались. По нашим данным, у пациентов с АФС отмечено увеличение концентраций высокочувствительного С-реактивного белка (вСРБ) и ИЛ-6, коррелирующих с поражением клапанов сердца [231]. У пациентов с COVID-19 предполагается эффективность ингибиторов ИЛ-6 в отношении снижения риска кардиоваскулярных осложнений, в том числе связанных с тромбозом [39, 232]. Однако до сих пор изучение эффективности «антицитокиновой» терапии при АФС и КАФС, за исключением ингибиторов ФНО- α (цертолизумаб) у пациенток с «акушерским» АФС [233–235], не привлекло внимание научного медицинского сообщества [68, 125, 149].

К важным направлениям рационального ведения пациентов с АФС и КАФС относится профилактика кардиоваскулярных осложнений, что нашло отражение в рекомендациях EULAR, касающихся ведения пациентов с СКВ и АФС [236], и суммировано в серии обзоров [237–239]. Фактором риска рецидивов тромбоза и неблагоприятного прогноза при СКВ наряду с аФЛ, активностью СКВ и почечной недостаточностью являются кардиометаболическая патология [240, 241]. Примечательно, что увеличение

уровня аФЛ ассоциируется с риском кардиоваскулярных катастроф в популяции [242]. У пациентов с ПАФС и метаболическим синдромом отмечается увеличение концентрации лептина, ингибитора активатора плазминогена 1 и снижение уровня адипонектина, коррелирующее с биомаркерами воспаления (увеличение концентрации вСРБ) [243]. В связи с этим привлекает внимание профилактическое применение у пациентов с АФС, имеющих риск кардиоваскулярных осложнений, препарата колхицин, который, ингибируя синтез провоспалительных цитокинов, подавляет «резидуальное» сосудистое воспаление и тем самым снижает риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с нормальным уровнем липидов на фоне лечения статинами [244, 245].

В последние годы началось изучение места антидиабетических препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) [246–249] и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [250] – в ревматологии. Многообразные плейотропные положительные кардиометаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты этих препаратов [251–254] послужили основанием для их репозиционирования для лечения ИВРЗ [255]. По данным эпидемиологического исследования, прием иНГЛТ-2 [256] и арГПП-1 [257] ассоциируется со снижением риска развития аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматических. Лечение иНГЛТ-2 пациентов СКВ (в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа) приводит к снижению риска волчаночного нефрита, трансплантации почки, сердечной недостаточности и летальности [258, 259], а арГПП-1 – к снижению риска кардиоваскулярной патологии, прогрессирования поражения почек и летальности [260]. При ревматоидном артрите отмечено увеличение частоты венозных тромбозов [261], риск развития которых снижается на фоне приема арГПП-1 [262]. Примечательно, что у пациентов с ожирением и преддиабетом прием арГПП-1 ассоциируется с подавлением индуцированной ТХА2 активации тромбоцитов [263]. Эти данные, хотя и предварительные, позволяют рассматривать арГПП-1 и иНГЛТ-2 как важные компоненты комбинированной терапии АФС, направленной на минимизацию последствий коморбидной патологии, коррекцию нарушений иммунорегуляции и воспаления в целом.

Таким образом, клинический опыт ведения пациентов с КАФС, накопленный за последние 30 лет, в совокупности с данными фундаментальных исследований позволяет сформулировать основные позиции (алгоритмы), касающиеся тактики терапии этой сложной, urgentной патологии [41, 125]. Рекомендации дополнены нашими предложениями, которые акцентируют внимание на потенциальной возможности применения ингибиторов «провоспалительных» цитокинов в качестве терапии «спасения» (rescue), особенно при подозрении на развитие синдрома «цитокинового шторма». С целью профилактики кардиоваскулярной патологии у пациентов с КАФС, достигших ремиссии (отсутствие развития «новых» тромбозов), можно обсуждать назначение колхицина, в первую очередь у пациентов с ПАФС, имеющих клинико-инструментальные и лабораторные признаки «субклинического» (low grade) воспаления и при наличии у них в анамнезе острых коронарных событий. У пациентов с коморбидной кардиометаболической патологией можно обсудить возможность применения антидиабетических препаратов

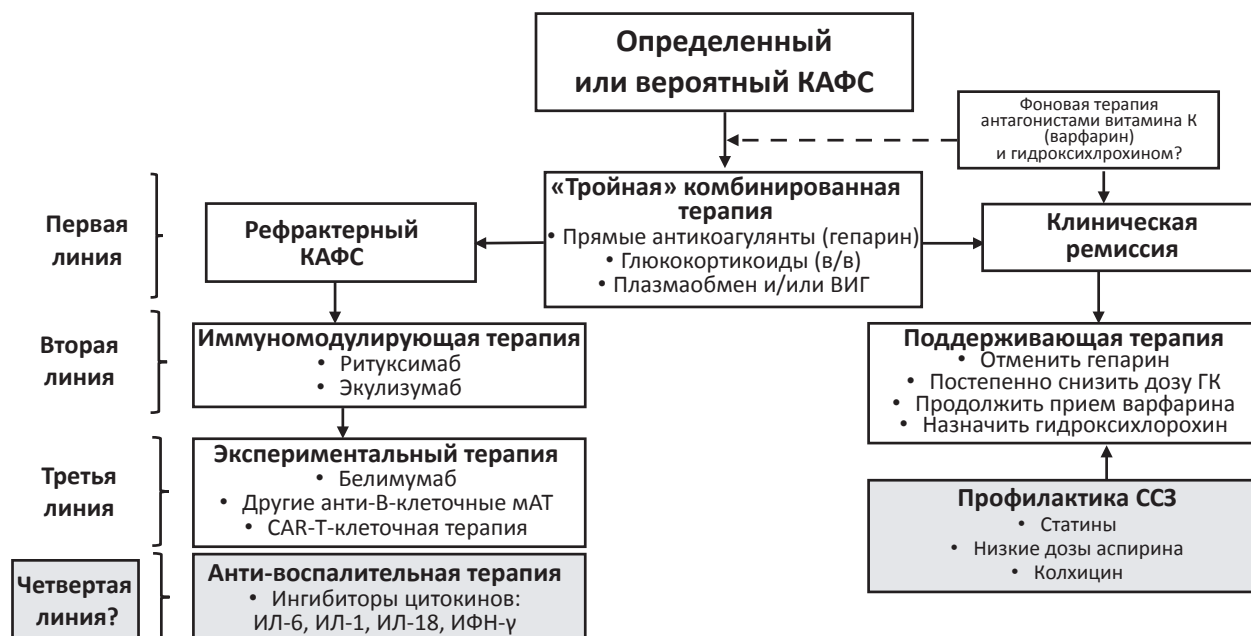


Рис. 2. Алгоритм фармакотерапии катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) (по А. Ambati и соавт. [125] в авторской модификации (выделено серым)): в/в – внутривенно; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГК – глюкокортикоиды; МАТ – моноклональные антитела; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

(ГПП1-РА и иНГЛТ-2), особенно при наличии у них ожирения и сахарного диабета 2-го типа (рис. 2).

Можно надеяться, что расширение данных клинических исследований и прогресс молекулярной биологии и иммунологии позволят расшифровать механизмы гетерогенности АФС и КАФС, что создаст предпосылки для профилактики и индивидуализации терапии этой патологии и других заболеваний человека тромбовоспалительной природы.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № РК 125020501434-1.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Насонов Е.Л. Интерпретация результатов: Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Клименко А.А., Николаева Е.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Насонов Е.Л., Решетняк Т.М.

Критический обзор и редактирование: Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Клименко А.А.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717
2. Knight JS, Erkan D. Rethinking antiphospholipid syndrome to guide future management and research. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(6):377-388. doi: 10.1038/s41584-024-01110-y
3. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al.; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624
4. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
5. Newman TG, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: An antibody-mediated disease with emerging therapeutic opportunities. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(12):1626-1634. doi: 10.1002/art.43258
6. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: Same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):433-440. doi: 10.1038/s41584-018-0032-6
7. Zuily S, Clerc-Urmès I, Bauman C, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, et al.; APS ACTION Investigators. Cluster analysis for the identification of clinical phenotypes among antiphospholipid antibody-positive patients from the APS ACTION Registry. *Lupus*. 2020;29(11):1353-1363. doi: 10.1177/0961203320940776
8. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Bertolaccini ML, Bertero MT, Rubini E, et al. Identifying phenotypes of patients with antiphospholipid antibodies: Results from a cluster analysis in a large cohort of patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1106-1113. doi: 10.1093/rheumatology/kez596

9. Ambati A, Ma F, Kmetova K, Navaz S, Hoy CK, Sarosh C, et al. Molecular stratification of antiphospholipid syndrome through integrative analysis of the whole-blood RNA transcriptome. *Arthritis Rheumatol.* 2026;78(5):1124-1133. doi: 10.1002/art.70021
10. Pine A, Butt A, Andreoli L, Knight JS, Gerosa M, Cecchi I, et al. Correction: A proteomic map of thromboinflammatory signatures in antiphospholipid syndrome: Results from Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) registry. *Front Immunol.* 2026;17:1807468. doi: 10.3389/fimmu.2026.1807468
11. Chen C, Zhang A, Cheng J, Yao Z, Meng J, Qin Y, et al. Identification of three distinct subgroups in antiphospholipid syndrome: Implication for sex differences and prognostic outcomes from a multicenter study. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12(15):e2415291. doi: 10.1002/adv.202415291
12. Bitsadze V, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Yagubova F, Tretyakova M, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: Is it the same as an adult? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2390637. doi: 10.1080/14767058.2024.2390637
13. Zajc Avramovic M, Avcin T. Antiphospholipid syndrome in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2024;38(3):101986. doi: 10.1016/j.berh.2024.101986
14. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(4):508-512.
15. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):889-893. doi: 10.1177/0961203309106832
16. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):64-67. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.005
17. Piette JC, Cervera R, Levy RA, Nasonov EL, Triplett DA, Shoenfeld Y. The catastrophic antiphospholipid syndrome – Asherson's syndrome. *Ann Med Interne (Paris).* 2003;154(4):195-196.
18. Cervera R. CAPS registry. *Lupus.* 2012;21(7):755-757. doi: 10.1177/0961203312436866
19. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(4):333-338. doi: 10.1055/s-0032-1304718
20. Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Update from the 'CAPS Registry'. *Lupus.* 2010;19(4):412-418. doi: 10.1177/0961203309361353
21. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):240-245. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008
22. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: Morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2009;18(10):905-912. doi: 10.1177/0961203309106833
23. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al.; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1120-1124. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010
24. Gaspar P, Sciascia S, Tektonidou MG. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: Macro- and microvascular manifestations. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):SI24-SI36. doi: 10.1093/rheumatology/kead571
25. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-1018. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
26. Sevim E, Zisa D, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, Tektonidou MG, et al.; APS ACTION Investigators. Characteristics of patients with antiphospholipid antibody positivity in the APS ACTION international clinical database and repository. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(2):324-335. doi: 10.1002/acr.24468
27. Serrano R, Pons-Estel GJ, Espinosa G, Quintana RM, Reverter JC, Tassies D, et al. Long-term follow-up of antiphospholipid syndrome: Real-life experience from a single center. *Lupus.* 2020;29(9):1050-1059. doi: 10.1177/0961203320933009
28. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: A retrospective multicenter study. *J Rheumatol.* 2017;44(8):1165-1172. doi: 10.3899/jrheum.161364
29. Насонов ЕЛ, Лысенко МА, Муговина ЗЮ, Загребнева АИ, Николаева ЕВ, Ананьева ЛП, и др. Перспективы терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Что необходимо знать врачам отделений интенсивной терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(2):109-125. [Nasonov EL, Lysenko MA, Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Nikolaeva EV, Ananyeva LP, et al. Prospects for the treatment of systemic autoimmune rheumatic diseases. What intensive care physicians need to know. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(2):109-125 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2026-109-125
30. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530-534. doi: 10.1191/0961203303lu394oa
31. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome and the potential impact of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Antibodies (Basel).* 2024;13(1):21. doi: 10.3390/antib13010021
32. Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(3):575-590. doi: 10.1016/j.rdc.2006.05.002
33. Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1205-1209. doi: 10.1136/ard.2004.025759
34. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):74-79. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.005
35. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): Catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011;20(2):165-173. doi: 10.1177/0961203310395051
36. Smiyani S, Kuzmina G, Garmish O, Komorovsky R. Infection-triggered antiphospholipid syndrome: A critical overview. *Open Access Rheumatol.* 2025;17:173-183. doi: 10.2147/OARRR.S541224
37. Sciascia S, Radin M, Bazzan M, Montaruli B, Cosseddu D, Norbiato C, et al. Antiphospholipid antibodies and infection: Non nova sed nove. *Front Immunol.* 2021;12:687534. doi: 10.3389/fimmu.2021.687534
38. Sabaghian T, Kharazmi AB, Omid F, Hajikhani B, Tehrani S, Mardani S, et al. Antiphospholipid antibodies and COVID-19: A systematic review of clinical implications. *Immun Inflamm Dis.* 2025;13(2):e70134. doi: 10.1002/iid3.70134
39. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic dis-

- eases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
40. Di Giorgio A, Carnuccio C, Nesci A, De Stefano V, Santoliquido A. aPLs seroconversion in antiphospholipid syndrome: From definition to clinical relevance. *Thromb Res*. 2026;259:109622. doi: 10.1016/j.thromres.2026.109622
 41. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1656-1664. doi: 10.1111/jth.14192
 42. Devreese KMJ. Noncriteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol*. 2024;46(Suppl 1):34-42. doi: 10.1111/ijlh.14268
 43. Cabrera-Marante O, Pleguezuelo D, Garcinuño S, Naranjo L, Díaz-Simón R, Gil-Etayo FJ, et al. Criteria and non-criteria antiphospholipid antibodies in the different clinical forms of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2025;16:1636171. doi: 10.3389/fimmu.2025.1636171
 44. Murray A, Campbell EJ, Clarke AE, Barber MRW, Pannu T, Fritzier MJ, et al. Non-criteria antiphospholipid antibody profiles and thrombotic outcomes in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2024;11(2):e001174. doi: 10.1136/lupus-2024-001174
 45. Alijotas-Reig J, Miro-Mur F, Hoxha A, Khamashta MA, Shoenfeld Y. 2023 ACR/EULAR classification criteria for antiphospholipid syndrome: More lights rise but shade remains. *RMD Open*. 2025;11(3):e006014. doi: 10.1136/rmdopen-2025-006014
 46. Решетняк ТМ. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):12-23. [Reshetnyak TM. Classification criteria of antiphospholipid syndrome ACR/EULAR 2023 and comments on them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):12-23 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-12-23
 47. Ambati A, Zuo Y, Knight JS. An update on inflammation in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(2):89-97. doi: 10.1097/BOR.0000000000000926
 48. Niznik S, Zaher T, Haj Yehia S, Shavit R, Weinstein S, Lifshitz Y, et al. Terrible APS – a newly defined variant of severe APS. *Front Immunol*. 2026;16:1721515. doi: 10.3389/fimmu.2025.1721515
 49. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Ли́ла АМ, и др. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):546-553. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, et al. Global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):546-553 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-546-553
 50. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al.; APS ACTION. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):464-468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.009
 51. Barilaro G, Esteves A, Della Rocca C, Perez-Isidro A, Araujo O, Pires da Rosa G, et al. Predictive value of the adjusted Global Anti-Phospholipid Syndrome Score on clinical recurrence in APS patients: A longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1576-1585. doi: 10.1093/rheumatology/keac485
 52. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus*. 2015;24(9):927-934. doi: 10.1177/0961203315576858
 53. Gaspar P, Fernandes ASM, Abrantes AM, Parreira I, Silva I, Silva RC, et al. Predictors of damage accrual and its impact on health-related quality of life of thrombotic antiphospholipid syndrome: Independent validation of the damage index for antiphospholipid syndrome (DIAPS). *Lupus*. 2024;33(7):716-727. doi: 10.1177/09612033241246360
 54. Balbi GGM, Ahmadzadeh Y, Tektonidou MG, Pengo V, Sciascia S, Ugarte A, et al.; for AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository (APS ACTION). Damage measured by Damage Index for Antiphospholipid Syndrome (DIAPS) in antiphospholipid antibody-positive patients included in the APS ACTION registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):772-779. doi: 10.1093/rheumatology/kead292
 55. Shi Y, Zhao J, Jiang H, Huang C, Qi W, Song Y, et al. Thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome: Association with prognosis and clinical implications. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):256-263. doi: 10.1093/rheumatology/keac264
 56. Niznik S, Rapoport MJ, Avnery O, Kidon M, Shavit R, Ellis MH, et al. Heart valve disease in primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(5):1397-1402. doi: 10.1093/rheumatology/kead399
 57. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(1):482. doi: 10.1007/s11926-014-0482-z
 58. Franchini M, Focosi D, Pezzo MP, Mannucci PM. Catastrophic thrombosis: A narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2025;51(3):312-321. doi: 10.1055/s-0044-1788790
 59. Salter BM, Crowther MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A CAPS-tivating hematologic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):214-221. doi: 10.1182/hematology.2024000544
 60. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Lessons from the “CAPS Registry”. *Med Clin (Bare)*. 2024;163(Suppl 1):S31-S35. doi: 10.1016/j.medcli.2024.02.011
 61. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):4-14 (In Russ.]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
 62. Hanna R, Gibney R, Boysen-Osborn M. Thrombotic microangiopathies. *Emerg Med Clin North Am*. 2025;43(3):407-420. doi: 10.1016/j.emc.2025.03.008
 63. Han G, Song S, Wan S, Wang M, Zhou D, Ji X, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis in patients with or without a thrombophilia background: A systematic review involved 602 cases. *Int J Vasc Med*. 2025;2025:9338124. doi: 10.1155/ijvm/9338124
 64. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal disease and systemic sclerosis: An update on scleroderma renal crisis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(3):378-391. doi: 10.1007/s12016-022-08945-x
 65. Aterini L, Gallo M, Vadalà B, Aterini S. Thrombotic microangiopathy and multiple organ failure in scleroderma renal crisis: A case report. *Cureus*. 2023;15(8):e44322. doi: 10.7759/cureus.44322
 66. Giannubilo SR, Marziani D, Tossetta G, Ciavattini A. HELLP syndrome and differential diagnosis with other thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4):352. doi: 10.3390/diagnostics14040352
 67. Yang L, Guo R, Liu H, Chen B, Li C, Liu R, et al. Mechanism of antiphospholipid antibody-mediated thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2025;16:1527554. doi: 10.3389/fimmu.2025.1527554
 68. Ducker CB, Preece MV, Pericleous C, Laffan M, Arachchillage DJ. Revisiting antiphospholipid syndrome: A thrombo-inflammatory disorder beyond clotting. *Blood Rev*. 2026;101364. doi: 10.1016/j.blre.2026.101364

69. Zhu QN, Qi XB, Ren SW, Li YY, Yan ZW, Sun Y, et al. Novel advances on pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, and treatment of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2025;16:1639065. doi: 10.3389/fimmu.2025.1639065
70. Richter P, Badescu MC, Rezus C, Ouatu A, Dima N, Popescu D, et al. Antiphospholipid antibodies as key players in systemic lupus erythematosus: The relationship with cytokines and immune dysregulation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11281. doi: 10.3390/ijms252011281
71. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668
72. Hou M, Wu J, Li J, Zhang M, Yin H, Chen J, et al. Immunothrombosis: A bibliometric analysis from 2003 to 2023. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(37):e39566. doi: 10.1097/MD.00000000000039566
73. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610
74. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(5):513-530 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-513-530>
75. Butt A, Sharda A, Lee AI, Knight JS. Analytical review: Neutrophil extracellular traps and antiphospholipid syndrome. *Transfus Med Rev.* 2026;40(1):150909. doi: 10.1016/j.tmr.2025.150909
76. Yalavarthi S, NaveenKumar SK, Knight JS. Neutrophils and monocytes in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Immunol.* 2026;100:102768. doi: 10.1016/j.coi.2026.102768
77. Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, Kudriaeva A, Belogurov A Jr, Lila A, et al. Markers of NETosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210
78. Stoimenou M, Tzoros G, Skendros P, Chrysanthopoulou A. Methods for the assessment of NET formation: From neutrophil biology to translational research. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15823. doi: 10.3390/ijms232415823
79. Foret T, Dufrost V, Salomon du Mont L, Costa P, Lakomy C, Lagrange J, et al. A new pro-thrombotic mechanism of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid syndrome: Impact on activated protein C resistance. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2993-2998. doi: 10.1093/rheumatology/keab853. PMID: 34791113.
80. Mazetto BM, Hounkpe BW, da Silva Saraiva S, Vieira-Damiani G, Dos Santos APR, Jacinto BC, Vaz CO, Mesquita GTV, Annichino-Bizzacchi JM, De Paula EV, Orsi FA. Association between neutrophil extracellular traps (NETs) and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2022;214:132-137. doi: 10.1016/j.thromres.2022.05.001
81. Liu H, Li C, Shi H, Guo Y, Tang Y, Chen C, et al. Soluble LILRA3 is aberrantly expressed in antiphospholipid syndrome (APS) and is a potential marker of thrombotic APS. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(12):4962-4974. doi: 10.1093/rheumatology/keac192
82. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):2130-2135. doi: 10.1002/art.41460
83. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al.; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking. 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.* 2023;75(8):1407-1414. doi: 10.1002/art.42489
84. Pisetsky DS. Antibodies to neutrophil extracellular traps: Novel markers for the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1331-1333. doi: 10.1002/art.42548
85. Müller L, Gebicka P, Handtke S, Schönborn L, Thiele T. Advances in our understanding of anti-PF4 related immunothrombosis. *Front Immunol.* 2026;16:1724207. doi: 10.3389/fimmu.2025.1724207
86. Greinacher A, Warkentin TE. Thrombotic anti-PF4 immune disorders: HIT, VITT, and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):1-10. doi: 10.1182/hematology.2023000503
87. Villani F, Capozzi A, Ucci FM, Truglia S, De Michele M, Mancuso S, et al. Antigenic assessment for the β 2-glycoprotein I/Platelet factor 4 complex in thrombotic patients with antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2026;16:1674181. doi: 10.3389/fimmu.2025.1674181
88. Field CO, Sarkar A, Bdeir K, Kim H, Yadav SK, Oberg J, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) is a platelet factor 4 (PF4)-centric immunothrombotic disorder. *bioRxiv.* 2025:2025.11.07.687095. doi: 10.1101/2025.11.07.687095
89. Tagara S, Valsami S, Gavriilaki E, Kyriakou E, Grouzi E, Evangelidis P, et al. Activated complement system's impact in antiphospholipid syndrome thrombosis: From pathophysiology to treatment. *J Clin Med.* 2025;14(18):6672. doi: 10.3390/jcm14186672
90. Dragon Durey MA, Hamidi H, Darnige L. Complement in antiphospholipid syndrome, time to target? *Curr Opin Immunol.* 2025;96:102628. doi: 10.1016/j.coi.2025.102628
91. Насонов ЕЛ, Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
92. Cecchi I, Radin M, Barinotti A, Foddai SG, Menegatti E, Roccatello D, et al. Type I interferon pathway activation across the antiphospholipid syndrome spectrum: Associations with disease subsets and systemic antiphospholipid syndrome presentation. *Front Immunol.* 2024;15:1351446. doi: 10.3389/fimmu.2024.1351446
93. Nikolopoulos D, Loukogiannaki C, Sentsis G, Garantziotis P, Manoloukou T, Kapsala N, et al. Disentangling the riddle of systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome: Blood transcriptome analysis reveals a less-pronounced IFN-signature and distinct molecular profiles in venous versus arterial events. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(9):1132-1143. doi: 10.1136/ard-2024-225664
94. Lambert M, Brodovitch A, Mège JL, Bertin D, Bardin N. Biological markers of high risk of thrombotic recurrence in patients with antiphospholipid syndrome: A literature review. *Autoimmun Rev.* 2024;23(6):103585. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103585
95. Liu T, Han J, Zhang R, Tang Z, Yi G, Gong W, et al. Characteristics of purified anti- β 2GPI IgG N-glycosylation associate with thrombotic, obstetric and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(3):1243-1254. doi: 10.1093/rheumatology/keab416
96. Green D. Pathophysiology of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2022;122(7):1085-1095. doi: 10.1055/a-1701-2809
97. Venturelli V, Maranini B, Tohidi-Esfahani I, Isenberg DA, Cohen H, Eftymiou M. Can complement activation be the missing link in antiphospholipid syndrome? *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(12):3243-3254. doi: 10.1093/rheumatology/keae178
98. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020;135(4):239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863
99. Ranjan N, Cole MA, Gerber GF, Crowther MA, Braunstein EM, Flores-Guerrero D, et al. Genetic and epigenetic dysregulation of CR1 is associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(12):2034-2048. doi: 10.1016/j.ard.2025.07.016

100. Laht B, Timilsina S, Gershwin ME, Uibo R. B cell tolerance and obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2025;68(1):55. doi: 10.1007/s12016-025-09064-z
101. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(5):303-315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0
102. Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clin Exp Immunol.* 2021;203(2):160-173. doi: 10.1111/cei.13542
103. de Gruijter NM, Jebson B, Rosser EC. Cytokine production by human B cells: Role in health and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(3):253-262. doi: 10.1093/cei/uxac090
104. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
105. Hendriks RW, Corneth OBJ. B cell signaling and activation in autoimmunity. *Cells.* 2023;12(3):499. doi: 10.3390/cells12030499
106. Simonin L, Pasquier E, Leroyer C, Cornec D, Lemerle J, Bendaoud B, et al. Lymphocyte disturbances in primary antiphospholipid syndrome and application to venous thromboembolism follow-up. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(1):14-27. doi: 10.1007/s12016-016-8568-1
107. Alvarez-Rodriguez L, Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Alén J, López-Hoyos M, Martínez-Taboada V. Peripheral B-cell subset distribution in primary antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):589. doi: 10.3390/ijms19020589
108. van der Kroef M, van den Hoogen LL, Mertens JS, Blokland SLM, Haskett S, Devaprasad A, et al. Cytometry by time of flight identifies distinct signatures in patients with systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögrens syndrome. *Eur J Immunol.* 2020;50(1):119-129. doi: 10.1002/eji.201948129
109. Hisada R, Kato M, Sugawara E, Kanda M, Fujieda Y, Oku K, et al. Circulating plasmablasts contribute to antiphospholipid antibody production, associated with type I interferon upregulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(7):1134-1143. doi: 10.1111/jth.14427
110. Long Y, Li W, Feng J, Ma Y, Sun Y, Xu L, et al. Follicular helper and follicular regulatory T cell subset imbalance is associated with higher activated B cells and abnormal autoantibody production in primary anti-phospholipid syndrome patients. *Clin Exp Immunol.* 2021;206(2):141-152. doi: 10.1111/cei.13647
111. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2002;109(6):797-804. doi: 10.1172/JCI12337
112. Soyfoo M, Sarrand J. Plasmablasts as translational biomarkers in autoimmune diseases: From cellular dynamics to clinical decision-making. *Curr Issues Mol Biol.* 2026;48(1):77. doi: 10.3390/cimb48010077
113. Sarrand J, Soyfoo M. B-cells and plasmablasts as architects of autoimmune disease: From molecular footprints to precision therapeutics. *Cells.* 2026;(15):119. doi: 10.3390/cells15020119
114. Soyfoo M, Sarrand J. Plasmablast storms: Microbial drivers of acute and chronic autoimmune flares. *Microorganisms.* 2026;14(1):152. doi: 10.3390/microorganisms14010152
115. van Dooren HJ, Atisha-Fregoso Y, Dorjée AL, Huizinga TWJ, Mackay M, Aranow C, et al. Interferon signatures fuel B cell hyperactivity and plasmablast expansion in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2025;154:103438. doi: 10.1016/j.jaut.2025.103438
116. Liao C, Chen Y, Ye C, Lin S, Bai L, Zhang Z, et al. The BAFF/APRIL system at the crossroads of B cell memory and autoimmune relapse: Implication into the therapeutic strategies. *Autoimmun Rev.* 2026;25(5):104042. doi: 10.1016/j.autrev.2026.104042
117. van den Hoogen LL, Palla G, Bekker CPJ, Fritsch-Stork RDE, Radstake TRDJ, van Rooij JAG. Increased B-cell activating factor (BAFF)/B-lymphocyte stimulator (BLyS) in primary antiphospholipid syndrome is associated with higher adjusted global antiphospholipid syndrome scores. *RMD Open.* 2018;4(2):e000693. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000693
118. Lopez-Pedraza C, Pérez-Sánchez C, Tektonidou MG. Towards precision medicine in antiphospholipid syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(8):e576-e589. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00094-3
119. Kortright-Maldonado K, Reyes-Torres BE, Cabrera-Lopez LS, Rodríguez-Henríquez P, Tenorio-Aguirre EK, Martínez-Sánchez FD. Navigating antiphospholipid syndrome: From personalized therapies to cutting-edge research. *Rheumatol Adv Pract.* 2025;9(1):rkaf005. doi: 10.1093/rap/rkaf005
120. Gutierrez-Rosas LE, Martínez-Sánchez FD. Artificial intelligence in antiphospholipid syndrome: Toward individualized risk prediction. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025;9(7):103213. doi: 10.1016/j.rpth.2025.103213
121. Sciascia S, Barilaro G, Radin M, Cervera R, Roccatello D. Is it time for treat-to-target in antiphospholipid syndrome? *Autoimmun Rev.* 2025;24(1):103690. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103690
122. Насонов Е.Л. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив.* 2025;97(5):401-411. [Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii arkhiv.* 2025;97(5):401-411 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2025.05.203213
123. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol.* 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
124. Parepalli A, Sarode R, Kumar S, Nelakuditi M, Kumar MJ. Antiphospholipid syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review of pathogenesis, clinical features, and management strategies. *Cureus.* 2024;16(8):e66555. doi: 10.7759/cureus.66555
125. Ambati A, Knight JS, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: A 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(3):149-160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000932
126. Meroni PL, Capobianco E, Tedesco F. Can we cure antiphospholipid syndrome? *Curr Opin Immunol.* 2025;96:102610. doi: 10.1016/j.coi.2025.102610
127. Raschi E, Borghi MO, Tedesco F, Meroni PL. Antiphospholipid syndrome pathogenesis in 2023: An update of new mechanisms or just a reconsideration of the old ones? *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):S14-S113. doi: 10.1093/rheumatology/kead603
128. Tang Z, Shi H, Chen C, Teng J, Dai J, Ouyang X, et al. Activation of platelet mTORC2/Akt pathway by anti-β2GPI antibody promotes thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(10):1818-1832. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318978
129. Tektonidou MG, Verrou KM, Gakiopoulou H, Manoloukos M, Lembessis P, Hatzis P, et al. Kidney whole-transcriptome profiling in primary antiphospholipid syndrome reveals complement, interferons and NETs-related gene expression. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(11):3184-3190. doi: 10.1093/rheumatology/keae397
130. Alarabi A, Hubben A, Barnard J, Knight JS, McCrae KR. Transcriptome analysis suggests a central role for complement and C5aR1 in neutrophil activation in APS. *Thromb Res.* 2023;230:94-97. doi: 10.1016/j.thromres.2023.08.014
131. de Oliveira Vaz C, Cardoso Jacintho B, de Mello Santos G, de Oliveira JD, Moraes Mazetto B, Vieira Geraldo M, et al. Identification of common MicroRNAs expression signatures in antiphospholipid syndrome and thromboembolic disease: A scoping review. *Lupus.* 2024;33(13):1455-1465. doi: 10.1177/09612033241286601
132. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(2):239-249. doi: 10.1016/j.berh.2016.07.004

133. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A clinical review. *J Nephropathol.* 2014;3(1):9-17. doi: 10.12860/jnp.2014.03
134. Chen D. Heparin against inflammation: Targeting evolution and clinical impacts. *Ann Pharm Fr.* 2026;84(3):339-345. doi: 10.1016/j.pharma.2025.11.008
135. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: Meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(1):16-30. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.008
136. Решетняк ТМ, Нурбаева КС. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):708-715. [Reshetnyak TM, Nurbaeva KS. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):708-715 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-708-715
137. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1264-1270. doi: 10.1093/rheumatology/key082
138. Buttgerit F, Tam LS. Glucocorticoid treatment in patients with inflammatory rheumatic diseases: Current practice and open questions. *Lancet Rheumatol.* 2026;8(5):e389-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(26)00072-X
139. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – Evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The ninth special issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043
140. Mina-Osorio P, Tran MH, Habib AA. Therapeutic plasma exchange versus FeRn inhibition in autoimmune disease. *Transfus Med Rev.* 2024;38(1):150767. doi: 10.1016/j.tmr.2023.150767
141. Rony RMIK, Shokrani A, Malhi NK, Hussey D, Mooney R, Chen ZB, et al. Therapeutic plasma exchange: Current and emerging applications to mitigate cellular signaling in disease. *Biomolecules.* 2025;15(7):1000. doi: 10.3390/biom15071000
142. Bereanu AS, Pisaltu T, Bereanu R, Vintila B, Codru I, Chicea L, et al. Therapeutic plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): A rare case report and literature review. *In Vivo.* 2023;37(4):1914-1919. doi: 10.21873/invivo.13286
143. Aguirre-Valencia D, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, Macía-Mejía MC, Nieto-Aristizábal I, Barrera T, et al. Therapeutic plasma exchange as management of complicated systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Autoimmune Dis.* 2019;2019:5350960. doi: 10.1155/2019/5350960
144. Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauer AM, Olopade OI, Ellman MH, et al. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: Beta(2)-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apher.* 1999;14(4):171-176. doi: 10.1002/(sici)1098-1101(1999)14:4<171::aid-jca3>3.0.co;2-5
145. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Бекетова ТВ, Сукмарова ЗН, Старкова АС. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии: новые данные и проект клинических рекомендаций. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(6):559-575 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Beketova TV, Sukmarova ZN, Starkova AS. Intravenous immunoglobulin in rheumatology: New data and draft clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(6):559-575 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-559-575
146. Danieli MG, Antonelli E, Gammeri L, Longhi E, Cozzi MF, Palmeri D, et al. Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmun Rev.* 2025;24(1):103710. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103710
147. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol.* 2007;34(2):346-352.
148. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):218-227. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269
149. Erkan D. Expert perspective: Management of microvascular and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1780-1790. doi: 10.1002/art.41891
150. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2026;85(1):75-90. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007
151. Arachchillage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an immunomodulatory and antithrombotic treatment in antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1331. doi: 10.3390/ijms24021331
152. Hsieh MS, Liu HW, Guo FY, Song DP, Li MY, Chao TY, et al. S-hydroxychloroquine prevents the antiphospholipid thrombogenic complexes for antiphospholipid syndrome treatment. *Biomed Pharmacother.* 2025;186:117968. doi: 10.1016/j.biopha.2025.117968
153. Du B, Li L, Li J, Liu Y, Wang P. Hydroxychloroquine's diverse targets: A new frontier in precision medicine. *Front Immunol.* 2025;16:1655573. doi: 10.3389/fimmu.2025.1655573
154. Huo R, Wei C, Yang Y, Lin J, Huang X. Hydroxychloroquine: A double-edged sword (Review). *Mol Med Rep.* 2025;31(4):102. doi: 10.3892/mmr.2025.13467
155. Gelber SE, Brent E, Redecha P, Perino G, Tomlinson S, Davison RL, et al. Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngeneic model of placental insufficiency. *J Immunol.* 2015;195(3):1129-1138. doi: 10.4049/jimmunol.1402220
156. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. Hydroxychloroquine suppresses interferon-inducible genes and B cell activating factor in patients with incomplete and new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2021;48:847-851.
157. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev.* 2020;19(4):102491. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102491
158. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
159. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
160. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 2019;61:92-99. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.004
161. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal NJ. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *FASEB J.* 2024;38(5):e23536. doi: 10.1096/fj.202302259RR
162. van den Hoogen LL, Bisoendial RJ. B-cells and BAFF in primary antiphospholipid syndrome, targets for therapy? *J Clin Med.* 2022;12(1):18. doi: 10.3390/jcm12010018
163. Stanescu C, Andronesi AG, Jurcut C, Gherghiceanu M, Vornicu A, Burcea FA, et al. Successful treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome using rituximab: Case report and review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9):912. doi: 10.3390/medicina57090912
164. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):464-471. doi: 10.1002/art.37759

165. You Y, Shi C, Zhou Z, Wang F, Sun Y, Teng J, et al. Rituximab in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A pilot study from a single centre in China. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):820-822. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219303
166. Tur C, Eckstein M, Velden J, Rauber S, Bergmann C, Auth J, et al. CD19-CAR T-cell therapy induces deep tissue depletion of B cells. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(1):106-114. doi: 10.1136/ard-2024-226142
167. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1503-1511. doi: 10.1111/ajt.12220
168. Robinson JI, Md Yusof MY, Davies V, Wild D, Morgan M, Taylor JC, et al.; MATURA Consortia; MASTERPLANS Consortia. Comprehensive genetic and functional analyses of Fc gamma receptors influence on response to rituximab therapy for autoimmunity. *EBioMedicine.* 2022;86:104343. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104343
169. Dieudonné Y, Guffroy A, Poindron V, Sprauel PS, Martin T, Korganow AS, et al. B cells in primary antiphospholipid syndrome: Review and remaining challenges. *Autoimmun Rev.* 2021;20(5):102798. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102798
170. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Bazzan M, Roccatello D. Long-term effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):741-744. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.04.001
171. Agmon-Levin N, Berman M, Harel L, Lidar M, Drori T, Hajyahia S, et al. Rituximab for refractory manifestations of the antiphospholipid syndrome: A multicentre Israeli experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1049-1055. doi: 10.55563/clinexprheumatol/cc5taf
172. Connor A, Murphy G, Cronin S. Antiphospholipid syndrome-associated crescendo stroke events treated with rituximab (P4.351). *Neurology.* 2016;86(S16):4351. doi: 10.1212/wnl.86.16_supplement.p4.351
173. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
174. Wijnsma KL, Ter Heine R, Moes DJAR, Langemeijer S, Schols SEM, Volokhina EB, et al. Pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of eculizumab, and possibilities for an individualized approach to eculizumab. *Clin Pharmacokinetics.* 2019;58(7):859-874. doi: 10.1007/s40262-019-00742-8
175. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, et al.; on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2022;21(4):103055. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103055
176. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2719-2723. doi: 10.1002/art.34440
177. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med.* 2019;19(3):281-288. doi: 10.1007/s10238-019-00565-8
178. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
179. Carrara C, Mataj B, Gastoldi S, Ruggenenti P, Sciascia S, Roccatello D. Case report: Timing of eculizumab treatment in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2024;15:1460317. doi: 10.3389/fimmu.2024.1460317
180. Skoczynska M, Crowther MA, Chowaniec M, Ponikowska M, Chaturvedi S, Legault K. Thrombotic microangiopathy in the course of catastrophic antiphospholipid syndrome successfully treated with eculizumab: Case report and systematic review of the literature. *Lupus.* 2020;29(6):631-639. doi: 10.1177/0961203320917460
181. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
182. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
183. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Vökl S, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease — A case series with follow-up. *N Engl J Med.* 2024;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917
184. Schmelz JL, Navsaria L, Goswamy R, Chuang HH, Miranda RN, Lee HJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy's role in antiphospholipid syndrome: A case report. *Br J Haematol.* 2020;188(3):e5-e8. doi: 10.1111/bjh.16266
185. Korte IK, Kharboulitli S, Vökl S, Heberling L, Scholz JK, Pfeiffer H, et al. CD19 CAR-T therapy induces remission in refractory autoimmune hemolytic anemia with ITP and antiphospholipid syndrome. *Med.* 2026;7(5):101075. doi: 10.1016/j.medj.2026.101075
186. Friedberg E, Wohlfarth P, Schiefer AI, Skrabs C, Pickl WF, Worel N, et al. Disappearance of antiphospholipid antibodies after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy of B-cell lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2025;23(1):262-266. doi: 10.1016/j.jth.2024.09.024
187. Liu X, Zhu W, Su N, Ma Y, Wang F, Xu J, et al. Case report: Remission of a patient with complex combination of autoimmune diseases by anti-CD19 CAR-T cell therapy. *Front Immunol.* 2025;16:1645304. doi: 10.3389/fimmu.2025.1645304
188. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(4):232-240. doi: 10.1038/nrneph.2016.20
189. Holzer MT, Ruffer N, Huber TB, Kötter I, Ostendorf L, Krusche M. Daratumumab for autoimmune diseases: A systematic review. *RMD Open.* 2023;9(4):e003604. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003604
190. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, Lalueza A, Paz-Artal E, Lumberras C, et al. Case report: Resetting the humoral immune response by targeting plasma cells with daratumumab in anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:667515. doi: 10.3389/fimmu.2021.667515
191. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLYS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
192. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
193. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303

194. Kahn P, Ramanujam M, Bethunaickan R, Huang W, Tao H, Madaio MP, et al. Prevention of murine antiphospholipid syndrome by BAFF blockade. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2824-2834. doi: 10.1002/art.23764
195. Yazici A, Yazirli B, Erkan D. Belimumab in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2017;26(10):1123-1124. doi: 10.1177/0961203316682102
196. Klemm P, Müller-Ladner U, Tarner IH, Lange U, Hudowenz O. Belimumab reduces antiphospholipid antibodies in primary triple-positive antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102594. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102594
197. Dong J, Zhao L, Pan L, Wang H, Wang L. Belimumab therapy for refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus patients with anti-phospholipid antibodies. *Scand J Rheumatol.* 2024;53(1):59-62. doi: 10.1080/03009742.2023.2247881
198. Yoshizuka R, Hasegawa H, Kamiya M, Umezawa N, Yasuda S. Refractory antiphospholipid antibody syndrome-induced thrombocytopenia successfully treated with belimumab. *Lupus.* 2022;31(5):624-627. doi: 10.1177/09612033221089138
199. Wu Q, Zhao MX, Huang XS, Lin CS, Xu Q. The use of belimumab on patients with both systemic lupus erythematosus and immune thrombocytopenia: A retrospective cohort study. *Lupus.* 2024;33(6):608-614. doi: 10.1177/09612033241241576
200. Yuan X, Li T, Liu Y, Wang M, Zuo X, Jiang Y, et al. Efficacy and safety of belimumab versus rituximab for refractory immune thrombocytopenia in patients with connective tissue disease. *Lupus Sci Med.* 2025;12(1):e001501. doi: 10.1136/lupus-2025-001501
201. Chatzidionysiou K, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Effect of belimumab treatment on antiphospholipid antibody levels: Post-hoc analysis based on two randomised placebo-controlled trials in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):304-307. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216367
202. Huo R, Wei C, Yang Y, Meng D, Yang Y, Huang X. mTOR signaling pathway in antiphospholipid syndrome: Pathogenesis and potential therapeutic targets. *Drug Des Devel Ther.* 2026;20:591631. doi: 10.2147/DDDT.S591631
203. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(4):303-312. doi: 10.1056/NEJMoa1312890
204. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun.* 2019;10(1):1916. doi: 10.1038/s41467-019-09801-x
205. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
206. Kaiser R, Gold C, Stark K. Recent advances in immunothrombosis and thromboinflammation. *Thromb Haemost.* 2025;125(12):1181-1194. doi: 10.1055/a-2523-1821
207. Almskog LM, Ågren A. Thromboinflammation vs. immunothrombosis: Strategies for overcoming anticoagulant resistance in COVID-19 and other hyperinflammatory diseases. Is ROTEM helpful or not? *Front Immunol.* 2025;16:1599639. doi: 10.3389/fimmu.2025.1599639
208. Gavras C, Sovaia S, Girdan L, Purcarea A. Genetic determinants of arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol.* 2026;17:1761613. doi: 10.3389/fimmu.2026.1761613
209. Jaycox JR, Dai Y, Ring AM. Decoding the autoantibody reactivity. *Science.* 2024;383(6684):705-707. doi: 10.1126/science.abn1034
210. Biersteker R, Larsen OF, Wuhrer M, Huizinga TWJ, Toes REM, Hafkenschied L. Variable domain glycosylation as a marker and modulator of immune responses: Insights into autoimmunity and B-cell malignancies. *Semin Immunol.* 2025;78:101946. doi: 10.1016/j.smim.2025.101946
211. López-Pedreira C, Cerdó T, Jury EC, Muñoz-Barrera L, Escudero-Contreras A, Aguirre MA, et al. New advances in genomics and epigenetics in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(S1):SI14-SI23. doi: 10.1093/rheumatology/kead575
212. van Mourik DJM, Salet DM, Middeldorp S, Nieuwdorp M, van Mens TE. The role of the intestinal microbiome in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2022;13:954764. doi: 10.3389/fimmu.2022.954764
213. Robinson WH, Younis S, Love ZZ, Steinman L, Lanz TV. Epstein – Barr virus as a potentiator of autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(11):729-740. doi: 10.1038/s41584-024-01167-9
214. Younis S, Moutusy SI, Rasouli S, Jahanbani S, Pandit M, Wu X, et al. Epstein – Barr virus reprograms autoreactive B cells as antigen-presenting cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2025;17(824):eady0210. doi: 10.1126/scitranslmed.ady0210
215. Sevim E, Erton ZB, Erkan D. Understanding antiphospholipid syndrome clinical phenotypes with the guidance of antiphospholipid antibody-related pathogenic mechanisms. *Curr Opin Immunol.* 2026;100:102770. doi: 10.1016/j.coi.2026.102770
216. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2022;12:788830. doi: 10.3389/fimmu.2021.788830
217. Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА, Зинкина-Орихан АВ, Котов СВ, Линькова ЮН, и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20(BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10-2):87-95. [Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, Zinkina-Orikhan AV, Kotov SV, Linkova YN, et al. Results of a phase I clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(10-2):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911910287
218. Аняньева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зонова ЕВ, Елисеева ЛВ, и др. Эффективность и безопасность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: результаты 48 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(2):158-167. [Ananyeva LP, Starovoytova MN, Gaydukova IZ, Lukina GV, Zonova EV, Eliseeva LV, et al. The efficacy and safety of divozilimab in patient with systemic sclerosis: 48-week results of the randomized double-blind placebo-controlled phase III clinical study LIBERIUS. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(2):158-167 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-158-167
219. Mog B, Shaw E, Hwang M, Pearlman A, DiNapoli S, Paul S, et al. Chimeric autoantigen-T cell receptor (CATCR)-T cell therapies to selectively target autoreactive B cells. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/chimeric-autoantigen-t-cell-receptor-catcr-t-cell-therapies-to-selectively-target-autoreactive-b-cells>. (Accessed: 16th February 2026)
220. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol.* 2024;217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031
221. Perico L, Casiraghi F, Sónego F, Todeschini M, Corna D, Cerullo D, Bi-specific autoantigen-T cell engagers as targeted immunotherapy for autoreactive B cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2024;15:1335998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335998
222. Wu D, Li J, Xu D, Merrill JT, van Vollenhoven RF, Liu Y, et al. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: Results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(4):475-487. doi: 10.1136/ard-2023-224854
223. Cuker A, Hanny Al-Samkari H, Barcellini W, Cooper N, Ghani-W, et al. Ianalumab, a novel anti-B-cell activating factor

- (BAFF) receptor (BAFF-R) monoclonal antibody (mAb) in development for immune thrombocytopenia (ITP) and warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA), has demonstrated a favorable safety profile in Sjögren's syndrome (SjS), systemic lupus erythematosus (SLE) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2023;142 (Suppl 1):5427.
224. Nilforoushzadeh MA, Heidari N, Heidari A, Ghane Y, Lotfi Z, Jaffary F, et al. The role of BAFF and BAFF-R inhibitors in the treatment of immune thrombocytopenia; a focused review. *Int Immunopharmacol*. 2024;131:111827. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111827
 225. Cuker A, Stauch T, Cooper N, Al-Samkari H, Michel M, Ghani W, et al.; VAYHIT2 Investigators. Ianalumab plus eltrombopag in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2026;394(15): 1503-1513. doi: 10.1056/NEJMoa2515168
 226. Agmon-Levin N, Ignatenko S, Gordienko A, Cortés-Hernández J, Narongroeknawin P, Romanowska-Próchnicka K, et al. B cell depletion and BAFF receptor blockade with ianalumab (VAY736) for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: A phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial with subsequent open-label treatment. *Ann Rheum Dis*. 2026;85(3):476-488. doi: 10.1016/j.ard.2025.11.015
 227. Yelnik CM, Miranda S, Mékinian A, Lazaro E, Quéminéur T, Provot F, et al. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. *Blood*. 2020;136(21):2473-2477. doi: 10.1182/blood.2020007499
 228. van Leeuwen JR, Quartuccio L, Draibe JB, Gunnarson I, Sprangers B, Teng YKO. Evaluating avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis: Design, development and positioning of therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2025;19:23-37. doi: 10.2147/DDDT.S341842
 229. Yalavarthi S, NaveenKumar SK, Knight JS. Neutrophils and monocytes in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Immunol*. 2026;100:102768. doi: 10.1016/j.coi.2026.102768
 230. Hubben A, Bazeley P, Swaidani SMD, Alarabi A, Kulkarni PP, Shin YJ, et al. Cytokine profiling in antiphospholipid syndrome demonstrates persistent immune dysregulation and a procoagulant phenotype. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):5400.
 231. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Александрова ЕН, Новиков АА, Мач ЕС, Новикова ДС, и др. Маркеры воспаления у больных с антифосфолипидным синдромом с сердечно-сосудистой патологией. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(5):37-43. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Aleksandrova EN, Novikov AA, Mach ES, Novikova DS, et al. Markers of inflammation in patients with antiphospholipid syndrome and cardiovascular pathology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):37-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-729
 232. Nasonov E, Samsonov M. The role of interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
 233. Kaneko K, Ozawa N, Murashima A. Obstetric anti-phospholipid syndrome: From pathogenesis to treatment. *Immunol Med*. 2022;45(2):79-93. doi: 10.1080/25785826.2021.1969116
 234. An R, Wang X, Xiong L, Yang Y, Li P. A case series on TNF- α inhibitors for APS-induced high-risk pregnancies. *J Clin Transl Sci*. 2025;9(1):e186. doi: 10.1017/cts.2025.10097
 235. IMPACT Study: IMProve Pregnancy in APS With Certolizumab Therapy 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03152058?term=IMPACT&cond=APS&draw=2&rank=1> (Accessed: 16th February 2026).
 236. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
 237. Rashedi S, Leyva H, Siddiqui SA, Bukhari S, Pfeferman MB, Watson NW, et al. Antiphospholipid antibodies and cardiovascular thrombosis. *Nat Rev Cardiol*. 2026 Mar 10. doi: 10.1038/s41569-026-01269-9.
 238. Naseem M, Ramesh J, Mahmood A, Kothari K, Memon FZ, Frishman WH, et al. Antiphospholipid syndrome and cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2026 Apr 17. doi: 10.1097/CRD.0000000000001275
 239. Bernardi M, Spadafora L, Andaloro S, Piscitelli A, Fornaci G, Intonti C, et al. Management of cardiovascular complications in antiphospholipid syndrome: A narrative review with a focus on older adults. *J Clin Med*. 2024;13(11):3064. doi: 10.3390/jcm13113064
 240. Shui X, Cao Y, He Y, Zeng S, Ye N, Ma M. Factors associated with venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2026;258:109572. doi: 10.1016/j.thromres.2025.109572
 241. Papazoglou N, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Atherosclerotic plaque progression and incident cardiovascular events in a 10-year prospective study of patients with systemic lupus erythematosus: The impact of persistent cardiovascular risk factor target attainment and sustained DORIS remission. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(6):716-726. doi: 10.1002/art.43097
 242. Zuo Y, Navaz S, Liang W, Li C, Ayers CR, Rysenga CE, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies and association with incident cardiovascular events. *JAMA Netw Open*. 2023;6(4):e236530. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.6530
 243. Rodrigues CE, Vendramini MB, Bueno C, Bonfá E, de Carvalho JF. Adipocytokines in primary antiphospholipid syndrome: Potential markers of low-grade inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):871-878.
 244. Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445-464. [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an "ancient" medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):445-464 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464
 245. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025;151(13):e771-e862. doi: 10.1161/CIR.0000000000001309
 246. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in arthritis: Current insights and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2025;21(11):671-683. doi: 10.1038/s41584-025-01302-0
 247. Насонов ЕЛ, Паневин ТС, Трошина ЕА. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):135-144. [Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):135-144 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-135-144
 248. Bilgin E, Venerito V, Bogdanos DP. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in rheumatology: A review of current evidence and future directions. *Autoimmun Rev*. 2025;24(9):103864. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103864
 249. Karacabeyli D, Lacaille D. Cardioprotective mechanisms and effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2026;65(4):keag147. doi: 10.1093/rheumatology/keag147
 250. Luo T, Zhang L, Tu K, Li G, Su H, Gong G, et al. SGLT2 inhibitors in autoimmune diseases: Emerging therapeutic potential and clinical challenges. *Front Immunol*. 2025;16:1589341. doi: 10.3389/fimmu.2025.1589341
 251. Ullah A, Shen B. Immunomodulatory effects of anti-diabetic therapies: Cytokine and chemokine modulation by metformin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and glucagon-like

- peptide-1 receptor agonists (2013–2025). *Eur J Med Chem.* 2025;299:118065. doi: 10.1016/j.ejmech.2025.118065
252. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, Lohana D, Kumar P, Nandula SA, et al. Glucagon-like peptide-1: A multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol.* 2023;14:1148209. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148209
253. Lee SA, Riella LV. Narrative review of immunomodulatory and anti-inflammatory effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Unveiling novel therapeutic frontiers. *Kidney Int Rep.* 2024;9(6):1601–1613. doi: 10.1016/j.ekir.2024.02.1435
254. Mashayekhi M, Safa BI, Gonzalez MSC, Kim SF, Echouffo-Tcheugui JB. Systemic and organ-specific anti-inflammatory effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Trends Endocrinol Metab.* 2024;35(5):425–438. doi: 10.1016/j.tem.2024.02.003
255. Hogan AE, Davis C, Jenkins BJ, Jones N, O'Shea D. Repurposing metabolic drugs as anti-inflammatory agents. *Trends Endocrinol Metab.* 2026;37(4):313–327. doi: 10.1016/j.tem.2025.07.003
256. Hong B, Lee H, Jung K, Rhee SY, Yon DK, Shin JY. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of autoimmune rheumatic diseases: Population based cohort study. *BMJ.* 2025;391:e085196. doi: 10.1136/bmj-2025-085196
257. Karacabeyli D, Lacaille D, Lu N, Xie H, Aviña-Zubieta JA. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and risk of autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2026;78(3):654–664. doi: 10.1002/art.70044
258. Yen FS, Wang SI, Hsu CC, Hwu CM, Wei JC. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and nephritis among patients with systemic lupus erythematosus. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2416578. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.16578
259. Ma KS, Lo JE, Kyttaris VC, Tsokos GC, Costenbader KH. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the primary prevention of cardiovascular, renal events, and safety outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and comorbid type 2 diabetes: A population-based target trial emulation. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(4):414–422. doi: 10.1002/art.43037
260. Jorge A, Patel AV, Zhou B, Zhang L, Choi H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and the risk of adverse cardiac and kidney outcomes among patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2026;78(3):665–671. doi: 10.1002/art.43403
261. Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбозные осложнения. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(4):456–462. [Satybaldyeva MA. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):456–462 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462
262. Wang Q, Anthony DD. Glucagon-like peptide-1 receptor analog use is associated with reduced thromboembolic events compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in rheumatoid arthritis patients: A global retrospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2025;44(11):4479–4485. doi: 10.1007/s10067-025-07709-0
263. Cahill KN, Amin T, Boutaud O, Printz R, Newcomb DC, Foer D, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates thromboxane-induced human platelet activation. *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(7):713–715. doi: 10.1016/j.jacbts.2022.04.004

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Николаева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>