



Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management

Jason S Knight,¹ D Ware Branch,² Thomas L Ortel³

Антифосфолипидный синдром: достижения в диагностике, патогенезе и лечении

Перевод В. С. Гороховского



Антифосфолипидный синдром: достижения в диагностике, патогенезе и лечении

Jason S Knight, D Ware Branch, Thomas L Ortel

Аннотация

Антифосфолипидный синдром (АФС) - это тромбо-воспалительное заболевание, вызванное циркулирующими аутоантителами, которые распознают фосфолипиды клеточной поверхности и фосфолипидсвязывающие белки. Результатом является повышенный риск тромботических осложнений, осложнений при беременности и различных других аутоиммунных и воспалительных осложнений. Хотя антифосфолипидный синдром был впервые выявлен у пациентов с волчанкой, самостоятельное проявление антифосфолипидного синдрома, по крайней мере, столь же распространено. В целом, этот диагноз, по-видимому, ставится по крайней мере одному из 2000 человек. Исследования патогенеза антифосфолипидного синдрома долгое время были сосредоточены на логичных кандидатах, таких как факторы свертывания крови, эндотелиальные клетки и тромбоциты. Недавняя работа пролила свет на дополнительные потенциальные терапевтические мишени в рамках врожденной иммунной системы, включая систему комплемента и внеклеточные нейтрофильные ловушки. Антагонисты витамина К остаются основой лечения большинства пациентов с тромботическим антифосфолипидным синдромом и, судя по современным данным, превосходят более целенаправленные прямые пероральные антикоагулянты. Потенциальная роль иммуномодулирующих методов лечения в лечении антифосфолипидного синдрома привлекает все большее внимание. Что касается многих системных аутоиммунных заболеваний, наиболее важным направлением в будущем является более точное выявление драйверов гетерогенности заболевания в целях разработки персонализированных и упреждающих методов лечения пациентов.



Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) - это тромбо-воспалительное заболевание, которое осложняет до трети случаев системной красной волчанки, приводя со временем к еще большему повреждению органов.^{1,2,3,4} Первичный антифосфолипидный синдром также может возникать при отсутствии других системных аутоиммунных нарушений. Антифосфолипидный синдром стимулируется циркулирующими антифосфолипидными антителами, которые вызывают тромбоз сосудов и акушерские осложнения.⁵ Антифосфолипидные антитела воздействуют на фосфолипиды и фосфолипидсвязывающие белки на поверхности клеток, активируя эндотелий, тромбоциты и лейкоциты, тем самым склоняя циркулирующую внутрисосудистую среду к тромбозу *in situ*, а также способствуя развитию других аутоиммунных и воспалительных осложнений.^{6,7} Помимо наличия в анамнезе по крайней мере одного тромботического или акушерского заболевания, самые последние критерии классификации антифосфолипидного синдрома (2006 г., **таблица 1**) указывают на постоянное наличие антикардиолипидных антител или антител к бета-2 гликопротеину I (β_2 GPI).⁵ Кроме того, волчаночный антикоагулянтный тест — группа функциональных анализов, которые выявляют антифосфолипидные антитела на основе парадоксального увеличения фосфолипидзависимого времени свертывания крови — также является частью критериев классификации. В этом обзоре предпринята попытка рассмотреть текущую ситуацию с диагностикой, патогенезом и лечением антифосфолипидного синдрома с особым акцентом на обновлениях за последние пять лет. Целевая аудитория - люди, заинтересованные в получении дополнительной информации о клиническом лечении и исследованиях пациентов с антифосфолипидным синдромом

Эпидемиология

Предполагаемая популяционная распространенность антифосфолипидного синдрома составляет от 40 до 50 случаев на 100 000, с ежегодной частотой от 1 до 2 на 100 000.^{8,9} Антифосфолипидный синдром обычно диагностируется у относительно молодых людей, и только у 12,7% пациентов диагноз ставится



после 50 лет в одном исследовании на 1000 пациентов.¹⁰ Эпидемиология антифосфолипидного синдрома остается недостаточно изученной, и необходимы популяционные исследования пациентов разного возраста и этнического происхождения. Распространенность в популяции стойко положительных антифосфолипидных антител среди здоровых людей еще предстоит точно определить. Хотя антифосфолипидный синдром у детей считается редким, его, вероятно, недостаточно диагностируют по целому ряду причин, в том числе из-за того, что беременность (и связанные с ней заболевания) будут реже встречаться в этой группе.¹¹ В одном реестре, куда вошел 121 ребенок сообщалось, что средний возраст начала антифосфолипидного синдрома составил 10,7 лет.¹² Нетромботические проявления антифосфолипидного синдрома, такие как тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия, могут быть более распространены в педиатрической популяции.¹³

Источники и критерии выбора

В поиске PubMed использовались термины “антифосфолипидный синдром”, “антифосфолипидные антитела”, “антикардиолипин“, ”волчаночный антикоагулянт“ и "бета-2 гликопротеин I". Были рассмотрены все англоязычные исследования, опубликованные в период с 1 января 2017 года по 15 июня 2022 года. Соответствующие публикации вне указанных сроков были отобраны на основе обзора библиографии статей. Приоритетность исследований для обсуждения определялась на основе их уровня доказательности (например, предпочтительны рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализы), стремления к механистическому пониманию с использованием строго определенных реагентов и времени их публикации (предпочтительны более поздние исследования).



Таблица 1. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома

Клинические критерии*	Сосудистый тромбоз	1 и более клинический эпизод артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов
	Акушерская патология	а) более одной необъяснимой смерти морфологически нормального плода при сроке беременности ≥ 10 недель б) более одного преждевременного родоразрешения морфологически нормального плода при сроке беременности менее 34 недель. из-за: i) Тяжелая преэклампсия или эклампсия, определенная в соответствии со стандартным определением. ii) Выявленные признаки плацентарной недостаточности с) ≥ 3 необъяснимых последовательных выкидышей на сроке < 10 недель беременности с исключением материнских и отцовских факторов (анатомические, гормональные или хромосомные аномалии).
Лабораторные критерии	Наличие антифосфолипидных антител в ≥ 2 случаях с интервалом ≥ 12 недель, идентифицированных как один или несколько из следующих: а) волчаночный антикоагулянт, определяемый как: i) Продление результатов теста на фосфолипид-зависимую свертываемость крови (например, АЧТВ или тест с разведенным ядом гадюки Рассела); ii) Доказательства ингибирующего эффекта в плазме пациента (например, смешивание с нормальной плазмой не корректирует длительное время свертывания крови, как и следовало ожидать при простом дефиците фактора); и iii) Доказательства того, что ингибирующую активность можно подавить добавлением избытка фосфолипидов. б) Титр антикардиолипиновых антител изоформ IgG или IgM от умеренного до высокого, определяемый как от >40 (умеренный) до >80 (высокий) или выше 99-го центиля, определяется лабораторией, проводящей тест в) титр изоформ IgG или IgM антител против $\beta 2GPI$ от умеренного до высокого, определяемый как более 99-го центиля, определяется лабораторией, проводящей тест	

*достаточно 1 критерия



Клинические проявления

Тромботические проявления антифосфолипидного синдрома

Глубокие вены нижних конечностей и церебральные артерии являются наиболее частыми участками венозного и артериального тромбоза при АФС.^{14,15} Тромбы также могут образовываться в нетипичных для общей популяции местах, включая артерии, снабжающие внутренности кишечника и дуральные венозные синусы головного мозга.^{14,15} Пациенты с антифосфолипидным синдромом также подвержены риску микрососудистого тромбоза кожи, глаз, сердца, легких, почек и других органов.

Метаанализ показал, что положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт (отношение шансов > 10) несет больший риск тромбоза, чем антитела к антикардиолипину.¹⁶ Хорошо охарактеризованная когорта пациентов с тройным положительным антифосфолипидным синдромом (т.е. Положительный результат на антитела к антикардиолипину, а β ₂GPI и волчаночный антикоагулянтный тест) показала высокий риск, связанный с этим профилем, включая 44,2% (95% доверительный интервал от 38,6 до 49,8) распространенности тромбоза к 10 годам¹⁷; этот риск был более чем в два раза выше (отношение рисков 2,4, 95% доверительный интервал от 1,3 до 4,1) в подгруппе пациентов, не принимающих антикоагулянты. В другом исследовании рецидив артериального тромбоза наблюдался у более 90% пациентов с начальным артериальным тромботическим осложнением и у 76% пациентов с начальным венозным тромботическим осложнением наблюдался рецидив венозного тромбоза.¹⁸ Объясняется ли эта кажущаяся склонность к определенным сосудистым руслам высокой специфичностью аутоантител, не выявленной текущими клиническими испытаниями, или другими факторами, присущими каждому человеку, - это область, заслуживающая дальнейшего изучения.

Акушерские проявления антифосфолипидного синдрома

Метаанализ публикаций за период до 2009 года при рассмотрении вопроса о смерти плода на сроке ≥ 10 недель беременности показал, что наличие волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител было в значительной степени связано с гибелью плода, но было обнаружено



“недостаточных доказательств для установления существенной связи между антителами к [аβ₂GPI] и заболеваемостью при беременности”.¹⁹ В двух более недавних систематических обзорах и метаанализах также было обнаружено отсутствие доказательств, связывающих аβ₂ GPI со смертью плода,^{20,21} тогда как они обнаружили, что положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт был тесно связан с гибелью плода.²⁰ Исследуя связь с другой точки зрения, многоцентровое популяционное исследование "случай-контроль", в котором сравнивались 582 мертворождения с 1547 живорождениями, выявило положительные тесты на антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела или аβ₂GPI) в 9,6% (56/582) случаев смерти плода на сроке ≥ 20 недель беременности, и, следовательно, в три-пять раз увеличило шансы мертворождения.²² У пациентов с известным антифосфолипидным синдромом вероятность гибели плода остается более высокой даже при лечении гепарином и низкими дозами аспирина; в двух проспективных обсервационных исследованиях пациентов с антифосфолипидным синдромом частота гибели плода составила 10-12%, несмотря на использование стандартных методов лечения.^{23,24}

Преждевременные роды при тяжелой преэклампсии или плацентарной недостаточности (т.е. СЗРП), вероятно, являются наиболее специфичным акушерским критерием антифосфолипидного синдрома. Метаанализ исследований "случай-контроль", проведенный в 2011 году, показал, что наличие волчаночного антикоагулянта и антикардиолипиновых антител было достоверно связано с преэклампсией, с отношением шансов 2,34 (95% доверительный интервал 1,18 - 4,64) и 1,52 (95% доверительный интервал 1,05 - 2,20) соответственно,¹⁹; для аβ₂GPI было доступно меньше данных, хотя потенциальная связь с преэклампсией была исключена. отмечено на основании двух когортных исследований.¹⁹ В том же мета-анализе положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт был связан с задержкой роста плода с отношением шансов 4,65 (95% доверительный интервал от 1,29 до 16,71).¹⁹ Метаанализ, проведенный в 2022 году, выявил задержку роста плода, связанную с антителами к антикардиолипину (отношение шансов 2,25, 95% доверительный интервал 1,55 - 2,94) и аβ₂GPI (отношение шансов 1,31, 95% доверительный интервал 1,12 - 1,49), но не с



положительным результатом теста на волчаночный антикоагулянт.²⁵ Одноцентровое проспективное исследование преэклампсии с тяжелыми проявлениями или плацентарной недостаточностью у последовательно проходивших общее акушерство пациенток, родоразрешенных по медицинским показаниям до 36 недель беременности, показало, что в 11,5% случаев были обнаружены антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела или $\alpha\beta_2$ GPI) по сравнению с 1,4% соответствующих контрольных групп.²⁶ Проспективные обсервационные исследования показали, что у 9-10% беременных женщин с антифосфолипидным синдромом развивается преэклампсия с тяжелыми проявлениями, несмотря на стандартное лечение.^{23,24}

Повторный выкидыш на ранних сроках беременности (менее 10 недель) - это акушерское осложнение, при котором чаще всего ставится диагноз антифосфолипидного синдрома, но роль антифосфолипидных антител в котором определена наименее четко. Ограничения литературы включают отсутствие различий между потерями до и после 10 недель беременности, неполную оценку других причин невынашивания беременности, включение минимально положительных антифосфолипидных антител и отсутствие подтверждающего тестирования на аутоантитела. В обзоре исследований за 2011 год сделан вывод, что средняя частота волчаночных антикоагулянтов, антикардиолипиновых антител и $\alpha\beta_2$ GPI у таких пациентов составляла 0%, 2% и 4% соответственно.²⁷ Последующий метаанализ исследований, опубликованных до 2014 года, показал, что частота положительных результатов теста на волчаночный антикоагулянт и антител к антикардиолипину у пациенток с повторным выкидышем на ранних сроках варьировала в широких пределах от 1,8% до 36,5% и от 2% до 88,1% соответственно.²⁸ Недавнее одноцентровое ретроспективное когортное исследование и систематический анализ показали, что распространенность антифосфолипидных антител у пациенток с повторным выкидышем на ранних сроках аналогична распространенности среди населения в целом.²⁹ Необходимы хорошо спланированные исследования для более



точного определения связи между антифосфолипидными антителами и ранним выкидышем.³⁰

Вставка 1

Предварительные критерии классификации катастрофического антифосфолипидного синдрома (Asherson et al.)³¹

1. Доказательства поражения трех или более органов, систем и / или тканей*
2. Развитие проявлений одновременно или менее чем за неделю
3. Гистопатологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов по крайней мере в одном органе или ткани†
4. Лабораторное подтверждение наличия антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт и / или антикардиолипиновые антитела)‡

Определенный катастрофический антифосфолипидный синдром

- Все четыре критерия

Вероятный катастрофический антифосфолипидный синдром

- Все четыре критерия, за исключением поражения только двух органов, систем и / или тканей
- Все четыре критерия, за исключением отсутствия лабораторного подтверждения с интервалом не менее шести недель из-за ранней смерти пациента, который никогда не сдавал анализы на антифосфолипидные антитела до катастрофического антифосфолипидного синдрома
- 1, 2 и 4
- 1, 3 и 4 и развитие третьего случая более чем за неделю, но менее чем за месяц, несмотря на антикоагулянтную терапию
- * Обычно это клинические признаки окклюзии сосудов, подтвержденные 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 / 24 часа).
- † Для гистопатологического подтверждения должны присутствовать существенные признаки тромбоза, хотя иногда васкулит может сосуществовать с окклюзией мелких сосудов.
- ‡ Если у пациента ранее не был диагностирован антифосфолипидный синдром, лабораторное подтверждение требует, чтобы наличие антифосфолипидных антител было обнаружено в двух или более случаях с интервалом не менее шести недель (не обязательно во время события), в соответствии с предлагаемыми предварительными критериями для классификации определенного антифосфолипидного синдрома.

Катастрофический антифосфолипидный синдром

Катастрофический антифосфолипидный синдром характеризуется быстрым возникновением тромбоза в нескольких сосудистых руслах, приводящего к полиорганной недостаточности и высокому риску смертности.^{31,32} К счастью, это осложнение развивается только у небольшой подгруппы



пациентов с антифосфолипидным синдромом. Катастрофический антифосфолипидный синдром является системным тромбо-воспалительным состоянием, и его следует отличать от других системных тромботических нарушений, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром и гепарин-индуцированная тромбоцитопения.³³ Обычно может быть идентифицирован пусковой фактор, такой как инфекция, новообразование, хирургическое вмешательство или отмена антикоагулянтов, хотя они и не являются универсальными.³⁴ Мутации в генах, регулирующих комплемент, также были отмечены как потенциальный фактор риска.³⁵ Обычно поражаются центральная нервная система, кожа и почки, также могут быть поражены сердце, легкие, печень и желудочно-кишечный тракт. Критерии классификации катастрофического антифосфолипидного синдрома приведены во вставке 1.

Другие проявления антифосфолипидного синдрома

Антифосфолипидный синдром связан с различными аутоиммунными и воспалительными проявлениями (**рис. 1**). Эти признаки иногда называют “некритериальными” проявлениями, поскольку они не были признаны достаточно специфичными для включения в классификационные критерии 2006 года, несмотря на регулярную оценку в клинической практике. Распространенные некритериальные признаки включают тромбоцитопению и сетчатое ливедо.³⁶ Менее распространенные проявления, такие как повреждение сердечного клапана, диффузное альвеолярное кровоизлияние и нефропатия, связанная с антифосфолипидными антителами, также связаны с органотрожающими состояниями.³⁶ С точки зрения пациента, на физическое и эмоциональное качество жизни негативно влияет долгосрочное обязательство принимать лекарства, такие как антагонисты витамина К, а также бремя некритериальных проявлений, таких как усталость, боль и преждевременная когнитивная дисфункция. Действительно, в одном исследовании с участием 270 человек, живущих с антифосфолипидным синдромом (с волчанкой или без нее), на основании анкетирования по



«Краткой форме-36»¹ были выявлены боль и усталость, недостаточная информированность медицинских работников / общественности и непредсказуемость приема лекарств в качестве основных факторов, снижающих качество жизни.³⁷ Кроме того, недавние исследования показали связь между накоплением ущерба (измеряемого индексом ущерба для антифосфолипидного синдрома)^{38,39} и качеством жизни.^{40,41} В настоящее время предпринимаются международные усилия по обновлению критериев классификации антифосфолипидного синдрома, которые, вероятно, позволят лучше отразить весь спектр заболеваний, связанных с антифосфолипидным синдромом.⁴²

Вставка 2

Нарушения свертывания крови и фибринолиза, которые могут способствовать развитию антифосфолипидного синдрома

Коагуляция

- Антитела против β_2 GPI (в комплексе с β_2 GPI) разрушают аннексин А5, “антикоагулянтный щит”, который нейтрализует прокоагулянтные фосфолипиды на поверхности клеток⁸⁹
- Антитела против белка С (и потенциально других мишеней) способствуют приобретенной “резистентности к активированному белку С”, при которой белок С неэффективно инактивирует факторы свертывания крови Va и VIIa^{90,91}
- Антитела, связанные с антифосфолипидным синдромом, ограничивают взаимодействие между антитромбином и гепаранопентасахаридами, которые обеспечивают полную активацию антитромбина⁹²
- Аутоантитела нацелены на факторы II,⁹³ фактор IX,⁹⁴ и фактор X,⁹⁵ предотвращая их негативную регуляцию антитромбином

Фибринолиз

- Аутоантитела нарушают функцию фибринолитических медиаторов, таких как аннексин А2, тканевой активатор плазминогена (tPA) и сам плазмин⁹⁶
- Антитела к β_2 GPI ингибируют фибринолиз, нарушая способность β_2 GPI усиливать расщепление и активацию плазминогена под действием tPA⁹⁷

Усиление регуляции антифибринолитических факторов, таких как ингибитор активатора плазминогена-1, посредством неизвестных механизмов⁹⁸

Клинико - лабораторная идентификация антифосфолипидных антител

В дополнение к наличию в анамнезе по крайней мере одного клинического случая критерии классификации антифосфолипидного синдрома (**таблица 1**) требуют стабильного присутствия одного или нескольких из следующих

¹ Краткая форма (36) Обследование состояния здоровья - это опрос о состоянии здоровья пациентов, состоящий из 36 пунктов. [В. Г.]



аутоантител: антикардиолипиновых антител, а β ₂GPI или волчаночного антикоагулянта. Три теста должны проводиться одновременно и повторяться по крайней мере один раз с минимальным интервалом в 12 недель,⁵ хотя в некоторых ситуациях клинические решения не требуют ждать второго раунда тестирования. Антитела с низкой положительной активностью, скорее всего, исчезнут в течение 12 недель.

Антикардиолипиновые антитела

Критериям классификации антифосфолипидного синдрома соответствуют антикардиолипиновые антитела в титре от умеренного до высокого IgG или IgM-изотипа, хотя клиническая значимость IgM-антител обсуждается.^{43,44} Анализы на антикардиолипиновые антитела являются твердофазными и оптимизированы для распознавания антител к а β ₂GPI, поскольку фосфолипидсвязывающий белок β ₂GPI, присутствующий в сыворотке крови пациента или разбавителе образца, обеспечивает мост между антителом и кардиолипином^{45,46,47}; действительно, руководство рекомендует, чтобы лаборатории проводили тесты на β ₂GPI-зависимые антикардиолипиновые антитела для повышения специфичности результата.⁴⁸ Результаты обычно выражаются в единицах IgG и IgM фосфолипидов, но следует проявлять осторожность, присваивая определяющий статус определенному числу, учитывая несовершенную корреляцию между значениями, полученными в анализах, предоставляемых разными производителями.⁴⁹ На практике врач может столкнуться с показателями, превышающими пороговые значения производителя, но менее умеренно положительными (≥ 40 единиц с помощью иммуноферментного анализа (ELISA)); клиническое значение этих низких положительных результатов неясно.



Другие манифестации иногда связанные с АФС

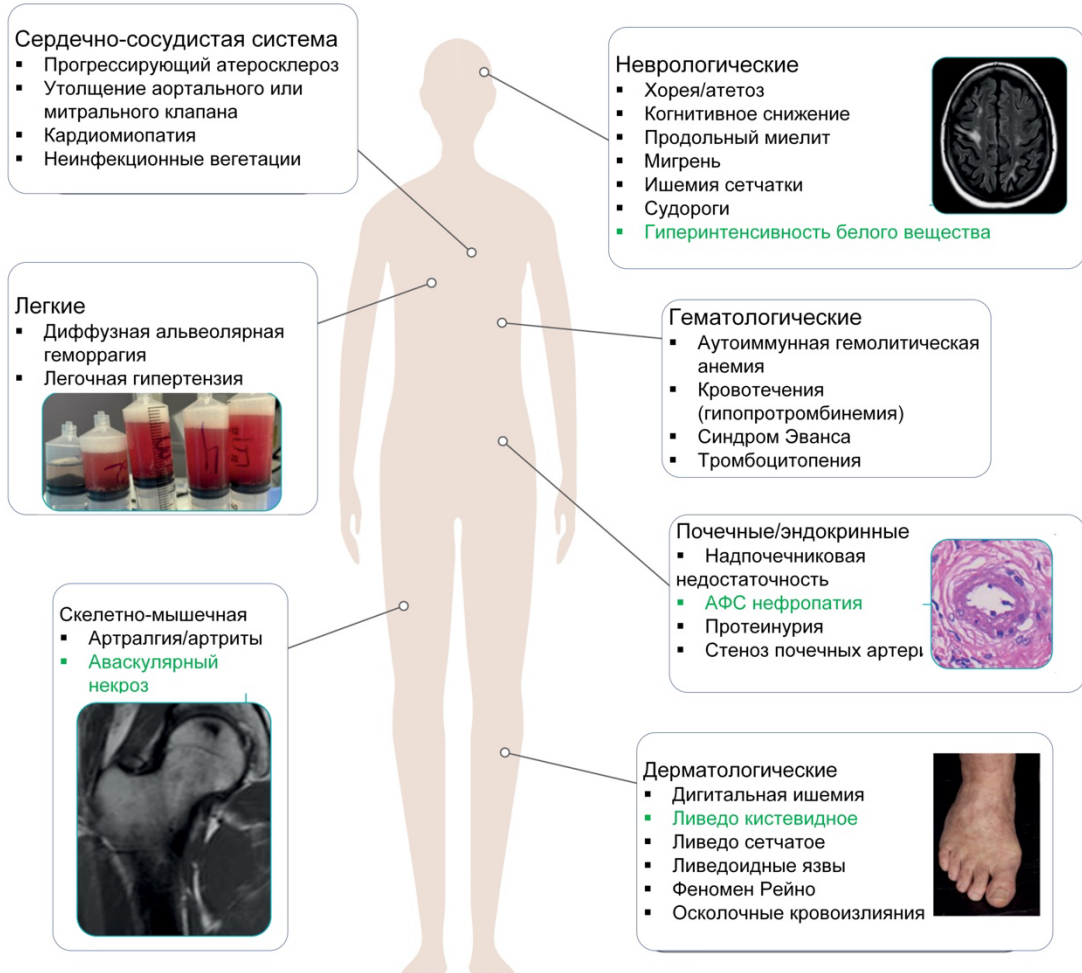


Рисунок 1 Другие клинические проявления, иногда связанные с антифосфолипидным синдромом. Клинические изображения, демонстрирующие (по часовой стрелке сверху справа) гиперинтенсивность белого вещества, утолщенную стенку сосуда при АФС-нефропатии, ливедоидные изменения кожи, аваскулярный некроз бедра и кровь из бронхоальвеолярного лаважа у пациента с диффузным альвеолярным кровоизлиянием

Антитела к β_2 GPI

$\alpha\beta_2$ GPI изотипов IgG и IgM, присутствующие в титре от умеренного до высокого и обнаруживаемые с помощью твердофазных анализов, используются для диагностики и классификации антифосфолипидного синдрома. Опять же, антитела IgG имеют большее клиническое значение, чем IgM.^{43,44} Единицы измерения обычно определяются производителем, а критерии классификации антифосфолипидного синдрома рекомендуют рассматривать положительные антитела только с 99-м центилем или выше.⁵ Хотя можно привести убедительные точные доказательства важности



$\text{a}\beta_2\text{GPI}$ в патогенезе антифосфолипидного синдрома,^{50,51,52} следует отметить, что недавний систематический обзор выявил мало перспективных данных, подтверждающих дополнительную диагностическую ценность исследования, кроме тестирования на антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт.²¹ Чтобы расширить такие анализы, в клинически значимые тесты для выявления антикардиолипиновых антител также обычно включают определение $\text{a}\beta_2\text{GPI}$, как обсуждалось в предыдущем разделе. Кроме того, по крайней мере, некоторые $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ обладают волчаночной антикоагулянтной активностью.^{53,54,55}

Антитела IgA к кардиолипину и $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ также могут быть обнаружены при антифосфолипидном синдроме, обычно в сочетании с другими изотипами. Хотя одно ретроспективное исследование показало, что изолированный IgA $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ является независимым фактором риска тромбоза, а также продемонстрировало потенциальную патогенность в доклинической модели.⁵⁶ В настоящее время нет рекомендаций, поддерживающих тестирование на IgA антикардиолипиновые антитела или $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ при диагностике антифосфолипидного синдрома.

Волчаночный антикоагулянт

Хотя связь между положительным результатом теста на волчаночный антикоагулянт и тромботическими осложнениями была оценена с 1960-х годов,⁵⁷ анализ не был формализован до начала 1990-х годов.^{58,59} Концептуально, тест на волчаночный антикоагулянт должен обладать тремя характеристиками: (а) длительностью фосфолипидзависимого теста на свертываемость крови, (б) доказательством ингибирующего эффекта в плазме крови пациента и (в) доказательством того, что ингибирующий эффект может быть ослаблен избытком фосфолипидов (**таблица 1**). Образцы для тестирования на волчаночные антикоагулянты в идеале берутся у пациентов, не получающих антикоагулянтного лечения.^{60,61} Антагонисты витамина К были связаны как с ложноположительными, так и с ложноотрицательными результатами, и для успешной интерпретации результатов требуется опытный лабораторный персонал.⁶⁰ Более проблематичными являются прямые пероральные антикоагулянты, такие как



ривароксабан, которые вызывают ложноположительные результаты даже при низких концентрациях.⁶⁰ Хотя были разработаны абсорбенты, которые могут устранить влияние прямых пероральных антикоагулянтов,⁶² такие средства не получили широкого распространения. Новые стратегии тестирования волчаночных антикоагулянтов, такие как использование тайпанового времени, могут в конечном итоге помочь решить проблемы, связанные с сопутствующим применением антикоагулянтов.⁶³ Тестирование на волчаночный антикоагулянт также следует с осторожностью интерпретировать в острых клинических условиях, поскольку повышенные уровни реагентов острой фазы могут повлиять на результаты теста.⁶⁰

Антифосфолипидный профиль

Стойко положительный тест на волчаночный антикоагулянт является единственным наиболее мощным предиктором риска тромбообразования,^{16,64} а также патологии при беременности.⁶⁵ Пациентки с “тройным положительным результатом” по всем трем стандартным тестам подвергаются наибольшему риску развития тромботических и акушерских осложнений.^{66,67,68} Как будет более подробно рассмотрено ниже, у пациенток с тройным положительным результатом также, по-видимому, больше шансов на развитие тромботических осложнений при лечении прямыми пероральными антикоагулянтами (по сравнению с антагонистами витамина К)

Вставка 3

Механизмы (и возможные подходы к блокированию) высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) при антифосфолипидном синдроме

Механизмы ЧИСТОГО высвобождения при антифосфолипидном синдроме

- Вызывается антителами против β_2 -GPI¹⁵¹
- Требуется передача сигналов TLR4 и последующая генерация активных форм кислорода NADPH -оксидазой¹⁵¹
- Адгезия , опосредованная Mac-1 , также необходима для эффективного высвобождения NET¹⁵²

Стратегии , которые уменьшают опосредованное антифосфолипидным синдромом высвобождение NET и тромбоз у мышей

- Истощение нейтрофилов¹⁵³
- Введение дезоксирибонуклеазы¹⁵³
- Ингибирование PSGL-1¹¹¹
- Активация поверхностных аденозиновых рецепторов нейтрофилов^{154,155}
- Применение ингибиторов фосфодиэстеразы¹⁵⁶



Возможные механизмы	Релевантные исследования	Потенциальное влияние на тромбообразование и воспаление		
β 2GPI	a β 2GPI; aCL; LA; [a β 2GPI DI]	b2ГП кластеризация активирует рецепторы нативного иммунитета и комплимент, приводя к ...	Прокоагулянтной активности тромбоцитов и ЭЦ	Экспрессии ТФ и цитокинов моноцитами NETозису
Протромбин	LA; [aPS/PT]	Активация тромбоцитов в присутствии протромбина и кальция	Активация ЭЦ?	Усиление протромбиназной активности
LBPA/EPCR	aCL?	Продукция интерферона дендритными клетками типа I	Активация моноцитов, включая кодирование ТФ	
Протеин С, другие факторы свертывания и противосвертывания	APC - резистентность; активность протеина С	Протеин С	\blacktriangle FVa \blacktriangle FVIIIa	Дефект регуляции антитромбином Увеличение PAI 1? Нарушение фибринолиза?
Нуклеосомы, NET	ANA? Anti-chromatin? [anti-NET ELISA]	Защита NET от действия нуклеаз	Формирование иммунных комплектов и активация комплемента	
Чрезмерная активация комплемента	Генетическое тестирование [модифицированный Nam-тест]	Варианты, которые изменяют регуляцию комплемента	Другие антител-специфичные или пациент-специфичные факторы	Повышение риска → КАФС
Другие факторы риска	Регулярный скрининг и образование	Факторы риска ЦВЗ - гипертония, гиперлипидемия, курение и т.д.	Факторы риска венозных тромбозов - гормоны, опухоли, операция и т.д.	
Потенциальное влияние на акушерскую патологию				
β 2GPI (Другие ферятные, но недостаточно изученные факторы)	a β 2GPI; aCL; LA (лучший предиктор риска)	Дисфункция трофобласта: ●апоптоз ●миграция	C5a-опосредованное рекрутирование комплемента Продукция TNF-alfa	Нарушение Аннексина А5 - "щита" плаценты

Рисунок 2 Некоторые потенциальные механизмы антифосфолипидного синдрома. В столбцах указаны потенциальные механизмы, соответствующие лабораторные исследования и влияние при тромбозе, воспалении или акушерской патологии. ЭЦ = эндотелиальные клетки; IFN=интерферон; LBPA/EPCR = лизобисфосфатидная кислота/эндотелиальный рецептор Протеина С; NETs = внеклеточные нейтрофильные ловушки; PAI = ингибитор активатора плазминогена; PS/PT = фосфатидилсерин/протромбин; TF = тканевой фактор; TNF = фактор некроза опухоли

Новые методы анализа.

Хотя стратификация риска в некоторой степени зависит от профиля антифосфолипидных антител у конкретного человека, доказано, что сами эти профили не позволяют проводить стратегические или упреждающие терапевтические вмешательства. Новые классы аутоантител, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом, включают антитела против β 2-домена GPI I,⁶⁹ антифосфатидилсериновых / протромбиновых



антител (анти-PS/PT),⁷⁰ антилизобисфосфатидных антител к эндотелиальным рецепторам Протеина С (анти-LBPA/ЕРСR),⁷¹ комплекс анти- β_2 GPI/ HLA класса II антитела,⁷² и антитела к нейтрофильным внеклеточным ловушкам (NET).⁷³ Ни одно из этих антител в настоящее время не играет определенной роли в клинике и необходимы дополнительные исследования.⁷⁴ Открытый вопрос заключается в том, удастся ли в конечном итоге решить проблему гетерогенности заболевания путем всестороннего определения циркулирующего аутоантигена каждого человека. Альтернативно, одни и те же антитела могут вызывать различные проявления заболевания, основанные на генетическом, эпигенетическом и метаболическом ландшафте различных циркулирующих и резидентных в тканях клеток.

Сроки тестирования на антифосфолипидные антитела в связи с тромботическими осложнениями и беременностью

По практическим соображениям первоначальное тестирование обычно проводится вскоре после клинического события, за которым следует подтверждающее тестирование по крайней мере через 12 недель.⁵ Однако следует обсудить некоторые нюансы. Во время острой тромбоэмболии содержание реагентов острой фазы, таких как С-реактивный белок, фактор VIII и фибриноген, может быть заметно повышено, что изменяет результаты теста на свертываемость крови (либо увеличивает, либо уменьшает время) и делает особенно важным повторение тестирования на волчаночный антикоагулянт, как только состояние пациента стабилизируется. Кроме того, давно известно, что острые события вызывают появление транзиторных антикардиолипидных антител,⁷⁵ особенно низкого титра. Из-за сообщений о том, что уровни антифосфолипидных антител могут колебаться во время беременности, либо снижаясь, либо повышаясь,⁷⁶⁷⁷⁷⁸ современные рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу рекомендуют с осторожностью интерпретировать результаты определения антифосфолипидных антител, полученные во время беременности.⁶⁰ Результаты проспективного обсервационного исследования, которое включило 152 беременных пациенток с положительным результатом на антифосфолипидные антитела, зарегистрированных в конце первого или



начале второго триместров, показали, что у 25% пациенток с положительным результатом на волчаночный антикоагулянт во втором или третьем триместрах он стал отрицательным.⁷⁹ Уровни антифосфолипидных антител IgG также были значительно ниже во втором и третьем триместрах, но среди пациенток с положительным результатом теста антител класса IgG к антикардиолипину и $\alpha\beta_2$ GPI результаты оставались положительными на протяжении всей беременности у 93% и 85% пациенток соответственно.⁷⁹ Руководства рекомендуют подтвердить или исключить положительный результат на антифосфолипидные антитела после послеродового периода.⁶⁰ Хотя оптимальные сроки проведения такого тестирования не установлены, одно исследование показало, что результаты теста на волчаночный антикоагулянт вернулись к исходному состоянию через три месяца после родов.⁷⁹

Патогенез антифосфолипидного синдрома

Имеются убедительные доказательства того, что антитела IgG, нацеленные на домен I β_2 GPI, вносят вклад в протромботическое состояние при антифосфолипидном синдроме.⁵⁰ Между тем, данные также подтверждают роль других изотипов $\alpha\beta_2$ GPI, антител, нацеленных на гетеротипические комплексы фосфолипидов и фосфолипидсвязывающие белки, и антител, нацеленных непосредственно на фосфолипиды.^{80,81} Учитывая, что большинство точных исследований не проводились, мы сосредоточились либо на поликлональных фракциях IgG, выделенных у пациентов с антифосфолипидным синдромом, либо на анти- β_2 GPI антитела класса IgG, и, к сожалению, не смогли построить детализированную модель того, как различные виды антифосфолипидных антител вступают в сговор, вызывая различные проявления антифосфолипидного синдрома. Некоторые потенциальные механизмы, лежащие в основе отдельных аутоантител, выделены на **рис. 2**.

Поскольку циркулирующие антифосфолипидные антитела обычно не поддаются воздействию иммуномодулирующего лечения,⁸² клетки, продуцирующие антитела при антифосфолипидном синдроме, вероятно, находятся среди долгоживущих плазматических клеток. Между тем,



имеющиеся данные свидетельствуют о том, что некоторые антифосфолипидные антитела претерпели обширное аффинное созревание из исходных последовательностей зародышевой линии,⁸³ указывая на роль хелперных Т-клеток в формировании репертуара антител к антифосфолипидному синдрому.⁸⁴ Наиболее определенный эпитоп В-клеток, имеющий отношение к антифосфолипидному синдрому, находится в домене I β_2 GPI,⁸⁵ в то время как наиболее определенный эпитоп Т-клеток находится в домене V того же белка.⁸⁶

Как было недавно рассмотрено,⁸⁷ в нескольких публикациях обнаружены генетические ассоциации с аллелями HLA класса II при антифосфолипидном синдроме (что снова подтверждает роль хелперных Т-клеток в патофизиологии); только два генетических локуса за пределами области HLA (STAT4 и C1D) достигли порога значимости на уровне всего генома. Необходимы более масштабные совместные исследования.

Тромботические осложнения

Было высказано предположение, что для запуска тромботического события при антифосфолипидном синдроме необходимы “двойной удар”.⁸⁸ Эта гипотеза утверждает, что антифосфолипидные антитела обеспечивают первое воздействие, создавая генерализованное прокоагулянтное состояние, которое сопровождается вторым воздействием (часто скрытым и потенциально является результатом субклинического повреждения сосудов, застоя или воспаления), которое вызывает тромбоз.

Неадекватная активация факторов гемостаза (каскада свертывания крови, эндотелия и тромбоцитов)

Нарушения в системах естественных антикоагулянтов были одними из первых сообщений о протромботических последствиях антифосфолипидных антител (вставка 2); однако, как и для многих последующих механизмов, значение, которое следует приписывать каждой концепции в конкретном сосудистом русле, остается в основном неизвестным. Недавний отчет показал, что дефицит β_2 GPI у мышей создает протромботическую среду, независимую от антифосфолипидных антител,⁹⁹ это наблюдение, которое потенциально может пролить новый свет на взаимодействие между избыточным количеством этого



белка плазмы и другими регуляторами свертываемости крови при антифосфолипидном синдроме.

In vitro антифосфолипидные антитела, по-видимому, активируют эндотелиальные клетки путем кооптации путей, обычно связанных с неаутоиммунными воспалительными стимулами.¹⁰⁰ Потенциальные поверхностные рецепторы для комплекса β_2 GPI и $\alpha\beta_2$ GPI включают рецептор аполипопротеина Е 2 (ApoER2),¹⁰¹ и комплекс аннексина А2 и TLR4.¹⁰² Вовлеченные пути после антифосфолипидных антител включают активацию p38 MAPK и NF- κ B и подавление гомеостатических факторов, таких как Крюпель-подобный фактор².^{103, 104, 105} Модуляция этих путей антифосфолипидными антителами приводит к снижению синтеза оксида азота и повышенной экспрессии тканевого фактора и молекул клеточной адгезии.^{106,107,108,109} Соответственно, мышей можно защитить от тромбоза, опосредованного антифосфолипидными антителами, путем нарушения функции различных селектинов, селектиновых лигандов и интегринов.^{110,111,112,113} В кровотоке у пациентов с антифосфолипидным синдромом могут быть обнаружены при повышенные уровне микрочастиц эндотелиального происхождения, что указывает на активацию эндотелия и его готовность к взаимодействию с тромбоцитами и лейкоцитами.^{114,115,116} Все вышеуказанные фенотипы либо были отнесены к $\alpha\beta_2$ GPI или были выявлены с помощью поликлональных фракций IgG, выделенных у пациентов с антифосфолипидным синдромом.

При исследовании in vitro нестимулированные тромбоциты сопротивляются связыванию белком β_2 GPI; однако, когда тромбоциты подвергаются воздействию либо напряжения сдвига, либо тромбина, β_2 GPI образует комплексы с ApoER2 и тромбоцитарным гликопротеином Ib, позволяя $\alpha\beta_2$ GPI запускать активацию тромбоцитов.^{117,118} Недавно было показано, что антипротромбиновые антитела, полученные у пациентов с антифосфолипидным синдромом, также активируют здоровые тромбоциты в

² **Крюпель-подобный фактор 4 (KLF4)** представляет собой транскрипционный фактор, экспрессируемый в различных тканях, включая эпителий кишечника и кожи. Он играет важную роль в дифференцировке и остановке клеточного цикла. В зависимости от целевого гена KLF4 может как активировать, так и подавлять транскрипцию. [В. Г.]



присутствии кальция и протромбина¹¹⁹; авторы предположили, что это может объяснить, почему опосредованное витамином К снижение уровня протромбина (в отличие от антикоагуляции фактором Ха, нацеленной на прямые пероральные антикоагулянты) может быть особенно эффективным при антифосфолипидном синдроме.¹¹⁹ На мышинной модели антифосфолипидного синдрома тромбоциты в избытке рекрутируются в поврежденный эндотелий, где они поддерживают образование фибрина в тромбе.¹²⁰ Хотя было дано лишь несколько прямых характеристик тромбоцитов пациентов с антифосфолипидным синдромом,^{121,122} также было показано, что циркулирующие агрегаты лейкоцитов в тромбоцитах присутствуют в повышенном количестве у пациентов с антифосфолипидным синдромом.¹²³

Иммунотромбоз (комплемент, моноциты и нейтрофилы)

После того, как ранние исследования показали роль комплемента на животных моделях потерей беременности, ассоциированных с антифосфолипидными антителами,¹²⁴ внимание устремилось на его потенциальную роль в тромбозе. На модели бедренной вены было показано, что противодействие любому из компонентов комплемента C3, C5 или C6 защищает от тромбоза.^{125,126,127,128} Блокирование либо C5, либо C6 является защитным фактором и на модели мезентериального тромбоза, опосредованного антифосфолипидными антителами.¹²⁹ Исследования у пациентов выявили доказательства тлеющей активации комплемента,¹³⁰ как по классическому, так и по альтернативному пути.^{131,132,133} Другой механизм активации комплемента при антифосфолипидном синдроме может потребовать связывания маннозосвязывающего лектина с β_2 GPI.¹³⁴ В известном недавнем исследовании использовался “модифицированный Нам-тест”³, чтобы показать активность комплемента в сыворотках при антифосфолипидном синдроме, измеряемую отложением C5b-9 и опосредованной комплементом

³ Модифицированный Нам тест оценивает влияние сыворотки пациента на клетки с дефицитом реагента GPI-AP



гибелью клеток³⁵; гиперактивность комплемента связана как с тройным положительным статусом, так и с рецидивирующим тромбозом.

In vitro $\alpha\beta_2$ GPI задействуют передачу сигналов TLR4 и запускают экспрессию моноцитами тканевого фактора и провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β ,^{135,136} посредством передачи сигналов, которая зависит от MAPK-p38 (митогенактивируемая протеинкиназа - Mitogen-activated protein kinase) и NF κ B.¹³⁷ Кофактор-независимые антифосфолипидные антитела, такие как анти-LBPA/EPICR, также способны активировать моноциты через эндосомальную NADPH-оксидазу.^{71,138,139} У пациентов с антифосфолипидным синдромом наблюдается повышенная продукция моноцитами тканевого фактора, а также VEGF (фактор роста эндотелия сосудов Vascular Endothelial Growth Factor) и его рецептора Flt-1.^{140,141,142} Транскриптомное профилирование выявило усиление регуляции провоспалительных генов, включая TLR8, CD14 и других, связанных с воспалением и окислительным стрессом.^{143,144,145} При антифосфолипидном синдроме обнаруживаются повышенные уровни микрочастиц, полученных из моноцитов,^{146,147} по сути представляющих собой тканевой фактор.¹¹⁵

Хотя много лет назад было показано, что $\alpha\beta_2$ GPI активирует нейтрофилы,¹⁴⁸ в последнее время интерес к этой концепции усилился из-за возникающих связей между нейтрофильными внеклеточными ловушками (NETs - neutrophil extracellular traps) и тромбозом. NETs представляют собой внеклеточные сетчатые каркасы из деконденсированного хроматина, украшенные бактерицидными белками,¹⁴⁹ которые запускают тромбоз в определенном месте посредством множества механизмов, включая активацию факторов свертывания, эндотелия, тромбоцитов и системы комплемента.¹⁵⁰ Соответствующие механизмы и ингибиторы высвобождения NET обсуждаются во вставке 3. Высокие уровни остатков NET обнаруживаются в кровотоке пациентов с антифосфолипидным синдромом даже при отсутствии активного тромбоза.^{151,157} Протромботические и комплемент активирующие свойства NETs также могут быть дополнительно усилены антителами против NET.^{73,158}



Таблица 2. Рандомизированные клинические исследования по лечению пациентов с тромботическим антифосфолипидным синдромом*

Исследование	Число наблюдений	Исходное тромботическое событие	Лечение тромбоза	Первичный исход	Результат	Примечание
Crowther, 2003	58	45 ВТЭ(78%)	варфарин, МНО 2-3	Рецидив ТЭ	2 ТЭ (3.4%)	ОШ 3.1 (95% ДИ, 0.6 до 15.0); P=0.15
	56	42 ВТЭ(75%)	варфарин, МНО 3.1-4		6 ТЭ (10.7%)	
Finazzi, 2005	55	38 ВТЭ 23 АТ	варфарин, МНО 2-3	Комбинированный исход: сердечно-сосудистая летальность, нефатальная выраженная ВТЭ и/или АТЭ	3 ТЭ (5.5%)	ОШ 1.63 (95% ДИ, 0.39 до 6.83); P=0.5043
	54	37 ВТЭ 21 АТ	варфарин, МНО 3-4.5		5 ТЭ (9.3%)	
Cohen, 2016	57	32 ТГВ 25 ТЭЛА	ривароксабан, 20 мг/день*	Процент изменения потенциала эндогенного тромбина от рандомизации до 42 дня†	1086 нмоль/л/мин (957-1233)	Лечебный эффект 2.0 (95% ДИ 1.7 до 2.4); P<0.0001 Ни одного ТЭ события на 21 день‡
	59	37 ТГВ 22 ТЭЛА	варфарин, МНО 2-3		548 нмоль/л/мин (484-621)	
Pengo, 2018	59	11 АТ; 38 ВТЭ; 10 АТ+VTE	ривароксабан, 20 мг/день	Комбинированный исход: ТЭ, большое кровотечение, сосудистая летальность	7 АТ; 4 БК	ОШ (все события) 6.7 (95% ДИ 1.5 до 30.5); P=0.01 [как лечебный анализ]
	61	14 АТ; 39 ВТЭ; 8 АТ+ВТЭ	варфарин, МНО 2-3		2 БК	
Ordi-Ros, 2019	95	37 АТ; 69 ВТЭ; 11 АТ+ВТЭ	ривароксабан, 20 мг/день	Новая ТЭ	9 АТ; 1 ВТЭ; 1 АТ+ВТЭ	ОШ (все события) 1,94 (95% ДИ 0,72 до 5,24); P=0.01 [как лечебный анализ]
	95	34 АТ; 70 ВТЭ; 9 АТ+ВТЭ	АВК, МНО 2-3		3 АТ; 3 ВТЭ	
Woller, 2022	23	6 АТ; 20 ВТЭ	апиксабан 2,5 мг дважды в день‡	Комбинированный исход: АТЭ, ВТЭ, сосудистая летальность	6 АТ, все инсульты; нет ВТЭ, нет смертей	1 БК в группе варфарина; нет БК в группе апиксабана
	25	11 АТ; 18 ВТЭ	варфарин, МНО 2-3		Нет ТЭ событий? Нет смертей	

АТ – артериальный тромбоз, АТЭ – артериальная тромбоемболия, ДИ – доверительный интервал, ВТЭ – венозная тромбоемболия, МНО – международное нормализованное отношение, ОШ – отношение шансов, ТЭ – тромбоемболия/тромбоемболическое событие

*двое пациентов получали ривароксабан в дозе 15 мг/день из-за клиренса креатинина 30-49 мл/мин.

†Вторичные исходы включали возникновение тромбоемболии в течение 210 дней после рандомизации.

‡ После включения в исследование первых 25 пациентов доза апиксабана была увеличена до 5 мг два раза в день. Ни один пациент с АТЕ не был рандомизирован для участия в исследовании после того, как были включены первые 30 пациентов.



Катастрофический антифосфолипидный синдром

Большая часть того, что известно о катастрофическом антифосфолипидном синдроме, была получена в результате совместных международных когортных исследований.³¹ В одном небольшом исследовании были обнаружены высокие уровни фактора Виллебранда и Р-селектина у пациентов с активным течением заболевания, что соответствует активации эндотелия / тромбоцитов.¹⁵⁹ На роль активации комплемента косвенно указывают варианты генов комплемента у 60% пациентов, у которых развивается катастрофический антифосфолипидный синдром.³⁵ Вероятная роль комплемента в развитии катастрофического антифосфолипидного синдрома также подтверждается сообщениями об успешном применении экулизумаба у некоторых, но не у всех, пациентов, невосприимчивых к стандартному лечению.^{160,161}

Акушерская патология

Метаанализ гистопатологии плаценты показал, что тромбоз на самом деле является редким признаком беременности с антифосфолипидным синдромом; скорее, распространенные аномалии включают децидуальное воспаление, отложение продукта расщепления комплемента C4d, нарушение ремоделирования спиральных артерий вневорсинчатыми трофобластами и снижение васкулосинцитиальных мембран.¹⁶² В отличие от большинства других клеток в организме, трофобласты и децидуальные эндотелиальные клетки конститутивно отображают β_2 GPI на своей поверхности,^{163,164} что делает плаценту мишенью для связывания патогенных $\alpha\beta_2$ GPI.

In vitro $\alpha\beta_2$ GPI препятствуют вневорсинчатой пролиферации и инвазии трофобласта.^{165,166} Подобно эндотелиальным клеткам и тромбоцитам, в опосредованной антифосфолипидными антителами дисфункции трофобласта, участвуют рецепторы липопротеина низкой плотности ApoER2.¹⁶⁷ β_2 GPI и ApoER2 группируются под влиянием $\alpha\beta_2$ GPI на поверхности клетки, которые запускают активацию фосфатазы 2A (PP2A).¹⁶⁸ В частности, ингибирование/уничтожение либо ApoER2, либо PP2A защищает мышей с антифосфолипидным синдромом от гипертензии, протеинурии индуцированной беременностью и СЗРП.¹⁶⁸ Помимо ApoER2, исследования in vitro также выявили участие пути TLR4/MyD88 в дисфункции трофобласта,



опосредованной анти- β_2 GPI.¹⁶⁹ После TLR4 эндогенная мочевая кислота способствует активации инфламмосомы,¹⁷⁰ в то время как miR-146a - 3p активирует TLR8.¹⁷¹ Степень участия других антител, связанных с антифосфолипидным синдромом, помимо $\alpha\beta_2$ GPI, в дисфункции трофобласта, тщательно не исследовалась.

Помимо дисфункции трофобласта, антифосфолипидные антитела также способствуют активации комплемента в плаценте, что может объяснить эффективность гепаринов в снижении акушерской заболеваемости при антифосфолипидном синдроме.¹⁷² Примечательно, что мыши с дефицитом C3 почти полностью защищены от повреждения плода, когда они получают IgG от пациентов с антифосфолипидным синдромом.¹⁷³ Последующие исследования показали, что как C4 (классический путь), так и фактор В (альтернативный путь) опосредуют полный фенотип антифосфолипидного синдрома у мышей.^{174,175} После комплемента зависимым от рецептора C5a образом активируются нейтрофилы, при этом воспаление дополнительно усиливается TNF- α и тканевым фактором.^{174,176} Исследования в когортах пациентов показали, что маркеры активации комплемента в крови (Bb, растворимый C5b-9) прогнозируют частоту наступления беременности у пациенток с положительным результатом на антифосфолипидные антитела.¹⁷⁷ Примечательно, что NETs также были обнаружены в межворсинчатом пространстве плацент с антифосфолипидным синдромом, где они могут способствовать снижению функции трофобласта.¹⁷⁸

Окклюзионная васкулопатия

Хотя первоначально сообщалось об этой патологии, связанной с антифосфолипидными антителами, и она по-прежнему лучше всего определяется в микроциркуляторном русле почек,^{179,180} окклюзионные поражения, вероятно, недостаточно распознаются в тканях, которые обычно не подвергаются биопсии, таких как головной мозг, сердце и брыжейка.^{181,182,183} Хроническая васкулопатия при антифосфолипидном синдроме характеризуется прогрессирующим расширением интимы,^{181, 182,183} что может быть частично связано с пролиферацией эндотелиальных клеток, но также может потребовать инфильтрации гладкомышечных клеток сосудов и



отложения богатого протеогликаном внеклеточного матрикса. Молекулярные пути, приводящие в движение эти сосудистые поражения, детально не изучались, хотя в одном отчете утверждается, что путь mTOR / Akt является важным медиатором нефропатии при антифосфолипидном синдроме и, следовательно, потенциальной фармакологической мишенью.¹⁸⁴

Лечение тромботического антифосфолипидного синдрома

Снижение факторов риска

Учитывая, что многие пациенты с персистирующими антифосфолипидными антителами также будут иметь другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия и ожирение,¹⁸⁵ следует уделять внимание коррекции обратимой предрасположенности, когда это возможно. Важность таких факторов подчеркивается простым в использовании инструментом прогнозирования риска тромбоза, называемым скорректированной шкалой глобальной оценки антифосфолипидного синдрома (aGAPSS -adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score), который включает артериальную гипертензию и гиперлипидемию в дополнение к традиционным тестам на антифосфолипидные антитела, рассмотренным выше.¹⁸⁶

Первичная профилактика

Антифосфолипидные антитела могут быть обнаружены при обследовании пациенток с ревматизмом, акушерской патологией, тромбоцитопенией или сетчатым / кистевидным ливедо, или при дальнейшем обследовании на наличие ложноположительного теста на сифилис или длительного активированного частичного тромбопластинового времени. Данные для руководства ведением таких пациентов ограничены.^{187,188,189} Проспективное наблюдательное исследование с участием 258 человек с устойчиво положительными антифосфолипидными антителами (54,3% с использованием первичной профилактики) показало ежегодную частоту тромботических осложнений равную 1,86%.¹⁹⁰ Напротив, когда 104 носителя тройных положительных антифосфолипидных антител наблюдались в среднем 4,5 года, ежегодная частота тромбозов составила 5,3%¹⁹¹; в этой когорте



применение низких доз аспирина не было связано со снижением риска тромбоза.

В одном рандомизированном контролируемом исследовании оценивалась эффективность аспирина ($n = 48$) по сравнению с плацебо ($n = 50$) для предотвращения первых тромботических осложнений у лиц с устойчивым положительным результатом на антифосфолипидные антитела¹⁹²; исследование не выявило различий между группами, хотя и с низкой частотой осложнений в качестве явного ограничения.¹⁹² Недавний кокрановский систематический обзор выявил недостаточность доказательств в поддержку использования аспирина для первичной профилактики тромбоза у бессимптомных носителей антифосфолипидных антител.¹⁹³ Некоторые наблюдательные исследования предполагают защитный эффект аспирина,^{194,195,196} который может быть наиболее актуален у пациентов с волчанкой или тромбоцитопенией.¹⁹⁶ Такие данные легли в основу рекомендаций EULAR¹⁹⁷ (European Alliance of Associations for Rheumatology – Европейский альянс ассоциации ревматологов) и Целевой группы 16-го Международного конгресса по антифосфолипидным антителам и тенденциям лечения АФС¹⁹⁸ по обеспечению профилактики низкими дозами аспирина у лиц с высоким профилем риска, определяемый как стойко положительный волчаночный антикоагулянт, или с тройным положительным статусом, или и то, и другое. На данном этапе решение относительно первичной профилактики остается индивидуальным и должно учитывать другие факторы тромботического риска.

Лечение и вторичная профилактика

Ключевые исследования, которые обосновали подход к лечению и вторичной профилактике тромбоза, приведены в **таблице 2**. Антагонисты витамина К являются рекомендуемым средством лечения тромботического антифосфолипидного синдрома. Несколько ранних наблюдательных исследований показали, что оптимальными режимами антикоагуляции были те, которые поддерживали МНО между 3,0 и 4,0 (так называемая высокоинтенсивная антикоагуляция).^{18,199,200} И наоборот, два рандомизированных контролируемых исследования в 2003 и 2005 годах не



обнаружили различия между целевыми показателями МНО 2,0-3,0 и 3,1-4,0,^{201,202} за исключением более высокого риска геморрагических осложнений при высокоинтенсивном режиме.²⁰² У многих пациентов интенсивная антикоагуляция обычно не позволяла достичь более высокого целевого показателя МНО, и в исследование было включено меньшинство пациентов с артериальным тромбозом в анамнезе; поэтому некоторые эксперты продолжают поддерживать использование высокоинтенсивной антикоагуляции, особенно для пациентов с артериальным тромбозом. Такой подход может быть подтвержден систематическим обзором, который выявил, что только семь из 180 повторных тромботических осложнений произошли у пациентов, когда МНО было $> 3,0$,²⁰³ при этом отмечается, что в недавних рекомендациях EULAR не было достигнуто консенсуса по этому вопросу.¹⁹⁷ Вопрос о том, является ли более высокое целевое МНО лучшим для определенных подгрупп пациентов с рецидивирующей венозной тромбозом или начальным артериальным осложнением, остается спорным.^{203,204,205} Вместо того, чтобы стремиться к более высокому целевому МНО, некоторые предпочитают комбинацию аспирина и антикоагулянтов стандартной интенсивности для вторичной профилактики артериального тромбоза, что может быть подтверждено данными наблюдений.²⁰⁶

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях изучалось применение прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с тромботическим антифосфолипидным синдромом. В одном рандомизированном контролируемом исследовании с участием 116 пациентов с антифосфолипидным синдромом (28% тройных положительных результатов) ривароксабан сравнивали с антагонистом витамина К варфарином.²⁰⁷ Хотя исследование не достигло своей первичной конечной точки (изменение эндогенного тромбинового потенциала), ни в одной из групп в течение семи месяцев не наблюдалось тромбоза или крупного кровотечения.²⁰⁷ В другом исследовании ривароксабан сравнивался с варфарином у 120 трижды положительных пациентов с антифосфолипидным синдромом.²⁰⁸ Совокупный первичный исход тромботических осложнений, крупных кровотечений и сосудистой смертности был выше в группе ривароксабана (отношение рисков 7,4, 95% доверительный интервал 1,7 -



32,9).²⁰⁸ Второе исследование также не показало неполноценности ривароксабана по сравнению с варфарином в качестве вторичного средства тромбопрофилактики.²⁰⁹ Наконец, рандомизированное контролируемое исследование апиксабана в сравнении с варфарином было прекращено рано после того, как первичный исход - инсульт - развился у шести из 23 пациентов, рандомизированных на апиксабан (хотя трое получали профилактическую, а не терапевтическую дозировку), по сравнению с 0 из 25 пациентов, рандомизированных на варфарин.²¹⁰ Недавний метаанализ не выявил доказательств более высокого риска рецидива венозной тромбоэмболии у пациентов с антифосфолипидным синдромом, получавших прямые пероральные антикоагулянты, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин²¹¹; это контрастировало со значительно повышенным риском рецидива артериального тромбоза.²¹¹ Более того, риск рецидива артериального тромбоза, как правило, был более частым у пациентов с артериальным тромбозом в анамнезе.²¹¹ Эти результаты соответствуют международным рекомендациям, которые рекомендуют не использовать прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с антифосфолипидным синдромом с артериальным тромбозом в анамнезе, но поднимают вопрос об эффективности прямых пероральных антикоагулянтов для предотвращения венозного тромбоза у подгруппы пациентов с антифосфолипидным синдромом.^{198,212} В настоящее время мы придерживаемся мнения, что пациентам с артериальным тромбозом в анамнезе или с тройным положительным антифосфолипидным синдромом следует по возможности избегать приема прямых пероральных антикоагулянтов, независимо от того, была ли начальная тромбоэмболия венозной или артериальной, до проведения дальнейших хорошо спланированных клинических испытаний.

Лечение длительными антикоагулянтами, к сожалению, сопряжено с повышенным риском кровотечений. При традиционном целевом показателе МНО (например, 2,0-3,0) риск крупного кровотечения у пациентов с антифосфолипидным синдромом аналогичен риску, наблюдаемому у пациентов, получающих антагонисты витамина К из-за наследственной тромбофилии или протезирования митрального клапана.²¹³ Риск кровотечения выше, когда антагонисты витамина К либо комбинируются с



аспирином,²¹⁴ или вводятся с более высокой интенсивностью для достижения целевого показателя МНО, такого как 3,0-4,0.²⁰² Риск кровотечения повышен у пациентов с плохим контролем приема антикоагулянтов, и оптимально, чтобы эти пациенты находились под наблюдением опытных врачей, чтобы свести риск кровотечения к минимуму.²⁰⁰ В настоящее время изучаются в различных группах пациентов новые подходы к антикоагуляции при антифосфолипидном синдроме, которые могли бы снизить риск кровотечения, такие как ингибиторы фактора XI.²¹⁵ Нам также необходимо выявлять пациентов с антифосфолипидным синдромом, которым, возможно, удастся в конечном итоге полностью прекратить антикоагулянтную терапию,²¹⁶ например, у лиц с исходно незначительно положительными антителами, которые со временем исчезают.

Если у пациента развивается тромбоз во время приема антагониста витамина К, обычно в первую очередь рассматриваются альтернативные методы лечения, такие как добавление аспирина, переход на низкомолекулярный гепарин или начало высокоинтенсивной антикоагулянтной терапии (например, антагонистом витамина К с целевым МНО>3,0).²¹⁷

Катастрофический антифосфолипидный синдром

В дополнение к распознаванию и лечению любых лежащих в основе триггеров (например, инфекции), у пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом обычно используется так называемая “тройная терапия” с антикоагулянтами (обычно нефракционированным гепарином), кортикостероидами и плазмаферезом или внутривенным введением иммуноглобулина (или обоих)^{218,219}; этот подход улучшил выживаемость, о чем свидетельствует большая ретроспективная серия случаев (471 пациент).²²⁰ В частности, тройная терапия была положительно связана с более высокими шансами на выживание по сравнению с отсутствием лечения (отношение шансов 9,7, 95% доверительный интервал 2,3 - 40,6) или лечением другими комбинациями препаратов, включенных в тройную терапию (отношение шансов 1,7, 95% доверительный интервал 1,2-2,6).²²⁰ В качестве вспомогательного лечения при катастрофическом антифосфолипидном синдроме иногда используется ритуксимаб.²²¹ Кроме того, хотя и



представляется вероятным, что лечение, ингибирующее комплемент, принесет пользу подгруппе пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом, у которых наблюдаются признаки тромботической микроангиопатии, опосредованной комплементом, реальный мировой опыт не показал универсальной эффективности такого лечения. Поэтому необходимы дополнительные исследования для выявления пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от этой терапии.^{160,161}

Ведение акушерского антифосфолипидного синдрома

Пациенты с положительным результатом на антифосфолипидные антитела без тромботических осложнений в анамнезе или акушерских осложнений

Два рандомизированных контролируемых исследования и одно ретроспективное исследование беременных с положительными антифосфолипидными антителами (но без системной красной волчанки) не выявили разницы в частоте живорождений при приеме низких доз аспирина.^{222,223,224} Крупное рандомизированное контролируемое исследование беременных, подверженных риску развития преэклампсии (n = 1176), включая меньшинство с антифосфолипидным синдромом, выявило значительное снижение частоты ранней преэклампсии при приеме низких доз аспирина в дозе 150 мг в день с 11-14 недели беременности.²²⁵ Различные профессиональные организации рекомендуют аспирин в дозах от 75 до 150 мг ежедневно, начиная с ≥ 12 недель беременности,^{226,227,228,229,230} а в идеале с 16²²⁷ до 20²²⁶ недели беременности, чтобы снизить частоту преэклампсии у пациенток группы риска. Оптимальная доза аспирина в низких дозах не определена, поскольку отсутствуют исследования по сравнению доз. В частности, в отношении пациенток с антифосфолипидными антителами без антифосфолипидного синдрома в рекомендациях американских экспертов содержится призыв к профилактическому приему низких доз аспирина (81 или 100 мг в день) во время беременности, начиная с 16 недель беременности.²³¹ Европейские рекомендации рекомендуют низкие дозы аспирина (75-100 мг в день) для пациентов с волчаночным антикоагулянтом или с двойным положительным результатом на антифосфолипидные



антитела.¹⁹⁷ Большинство экспертов также рекомендуют тщательное наблюдение за состоянием плода и матери.^{197,232}

Пациенты с антифосфолипидным синдромом на фоне повторного выкидыша на ранних сроках беременности (без тромбоза в анамнезе)

В то время как некоторые исследования выявили улучшение показателей живорождения при применении комбинации низких доз аспирина и профилактических доз гепарина,^{233,234,235} другие исследования не показали пользы.^{236,237} Систематический обзор выявил многие ограничения литературы, характеризующей антифосфолипидные антитела при повторных выкидышах на ранних сроках.²³⁸ Авторы систематического обзора, включающего 1295 беременностей из пяти квалификационных исследований, пришли к выводу, что лечение низкими дозами аспирина и профилактическими дозами гепарина может увеличить число живорождений (относительный риск 1,27, 95% доверительный интервал 1,09 - 1,49), но сведения о характеристиках участников и побочных явлениях сообщались неодинаково, и достоверность доказательств оценивалась как низкая.²³⁹ В большинстве случаев в клинике в конечном итоге рекомендуется комбинированное лечение низкими дозами аспирина и профилактическими дозами гепарина.¹⁹⁷

Пациенты с антифосфолипидным синдромом на основании тромбоза в анамнезе или акушерской патологии во втором или третьем триместре беременности

Отсутствуют хорошо спланированные исследования для определения эффективности методов лечения (включая низкие дозы аспирина и гепарина) и улучшения акушерских исходов у пациенток с диагнозом антифосфолипидный синдром. На фоне повышенного риска развития тромбоза у матери из-за положительной активности антифосфолипидных антител и результатов ретроспективных серий случаев текущие европейские и американские рекомендации рекомендуют пациенткам с антифосфолипидным синдромом на основании заболеваемости во втором или третьем триместре в анамнезе и без тромбоза в анамнезе во время беременности назначать низкие дозы аспирина и низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах, в то



время как пациентам с тромбозом в анамнезе следует назначать низкие дозы аспирина и низкомолекулярный гепарин в терапевтических дозах.^{197,231} Американские рекомендации также условно рекомендуют лечение гидроксихлорохином во время беременности.²³¹ Клиницисты должны признать, что, несмотря на лечение низкими дозами аспирина и гепарина, пациенты с волчаночным антикоагулянтом, и, возможно, особенно с тройным положительным результатом, имеют 30% или более высокий риск неблагоприятных исходов беременности.^{23,65,240} Учитывая риски преэклампсии и плацентарной недостаточности у этих пациенток, эксперты рекомендуют тщательное наблюдение за состоянием плода и матери.^{197,232}

Другие соображения

Учитывая, что послеродовой период представляет самый высокий риск тромбоза, связанного с беременностью, пациентам с положительными антифосфолипидными антителами, у которых никогда не было тромбоза, следует получать профилактический низкомолекулярный гепарин в течение 6-12 недель, в то время как пациенткам с антифосфолипидным синдромом и тромбозами в анамнезе следует возобновить полную антикоагулянтную терапию.^{7,232} Помимо гидроксихлорохина, назначаются другие методы лечения, такие как внутривенное введение иммуноглобулина и кортикостероидов и иногда в рефрактерных случаях проводится пробная терапия, хотя и без убедительных доказательств из литературы.

Соображения , касающиеся COVID-19

Критические и тяжелые случаи COVID-19 связаны с повышенным риском тромбоза артериального, микроциркуляторного и венозного русла.²⁴¹ В отчетах на ранних стадиях пандемии были обнаружены антифосфолипидные антитела в высоких титрах у небольшого числа пациентов с COVID-19, у которых произошли макрососудистые тромботические события.^{241,242} В исследованиях госпитализированных пациентов с COVID-19 были обнаружены как традиционные антифосфолипидные антитела (такие как IgG и IgM-изотипы антикардиолипиновых антител) и некртериальные антифосфолипидные антитела (включая IgG и IgM-изотипы анти-PS/PT, а



также IgA-изотипы антикардиолипидных антител и $\alpha\beta_2\text{GPI}$). Исследования демонстрируют значительную гетерогенность как с точки зрения общей распространенности антифосфолипидных антител (некоторые достигают 50%), так и с точки зрения того, какие виды антифосфолипидных антител обнаруживаются чаще всего.^{243,244,245} В то время как в большинстве исследований не было обнаружено четкой связи между циркулирующими антифосфолипидными антителами и тромбозом крупных сосудов,²⁴⁶ были обнаружены некоторые доказательства того, что фракции IgG, выделенные у пациентов с COVID-19, имеют протромботические свойства *in vitro* и у мышей.²⁴⁵ Необходимы будущие исследования для дальнейшего выяснения, сходны ли антифосфолипидные антитела, обнаруживаемые у пациентов с тяжелой формой COVID-19, с антифосфолипидными антителами, обнаруживаемыми у пациентов с антифосфолипидным синдромом.

Использование вакцин при COVID-19 на основе аденовируса была связана с редкими осложнениями в виде тромбоцитопении и тромбоза, вероятно, обусловленными антителами к антитромбоцитарному фактору 4²⁴⁷; это осложнение не наблюдалось при других типах иммунизации против COVID-19, включая мРНК-вакцины. Тем не менее, как пациенты, так и медицинские работники ставят под сомнение степень, в которой пациенты с антифосфолипидным синдромом могут подвергаться повышенному риску осложнений, связанных с вакцинацией. К счастью, это, по-видимому, не так: многочисленные исследования показали отсутствие тромбоза или серьезных нежелательных явлений у 102,²⁴⁸ 146,²⁴⁹ и 44²⁵⁰ вакцинированных пациентов с положительным результатом на антифосфолипидные антитела.

Новые методы лечения

Гидроксихлорохин и статины

Как гидроксихлорохин, так и статины были выделены в качестве новых методов лечения недавними целевыми группами Международного конгресса по антифосфолипидным антителам по тенденциям лечения АФС.^{198,251} Гидроксихлорохин, по-видимому, защищает от тромбоза пациентов с волчанкой, независимо от того, характеризуются они положительными антифосфолипидными антителами или нет.¹⁹⁵ На животных



моделях антифосфолипидного синдрома гидроксихлорохин уменьшает размер тромба.²⁵² In vitro гидроксихлорохин предотвращает опосредованное антифосфолипидными антителами разрушение защитного слоя аннексина А5, который покрывает фосфолипидные бислои.²⁵³ У пациентов с антифосфолипидным синдромом, принимающих гидроксихлорохин, наблюдается сниженная сигнатура интерферона I типа по сравнению с теми, кто не принимает гидроксихлорохин.²⁵⁴ Основываясь на этих данных и его превосходном профиле безопасности, гидроксихлорохин регулярно назначается пациентам с антифосфолипидным синдромом с высоким риском развития антител, прорывных тромботических событий или других проявлений заболевания, которые прогрессируют, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, известные как статины, широко используются для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и, несомненно, играют важную роль у пациентов с антифосфолипидным синдромом, у которых также имеется гиперхолестеринемия. Помимо влияния на уровень холестерина, введение флувастатина мышам с антифосфолипидным синдромом снижает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, а также размер тромба.²⁵⁵ Небольшие клинические испытания флувастатина у пациентов с антифосфолипидным синдромом показали снижение экспрессии тканевого фактора моноцитами,²⁵⁶ и модуляцию провоспалительных и протромботических биомаркеров.²⁵⁷ Как и гидроксихлорохин, статины иногда назначают пациентам с антифосфолипидным синдромом с резкими проявлениями или с высоким риском рецидивов.

Другие менее распространенные препараты

В отчетах о положительных случаях описано успешное применение ритуксимаба у пациентов с антифосфолипидным синдромом с тяжелой тромбоцитопенией, аутоиммунной гемолитической анемией, кожными язвами и нефропатией, ассоциированной с антифосфолипидными антителами.²⁵⁸ Пилотное открытое клиническое исследование II фазы показало, что ритуксимаб проявляет потенциальную эффективность при некритериальных проявлениях антифосфолипидного синдрома.⁸² Экулизумаб



представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое предотвращает расщепление комплемента C5 и одобрено для лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома и пароксизмальной ночной гематурии.^{259,260} Сообщений о клинических случаях и серий показали эффективность экулизумаба при лечении рефрактерного антифосфолипидного синдрома, особенно на фоне катастрофического антифосфолипидного синдрома.^{160,161,261} Что касается заболеваемости при беременности, одно текущее исследование направлено на определение того, может ли добавление блокады фактора некроза опухоли альфа к стандартному лечению улучшить результаты по сравнению с контрольной группой (NCT03152058); на сегодняшний день (декабрь 2022 г.) в это исследование уже включены 43 пациентки с предварительно назначенной целью 50 пациенток. Другие препараты, которые могут потребовать дальнейшего изучения, включают сиролимус,¹⁸⁴ агонисты аденозиновых рецепторов, такие как дипиридамол,¹⁵⁴ и средства, разрушающие плазматические клетки, такие как даратумумаб.²⁶² Пациенты также заинтересованы в дальнейшем изучении добавок, таких как CoQ10, имбирь и витамин D, которые показали себя многообещающими в доклинических и предварительных исследованиях.^{156,263,264} Обзор clinicaltrials.gov в сентябре 2022 года были определены испытания антифосфолипидного синдрома, в которых были задействованы препараты для вмешательств, нацеленных на В-клетки (белимумаб, телитацепт, занубрутиниб), фактор некроза опухоли (цртолизумаб) и врожденный иммунитет (гидроксихлорохин).

Руководства

В настоящее время исследователи полагаются на международное консенсусное заявление о классификации доказанного антифосфолипидного синдрома, опубликованное в 2006 году.⁵ В настоящее время предпринимаются международные усилия по обновлению этих критериев, которые, вероятно, будут учитывать особенности антифосфолипидного синдрома, помимо тромбоза и осложнений при беременности,⁴² такие как тромбоцитопения, повреждение сердечного клапана и кистевидное ливедо. Другие факторы риска, связанные с венозными (злокачественные новообразования, серьезные



хирургические вмешательства) и артериальными (гипертония, гиперлипидемия) тромбоэмболиями, также, вероятно, будут лучше учтены в новых критериях. Другие известные рекомендации включают рекомендации экспертов Комитета по науке и стандартизации волчаночных антикоагулянтов / антифосфолипидных антител Международного общества по тромбозу и гемостазу,⁶⁰ и рекомендации EULAR по ведению антифосфолипидного синдрома у взрослых,¹⁹⁷ на которые даны ссылки выше. Области, на которые следует обратить внимание в будущем, включают разработку критериев, специфичных для педиатрии, дальнейшее совершенствование передовой лабораторной практики у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, и более подробные рекомендации, при которых пациентам, скорее всего, будут полезны лекарства помимо варфарина.

Заключение

Итак, антифосфолипидный синдром - это тромбо-воспалительное аутоиммунное заболевание, вызываемое аутоантителами, которые распознают фосфолипиды клеточной поверхности и фосфолипидсвязывающие белки. Результатом является повышенный риск тромботических осложнений, осложнений при беременности и других аутоиммунных или воспалительных осложнений. Антагонисты витамина К остаются наиболее подходящим методом лечения для большинства пациентов с тромботическим антифосфолипидным синдромом и, судя по современным данным, превосходят прямые пероральные антикоагулянты. Помимо антикоагулянтов и антиагрегантов, недавние исследования выявили дополнительные потенциальные терапевтические мишени во врожденной иммунной системе, включая систему комплемента и NETs. Потенциальная роль иммуномодулирующих методов лечения в лечении антифосфолипидного синдрома по праву привлекает повышенное внимание.

Некоторые из наиболее актуальных и постоянных вопросов в области антифосфолипидного синдрома выделены во вставке "Вопросы для будущих исследований". Хотя механические исследования *in vitro* и *in vivo*, вероятно, будут продолжать приносить пользу, нам повезло, что последние достижения



биомедицины и клинических наук создали беспрецедентные исследовательские возможности для более глубокого понимания причин заболевания и, в конечном счете, улучшения результатов за счет индивидуального подхода к лечению каждого человека, живущего с антифосфолипидным синдромом. В ближайшее десятилетие крайне важно внедрить индивидуальные и мультиомические подходы к изучению тщательно фенотипированных групп пациентов, в том числе в ходе интервенционных клинических испытаний. Профилирование циркулирующих и тканевых резидентных клеток,¹⁴⁵ а также цитокинов,²⁶⁵ метаболизма,²⁶³ микробиома,²⁶⁶ и других областей, вероятно, будет необходимо для определения следующего поколения более безопасных и эффективных методов лечения пациентов.

Вопросы для будущих исследований

- Какие вспомогательные средства могут наилучшим образом подавлять прорывные проявления антифосфолипидного синдрома, особенно те, которые поражают микроциркуляторное русло и тем самым угрожают функции органа?
- Будут ли препараты, снижающие титры антител (ингибиторы Fc-рецепторов новорожденных, средства, разрушающие плазматические клетки), играть роль в лечении антифосфолипидного синдрома?
- Могут ли функциональные панели волчаночных антикоагулянтов в конечном итоге быть заменены комбинацией твердофазных анализов? Если да, то какова будет относительная роль аутоантител IgG и IgM в развитии антифосфолипидного синдрома?
- Как мы можем объяснить гетерогенность антифосфолипидного синдрома? Будет ли он определяться всесторонним пониманием аутоантител или другими факторами, специфичными для конкретного пациента?
- Антитела против β_2 GPI явно вносят свой вклад в патогенез антифосфолипидного синдрома; как эти антитела могут взаимодействовать с аутоантителами, такими как анти-PS / PT и анти-LBPA / EPCR?

Вовлечение пациента

Черновик рукописи был предоставлен трем пациентам, которые живут с антифосфолипидным синдромом. Их отзывы привели к многочисленным улучшениям рукописи, особенно в разделах, описывающих некритериальные проявления антифосфолипидного синдрома, влияние антифосфолипидного синдрома на качество жизни, риски и преимущества доступных в настоящее время методов лечения, а также будущие направления лечения антифосфолипидного синдрома.

Литература:



- 1 Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004;164:77-82. doi:10.1001/archinte.164.1.77
- 2 Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martínez-Berriotxo A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:900-5. doi:10.1191/0961203320950477
- 3 Ünlü O, Züly S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* 2016;3:75-84. doi:10.5152/eurjrheum.2015.0085
- 4 Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada V, Rúa-Figueroa I, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. *Lupus* 2020;29:1556-65. doi:10.1177/0961203320950477
- 5 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- 6 Tambralli A, Gockman K, Knight JS. NETs in APS: current knowledge and future perspectives. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:67. doi:10.1007/s11926-020-00936-1
- 7 García D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:2010-21. doi:10.1056/NEJMra1705454
- 8 Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1545-52. doi:10.1002/art.40901
- 9 Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. *Curr Rheumatol Rep* 2022;23:85. doi:10.1007/s11926-021-01038-2
- 10 Cervera R, Piette JC, Font J, et al, Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27. doi:10.1002/art.10187
- 11 Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol* 2019;7(Suppl 1):1-10.
- 12 Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008;122:e1100-7. doi:10.1542/peds.2008-1209
- 13 Madison JA, Gockman K, Hoy C, Tambralli A, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical features and therapeutic interventions in a single center retrospective case series. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022;20:17. doi:10.1186/s12969-022-00677-8
- 14 Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, 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;74:1011-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204838
- 15 Sevim E, Zisa D, Andrade D, 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;74:324-35. doi:10.1002/acr.24468
- 16 Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbuti T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32. doi:10.1182/blood-2002-02-0441
- 17 Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237-42. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
- 18 Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7. doi:10.1056/NEJM199504133321504
- 19 Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128:77-85. doi:10.1016/j.thromres.2011.02.006
- 20 Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:1523-33. doi:10.1111/aogs.13665
- 21 Jiang D, Lim W, Crowther M, Garcia D. A systematic review of the association between anti-β-2 glycoprotein I antibodies and APS manifestations. *Blood Adv* 2021;5:3931-6. doi:10.1182/bloodadvances.2021005205
- 22 Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 2013;122:641-57. doi:10.1097/AOG.0b013e3182a1060e
- 23 Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64:2311-8. doi:10.1002/art.34402
- 24 Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014;123:404-13. doi:10.1182/blood-2013-08-522623
- 25 Xu J, Chen D, Tian Y, Wang X, Peng B. Antiphospholipid antibodies increase the risk of fetal growth restriction: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2022;2022:4308470. doi:10.1155/2022/4308470
- 26 Gibbins KJ, Tebo AE, Nielsen SK, Branch DW. Antiphospholipid antibodies in women with severe preeclampsia and placental insufficiency: a case-control study. *Lupus* 2018;27:1903-10. doi:10.1177/0961203318787035
- 27 Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1869-73. doi:10.1002/acr.22066
- 28 Santos TDS, leque AL, de Carvalho HC, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2017;123:78-87. doi:10.1016/j.jri.2017.09.007
- 29 Shehata H, Ali A, Silva-Edge M, et al. Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? - a cohort study and systematic review of the literature. *BMJ Open* 2022;12:e059519. doi:10.1136/bmjopen-2021-059519
- 30 de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, Sciascia S, Branch DW. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 2020;29:1601-15. doi:10.1177/0961203320954520
- 31 Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-4. doi:10.1191/0961203303lu3940a
- 32 Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:218-27. doi:10.1097/BOR.0000000000000269
- 33 Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:482. doi:10.1007/s11926-014-0482-z
- 34 Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of infectious diseases in the antiphospholipid syndrome (including its catastrophic variant). *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:62. doi:10.1007/s11926-018-0773-x
- 35 Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood* 2020;135:239-51. doi:10.1182/blood.2019003863
- 36 Erkan D, Lockshin MD. Non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010;19:424-7. doi:10.1177/0961203309360545
- 37 Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: description of population and health-related quality of life (HRQoL) using the SF-36. *Lupus* 2015;24:174-9. doi:10.1177/0961203314551809
- 38 Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* 2015;24:927-34. doi:10.1177/0961203315576858
- 39 Torricelli AK, Ugolini-Lopes MR, Bonfá E, Andrade D. Antiphospholipid syndrome damage index (DIAPS): distinct long-term kinetic in primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome related to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2020;29:256-62. doi:10.1177/0961203320901598
- 40 Medina G, Cimé Aké EA, Vera-Lastra O, et al. Damage index for antiphospholipid syndrome during long term follow-up: Correlation between organ damage accrual and quality of life. *Lupus* 2021;30:96-102. doi:10.1177/0961203320970651
- 41 Radin M, Foddai SG, Cecchi I, Roccatello D, Sciascia S. Quality of life in patients with antiphospholipid antibodies differs according to antiphospholipid syndrome damage index (DIAPS). *Eur J Intern Med* 2021;92:134-6. doi:10.1016/j.ejim.2021.07.004
- 42 Barbhaiya M, Züly S, Ahmadzadeh Y, et al, New APS Classification Criteria Collaborators. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:1490-501. doi:10.1002/acr.24520



- 43 Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1530-48. doi:10.1111/jth.13379
- 44 Chayoua W, Kelchtermans H, Gris JC, et al. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;18:169-79. doi:10.1111/jth.14633
- 45 Levy RA, de Meis E, Pierangeli S. An adapted ELISA method for differentiating pathogenic from nonpathogenic aPL by a beta 2 glycoprotein I dependency anticardiolipin assay. *Thromb Res* 2004;114:573-7. doi:10.1016/j.thromres.2004.06.032
- 46 McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, 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
- 47 Jones JV, James H, Tan MH, Mansour M. Antiphospholipid antibodies require beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H) as cofactor. *J Rheumatol* 1992;19:1397-402.
- 48 Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:792-5. doi:10.1111/jth.12537
- 49 Chayoua W, Kelchtermans H, Moore GW, et al. Identification of high thrombotic risk triple-positive antiphospholipid syndrome patients is dependent on anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I antibody detection assays. *J Thromb Haemost* 2018;16:2016-23. doi:10.1111/jth.14261
- 50 Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of β 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. *J Thromb Haemost* 2015;13:782-7. doi:10.1111/jth.12865
- 51 Andreoli L, Chighizola CB, Nalli C, et al. Clinical characterization of antiphospholipid syndrome by detection of IgG antibodies against β 2-glycoprotein I domain 1 and domain 4/5: ratio of anti-domain 1 to anti-domain 4/5 as a useful new biomarker for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2196-204. doi:10.1002/art.39187
- 52 McDonnell TCR, Willis R, Pericleous C, et al. PEGylated domain I of beta-2-glycoprotein I inhibits the binding, coagulopathic, and thrombogenic properties of IgG from patients with the antiphospholipid syndrome. *Front Immunol* 2018;9:2413. doi:10.3389/fimmu.2018.02413
- 53 Arnout J. The role of beta 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulants in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2000;62:353-72.
- 54 de Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG. beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2004;104:3598-602. doi:10.1182/blood-2004-03-1107
- 55 Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T. Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and beta 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies. *Blood* 1995;86:617-23. doi:10.1182/blood.V86.2.617.bloodjournal862617
- 56 Murthy V, Willis R, Romay-Penabad Z, et al. Value of isolated IgA anti- β 2-glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013;65:3186-93. doi:10.1002/art.38131
- 57 Bowie EJ, Thompson JH Jr, Pascuzzi CA, Owen CA Jr. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963;62:416-30.
- 58 Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ, SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1991;65:320-2. doi:10.1055/s-0038-1648143
- 59 Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90. doi:10.1055/s-0038-1649901
- 60 Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost* 2020;18:2828-39. doi:10.1111/jth.15047
- 61 Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x
- 62 Baker SA, Jin J, Pfaffroth C, Vu T, Zehnder JL. DOAC-Stop in lupus anticoagulant testing: Direct oral anticoagulant interference removed in most samples. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:314-25. doi:10.1002/rth2.12472
- 63 Arachchillage DR, Mackie IJ, Efthymiou M, Isenberg DA, Machin SJ, Cohen H. Interactions between rivaroxaban and antiphospholipid antibodies in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2015;13:1264-73. doi:10.1111/jth.12917
- 64 Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid antibody assays in 2021: looking for a predictive value in addition to a diagnostic one. *Front Immunol* 2021;12:726820. doi:10.3389/fimmu.2021.726820
- 65 Pregnolato F, Gerosa M, Raimondo MG, et al. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:1114-24. doi:10.1093/rheumatology/keaa203
- 66 Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118:4714-8. doi:10.1182/blood-2011-03-340232
- 67 Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:02610.1016/j.ajog.2017.01.026.
- 68 Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006;96:337-41. doi:10.1160/TH06-05-0287
- 69 de Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1767-73. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x
- 70 Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, et al. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 2000;43:1982-93. doi:10.1002/1529-0131(200009)43:9:1982::AID-ANR9>3.0.CO;2-2
- 71 Müller-Calleja N, Hollerbach A, Royce J, et al. Lipid presentation by the protein C receptor links coagulation with autoimmunity. *Science* 2021;371:eabc0956. doi:10.1126/science.abc0956
- 72 Tanimura K, Jin H, Suenaga T, et al. β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* 2015;125:2835-44. doi:10.1182/blood-2014-08-593624
- 73 Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:2130-5. doi:10.1002/art.41460
- 74 Vandavelde A, Chayoua W, de Laat B, et al. Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of thrombotic antiphospholipid syndrome: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2022;20:2136-50. doi:10.1111/jth.15785
- 75 Out HJ, de Groot PG, Hasselaar P, dan Vliet M, Derksen RH. Fluctuations of anticardiolipin antibody levels in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:1023-8. doi:10.1136/ard.48.12.1023
- 76 Petri M. Improvements in diagnosis and risk assessment of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019:415-20. doi:10.1182/hematology.2019000046
- 77 Al-Balushi MS, Hasson SS, Said EA, et al. Fluctuation in the levels of immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies for cardiolipin and beta2-glycoprotein among healthy pregnant women. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2014;14:e478-85.
- 78 Topping J, Quenby S, Farquharson R, Malia R, Greaves M. Marked variation in antiphospholipid antibodies during pregnancy: relationships to pregnancy outcome. *Hum Reprod* 1999;14:224-8. doi:10.1093/humrep/14.1.224
- 79 Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, et al. Brief report: changes in antiphospholipid antibody titers during pregnancy: effects on pregnancy outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1964-9. doi:10.1002/art.39668
- 80 Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1995;74:1361-7. doi:10.1055/s-0038-1649940
- 81 Lackner KJ, Müller-Calleja N. Cofactor-independent antiphospholipid antibodies: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of antiphospholipid syndrome. *Hamostaseologie* 2019;39:188-94. doi:10.1055/s-0038-1675355
- 82 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;65:464-71. doi:10.1002/art.37759
- 83 Giles IP, Haley JD, Nagl S, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. A systematic analysis of sequences of human antiphospholipid and anti-beta2-glycoprotein I antibodies: the importance of somatic mutations and certain sequence motifs. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:246-65. doi:10.1053/sarh.2003.49994
- 84 Lackner KJ, Müller-Calleja N. Antiphospholipid antibodies: their origin and development. *Antibodies (Basel)* 2016;5:15. doi:10.3390/antib5020015
- 85 Iversen GM, Reddel S, Victoria EJ, et al. Use of single point mutations in domain I of beta 2-glycoprotein I to determine fine antigenic specificity of antiphospholipid autoantibodies. *J Immunol* 2002;169:7097-103. doi:10.4049/jimmunol.169.12.7097
- 86 Arai T, Yoshida K, Kaburaki J, et al. Autoreactive CD4(+) T-cell clones to beta2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: preferential recognition of the major phospholipid-binding site. *Blood* 2001;98:1889-96. doi:10.1182/blood.V98.6.1889
- 87 Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Genetics of antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21:65. doi:10.1007/s11926-019-0869-y
- 88 Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:377-82. doi:10.1097/00002281-200109000-00006
- 89 Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *Am J Pathol* 2003;163:1193-200. doi:10.1016/S0002-9440(10)63479-7
- 90 Arachchilage DR, Efthymiou M, Mackie IJ, Lawrie AS, Machin SJ, Cohen H. Anti-protein C antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic phenotype in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2014;12:1801-9. doi:10.1111/jth.12722
- 91 Marciniak E, Romond EH. Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood* 1989;74:2426-32. doi:10.1182/blood.V74.7.2426.2426
- 92 Shibata S, Harpel PC, Gharavi A, Rand J, Fillit H. Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of antithrombin III-thrombin complexes. *Blood* 1994;83:2532-40. doi:10.1182/blood.V83.9.2532.2532
- 93 Hwang KK, Grossman JM, Visvanathan S, et al. Identification of anti-thrombin antibodies in the antiphospholipid syndrome that interfere with the inactivation of thrombin by antithrombin. *J Immunol* 2001;167:7192-8. doi:10.4049/jimmunol.167.12.7192
- 94 Yang YH, Chien D, Wu M, et al. Novel autoantibodies against the activated coagulation factor IX (FIXa) in the antiphospholipid syndrome that interfere with the FIXa regulation by antithrombin. *J Immunol* 2009;182:1674-80. doi:10.4049/jimmunol.182.3.1674
- 95 Yang YH, Hwang KK, FitzGerald J, et al. Antibodies against the activated coagulation factor X (FXa) in the antiphospholipid syndrome that interfere with the FXa inactivation by antithrombin. *J Immunol* 2006;177:8219-25. doi:10.4049/jimmunol.177.11.8219
- 96 Antovic A, Bruzelius M. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:506-11. doi:10.1055/s-0041-1725098
- 97 Bu C, Gao L, Xie W, et al. beta2-glycoprotein i is a cofactor for tissue plasminogen activator-mediated plasminogen activation. *Arthritis Rheum* 2009;60:559-68. doi:10.1002/art.24262
- 98 Singh NK, Gupta A, Behera DR, Dash D. Elevated plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) as contributing factor in pathogenesis of hypercoagulable state in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 2013;33:2331-6. doi:10.1007/s00296-013-2717-0
- 99 Passam FH, Chen G, Chen VM, Qi M, Kriilis SA, Giannakopoulos B. Beta-2-glycoprotein I exerts antithrombotic function through its domain V in mice. *J Autoimmun* 2022;126:102747. doi:10.1016/j.jaut.2021.102747
- 100 de Groot PG, Urbanus RT. Antiphospholipid syndrome--not a noninflammatory disease. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:607-14. doi:10.1055/s-0035-1556725
- 101 Sacharidou A, Chambliss KL, Ulrich V, et al. Antiphospholipid antibodies induce thrombosis by PP2A activation via apoER2-Dab2-SHC1 complex formation in endothelium. *Blood* 2018;131:2097-110. doi:10.1182/blood-2017-11-814681
- 102 Allen KL, Fonseca FV, Betapudi V, Willard B, Zhang J, McCrae KR. A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood* 2012;119:884-93. doi:10.1182/blood-2011-03-344671
- 103 Dunoyer-Geindre S, de Moerloose P, Galve-de Rochemonteix B, Reber G, Kruthof EKO. NfkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta(2)-glycoprotein 1 antibodies. *Thromb Haemost* 2002;88:851-7. doi:10.1055/s-0037-1613313
- 104 Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, Ferrara D, Harris EN, Pierangeli SS. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2005;52:1545-54. doi:10.1002/art.21009
- 105 Allen KL, Hamik A, Jain MK, McCrae KR. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies is modulated by Kruppel-like transcription factors. *Blood* 2011;117:6383-91. doi:10.1182/blood-2010-10-313072
- 106 Ramesh S, Morrell CN, Tarango C, et al. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via beta2GPI and apoER2. *J Clin Invest* 2011;121:120-31. doi:10.1172/JCI39828
- 107 Dunoyer-Geindre S, de Moerloose P, Galve-de Rochemonteix B, Reber G, Kruthof EKO. NfkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta(2)-glycoprotein 1 antibodies. *Thromb Haemost* 2002;88:851-7. doi:10.1055/s-0037-1613313
- 108 Simantov R, LaSala JM, Lo SK, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995;96:2211-9. doi:10.1172/JCI118276
- 109 Del Papa N, Guidali L, Sala A, et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti-beta 2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta 2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis Rheum* 1997;40:551-61. doi:10.1002/art.1780400322
- 110 Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation* 1999;99:1997-2002. doi:10.1161/01.CIR.99.15.1997
- 111 Knight JS, Meng H, Coit P, et al. Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. *JCI Insight* 2017;2:e93897. doi:10.1172/jci.insight.93897
- 112 Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X, Harris EN. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res* 2001;88:245-50. doi:10.1161/01.RES.88.2.245
- 113 Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Hall J, Harris EN, Pierangeli SS. E-Selectin mediates pathogenic effects of antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2003;1:843-8. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00119.x
- 114 Dignat-George F, Camoin-Jau L, Sabatier F, et al. Endothelial microparticles: a potential contribution to the thrombotic complications of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2004;91:667-73. doi:10.1160/TH03-07-0487
- 115 Chaturvedi S, Cockrell E, Espinola R, et al. Circulating microparticles in patients with antiphospholipid antibodies: characterization and associations. *Thromb Res* 2015;135:102-8. doi:10.1016/j.thromres.2014.11.011
- 116 Dignat-George F, Camoin-Jau L, Sabatier F, et al. Endothelial microparticles: a potential contribution to the thrombotic complications of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2004;91:667-73. doi:10.1160/TH03-07-0487
- 117 Pennings MT, Derksen RH, van Lummel M, et al. Platelet adhesion to dimeric beta2-glycoprotein I under conditions of flow is mediated by at least two receptors: glycoprotein Ibalpha and apolipoprotein E receptor 2'. *J Thromb Haemost* 2007;5:369-77. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02310.x
- 118 Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS. Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin. *Arthritis Rheum* 2004;50:2911-9. doi:10.1002/art.20434
- 119 Chayoua W, Nicolson PLR, Meijers JCM, et al. Antiprothrombin antibodies induce platelet activation: A possible explanation for anti-FXa therapy failure in patients with antiphospholipid syndrome? *J Thromb Haemost* 2021;19:1776-82. doi:10.1111/jth.15320
- 120 Proulle V, Furie RA, Merrill-Skoloff G, Furie BC, Furie B. Platelets are required for enhanced activation of the endothelium and fibrinogen in a mouse thrombosis model of APS. *Blood* 2014;124:611-22. doi:10.1182/blood-2014-02-554980
- 121 Fanelli A, Bergamini C, Rapi S, et al. Flow cytometric detection of circulating activated platelets in primary antiphospholipid syndrome. Correlation with thrombocytopenia and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:261-7. doi:10.1177/096120339700600309
- 122 Hell L, Lurger K, Mauracher LM, et al. Altered platelet proteome in lupus anticoagulant (LA)-positive patients-protein disulfide isomerase and NETosis as new players in LA-related thrombosis. *Exp Mol Med* 2020;52:66-78. doi:10.1038/s12276-019-0358-4
- 123 Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, Isenberg DA, Machin SJ. Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 2001;115:451-9. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03101.x



- 124 Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008;77:51-6. doi:10.1016/j.jri.2007.02.007
- 125 Romay-Penabad Z, Carrera Marin AL, Willis R, et al. Complement C5-inhibitor rEV576 (coversin) ameliorates in-vivo effects of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2014;23:1324-6. doi:10.1177/0961203314546022
- 126 Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum* 2005;52:2120-4. doi:10.1002/art.21157
- 127 Romay-Penabad Z, Liu XX, Montiel-Manzano G, Papalardo De Martínez E, Pierangeli SS. C5a receptor-deficient mice are protected from thrombophilia and endothelial cell activation induced by some antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:554-66. doi:10.1196/annals.1422.058
- 128 Carrera-Marín A, Romay-Penabad Z, Papalardo E, et al. C6 knock-out mice are protected from thrombophilia mediated by antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2012;21:1497-505. doi:10.1177/0961203312458839
- 129 Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood* 2005;106:2340-6. doi:10.1182/blood-2005-03-1319
- 130 Devreese KM, Hoylaerts MF. Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody-related thrombosis? *Thromb Haemost* 2010;104:1279-81. doi:10.1160/TH10-06-0410
- 131 Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1030-5. doi:10.1136/ard.2008.090670
- 132 Munakata Y, Saito T, Matsuda K, Seino J, Shibata S, Sasaki T. Detection of complement-fixing antiphospholipid antibodies in association with thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:728-31. doi:10.1055/s-0037-1613900
- 133 Breen KA, Seed P, Parmar K, Moore GW, Stuart-Smith SE, Hunt BJ. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid antibodies or primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2012;107:423-9. doi:10.1160/TH11-08-0554
- 134 Durigutto P, Macor P, Pozzi N, et al. Complement activation and thrombin generation by MBL bound to beta2-glycoprotein I. *J Immunol* 2020;205:1385-92. doi:10.4049/jimmunol.2000570
- 135 Sorice M, Longo A, Capozzi A, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis Rheum* 2007;56:2687-97. doi:10.1002/art.22802
- 136 Xie H, Zhou H, Wang H, et al. Anti- $\beta(2)$ GPI/ $\beta(2)$ GPI induced TF and TNF- α expression in monocytes involving both TLR4/MyD88 and TLR4/TRIF signaling pathways. *Mol Immunol* 2013;53:246-54. doi:10.1016/j.molimm.2012.08.012
- 137 López-Pedreira C, Buendía P, Cuadrado MJ, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF-kappaB/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum* 2006;54:301-11. doi:10.1002/art.21549
- 138 Müller-Calleja N, Köhler A, Siebald B, et al. Cofactor-independent antiphospholipid antibodies activate the NLRP3-inflammasome via endosomal NADPH-oxidase: implications for the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015;113:1071-83. doi:10.1160/TH14-07-0628
- 139 Manukyan D, Müller-Calleja N, Jäckel S, et al. Cofactor-independent human antiphospholipid antibodies induce venous thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* 2016;14:1011-20. doi:10.1111/jth.13263
- 140 Cuadrado MJ, López-Pedreira C, Khamashta MA, et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum* 1997;40:834-41. doi:10.1002/art.1780400509
- 141 Dobado-Berrios PM, López-Pedreira C, Velasco F, Aguirre MA, Torres A, Cuadrado MJ. Increased levels of tissue factor mRNA in mononuclear blood cells of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82:1578-82. doi:10.1055/s-0037-1614881
- 142 Cuadrado MJ, Buendía P, Velasco F, et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:2461-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02193.x
- 143 Bernales I, Fullaondo A, Marín-Vidalled MJ, et al. Innate immune response gene expression profiles characterize primary antiphospholipid syndrome. *Genes Immun* 2008;9:38-46. doi:10.1038/sj.gene.6364443
- 144 Perez-Sanchez C, Barbarroja N, Messineo S, et al. Gene profiling reveals specific molecular pathways in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular disease in antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome with lupus. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1441-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204600
- 145 Pérez-Sánchez L, Patiño-Trives AM, Aguirre-Zamorano MA, et al. Characterization of antiphospholipid syndrome atherothrombotic risk by unsupervised integrated transcriptomic analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:865-77. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315346
- 146 Nagahama M, Nomura S, Kanazawa S, Ozaki Y, Kagawa H, Fukuhara S. Significance of anti-oxidized LDL antibody and monocyte-derived microparticles in anti-phospholipid antibody syndrome. *Autoimmunity* 2003;36:125-31. doi:10.1080/0891693031000079257
- 147 Vikerfors A, Mobarrez F, Bremme K, et al. Studies of microparticles in patients with the antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus* 2012;21:802-5. doi:10.1177/0961203312437809
- 148 Arvieux J, Jacob MC, Roussel B, Bensa JC, Colomb MG. Neutrophil activation by anti-beta 2 glycoprotein I monoclonal antibodies via Fc gamma receptor II. *J Leukoc Biol* 1995;57:387-94. doi:10.1002/jlb.57.3.387
- 149 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532-5. doi:10.1126/science.1092385
- 150 Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2019;45:86-93. doi:10.1055/s-0038-1677040
- 151 Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2990-3003. doi:10.1002/art.39247
- 152 Sule G, Kelley WJ, Gockman K, et al. Increased adhesive potential of antiphospholipid syndrome neutrophils mediated by $\beta 2$ integrin mac-1. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:114-24. doi:10.1002/art.41057
- 153 Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, et al. In vivo role of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid antibody-mediated venous thrombosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:655-67. doi:10.1002/art.39938
- 154 Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun* 2019;10:1916. doi:10.1038/s41467-019-09801-x
- 155 Ali RA, Estes SK, Gandhi AA, et al. Defibrotide inhibits antiphospholipid antibody-mediated NET formation and venous thrombosis. *Arthritis Rheumatol* 2021;74:902-7. doi:10.1002/art.42017
- 156 Ali RA, Gandhi AA, Dai L, et al. Antineutrophil properties of natural gingerols in models of lupus. *JCI Insight* 2021;6:e138385. doi:10.1172/jci.insight.138385
- 157 Mazetto BM, Hounkpe BW, et al, da Silva Saraiva S. Association between neutrophil extracellular traps (NETs) and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2022;214:132-7. doi:10.1016/j.thromres.2022.05.001
- 158 Andreoli L, Pregnolato F, Burlingame RW, et al. Antinucleosome antibodies in primary antiphospholipid syndrome: a hint at systemic autoimmunity? *Autoimmun* 2008;30:51-7. doi:10.1016/j.jaut.2007.11.004
- 159 Bontadi A, Ruffatti A, Falcinelli E, et al. Platelet and endothelial activation in catastrophic and quiescent antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2013;109:901-8. doi:10.1160/TH12-03-0212
- 160 Yelnik CM, Miranda S, Mékinian A, et al. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. *Blood* 2020;136:2473-7. doi:10.1182/blood.2020007499
- 161 López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, 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;21:103055. doi:10.1016/j.autrev.2022.103055
- 162 Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14:446-71. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.008
- 163 Chamley LW, Allen JL, Johnson PM. Synthesis of beta2 glycoprotein 1 by the human placenta. *Placenta* 1997;18:403-10. doi:10.1016/S0143-4004(97)80040-9
- 164 Agostinis C, Biffi S, Garrovo C, et al. In vivo distribution of $\beta 2$ glycoprotein I under various pathophysiologic conditions. *Blood* 2011;118:4231-8. doi:10.1182/blood-2011-01-333617
- 165 Chamley LW, Duncalf AM, Mitchell MD, Johnson PM. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet* 1998;352:1037-8. doi:10.1016/S0140-6736(05)60080-3



- 166 Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000;43:140-50. doi:10.1002/1529-0131(200001)43:1:140::AID-ANR183.0.CO;2-P
- 167 Ulrich V, Gelber SE, Vukelic M, et al. ApoE receptor 2 mediation of trophoblast dysfunction and pregnancy complications induced by antiphospholipid antibodies in mice. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:730-9. doi:10.1002/art.39453
- 168 Chu H, Sacharidou A, Nguyen A, et al. Protein phosphatase 2A activation via ApoER2 in trophoblasts drives preeclampsia in a mouse model of the antiphospholipid syndrome. *Circ Res* 2021;129:735-50. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.318941
- 169 Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol* 2009;62:96-111. doi:10.1111/j.1600-0897.2009.00717.x
- 170 Mulla MJ, Salmon JE, Chamley LW, et al. A role for uric acid and the Nalp3 inflammasome in antiphospholipid antibody-induced IL-1 β production by human first trimester trophoblast. *PLoS One* 2013;8:e65237. doi:10.1371/journal.pone.0065237
- 171 Gysler SM, Mulla MJ, Guerra M, et al. Antiphospholipid antibody-induced miR-146a-3p drives trophoblast interleukin-8 secretion through activation of Toll-like receptor 8. *Mol Hum Reprod* 2016;22:465-74. doi:10.1093/molehr/gaw027
- 172 Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222-6. doi:10.1038/nm1121
- 173 Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002;195:211-20. doi:10.1084/jem.200116116
- 174 Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2003;112:1644-54. doi:10.1172/JCI200318817
- 175 Thurman JM, Kraus DM, Girardi G, et al. A novel inhibitor of the alternative complement pathway prevents antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss in mice. *Mol Immunol* 2005;42:87-97. doi:10.1016/j.molimm.2004.07.043
- 176 Redecha P, Franzke CW, Ruf W, Mackman N, Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:3453-61. doi:10.1172/JCI36089
- 177 Kim MY, Guerra MM, Kaplowitz E, et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2018;77:549-55. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212224
- 178 Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci Med* 2016;3:e000134. doi:10.1136/lupus-2015-000134
- 179 Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:507-18. doi:10.1681/ASN.103507
- 180 Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2569-79. doi:10.1002/art.20433
- 181 Long BR, Leya F. The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:79-94. doi:10.1016/j.hoc.2007.10.002
- 182 Alarcón-Segovia D, Cardiel MH, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989;16:762-7.
- 183 Hughson MD, McCarty GA, Brumback RA. Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome. *Hum Pathol* 1995;26:716-24. doi:10.1016/0046-8177(95)90218-X
- 184 Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303-12. doi:10.1056/NEJMoa1312890
- 185 da Silva FF, Levy RA, de Carvalho JF. Cardiovascular risk factors in the antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res* 2014;2014:621270. doi:10.1155/2014/621270
- 186 Radin M, Sciascia S, Erkan D, 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;49:464-8. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.04.009
- 187 Crowther M, Legault KJ, Garcia DA, et al. Prevention and treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. In: Erkan D, Lockshin MD, eds. *Antiphospholipid syndrome: current research highlights and clinical insights*. Springer International Publishing, 2016:223-33.
- 188 Arnaud L, Conti F, Massaro L, Denas G, Chasset F, Pengo V. Primary thromboprophylaxis with low-dose aspirin and antiphospholipid antibodies: Pro's and Con's. *Autoimmun Rev* 2017;16:1103-8. doi:10.1016/j.autrev.2017.09.003
- 189 Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 2004;31:1560-7.
- 190 Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Antiphospholipid Syndrome Study Group of Italian Society of Rheumatology. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1083-6. doi:10.1136/ard.2010.142042
- 191 Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118:4714-8. doi:10.1182/blood-2011-03-340232
- 192 Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007;56:2382-91. doi:10.1002/art.22663
- 193 Bala MM, Paszek E, Lesniak W, Wloch-Kopec D, Jasinska K, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD012534. doi:10.1002/14651858.CD012534.pub2
- 194 Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:924-9. doi:10.1093/rheumatology/41.8.924
- 195 Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009;61:29-36. doi:10.1002/art.24232
- 196 Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008;17:11-5. doi:10.1177/0961203307084724
- 197 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296-304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213
- 198 Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus* 2020;29:1571-93.
- 199 Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8. doi:10.7326/0003-4819-117-4-303
- 200 Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GRV. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002;162:1164-9. doi:10.1001/archinte.162.10.1164
- 201 Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8. doi:10.1056/NEJMoa035241
- 202 Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-53. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x
- 203 Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487-95. doi:10.1002/art.23109
- 204 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open* 2019;5:e000924. doi:10.1136/rmdopen-2019-000924
- 205 Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD012169.
- 206 Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, Erkan D, DeSancho MT, Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv* 2017;1:2320-4. doi:10.1182/bloodadvances.2017008185
- 207 Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e426-36. doi:10.1016/S2352-3026(16)30079-5



- 208 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71. doi:10.1182/blood-2018-04-848333
- 209 Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med* 2019;171:685-94. doi:10.7326/M19-0291
- 210 Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv* 2022;6:1661-70. doi:10.1182/bloodadvances.2021005808
- 211 Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev* 2021;20:102711. doi:10.1016/j.autrev.2020.102711
- 212 Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:2126-37. doi:10.1111/jth.14935
- 213 Ames PR, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2005;93:694-9. doi:10.1160/TH04-11-0723
- 214 Castellino G, Cuadrado MJ, Godfrey T, Khamashta MA, Hughes GR. Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with major bleeding after oral anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:527-30. doi:10.1136/ard.60.5.527
- 215 Poenou G, Dumitru Dumitru T, Lafaie L, Mismetti V, Heestermans M, Bertoletti L. Factor XI inhibition for the prevention of venous thromboembolism: an update on current evidence and future perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2022;18:359-73. doi:10.2147/VHRM.S331614
- 216 Sciascia S, Coloma-Bazán E, Radin M, et al. Can we withdraw anticoagulation in patients with antiphospholipid syndrome after seroconversion? *Autoimmun Rev* 2017;16:1109-14. doi:10.1016/j.autrev.2017.09.004
- 217 Cohen H, Isenberg DA. How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Blood* 2021;137:299-309. doi:10.1182/blood.202004942
- 218 Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Legault K, Erkan D. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 2020;29:1594-600. doi:10.1177/0961203320951260
- 219 Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Best practices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018;16:1656-64. doi:10.1111/jth.14192
- 220 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;57:1264-70. doi:10.1093/rheumatology/key082
- 221 Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12:1085-90. doi:10.1016/j.autrev.2013.05.004
- 222 Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1099-100. doi:10.1016/S0002-9378(97)70409-5
- 223 Kahwa EK, Sargeant LA, McCaw-Binns A, et al. Anticardiolipin antibodies in Jamaican primiparae. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:122-6. doi:10.1080/01443610500443352
- 224 Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 2013;40:425-9. doi:10.3899/jrheum.120576
- 225 Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22. doi:10.1056/NEJMoa1704559
- 226 World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548335>.
- 227 ACOG Committee. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e44-52. doi:10.1097/AOG.0000000000002708
- 228 National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
- 229 Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2021;326:1186-91. doi:10.1001/jama.2021.14781
- 230 Louis JM, Parchem J, Vaught A, Tesfalum M, Kendle A, Tsigas E. Preeclampsia: a report and recommendations of the workshop of the Society for Maternal-Fetal Medicine and the Preeclampsia Foundation. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:B2-2410.1016/j.ajog.2022.06.038.
- 231 Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:529-56. doi:10.1002/art.41191
- 232 Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17103. doi:10.1038/nrdp.2017.103
- 233 Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-9. doi:10.1016/S0002-9378(96)70610-5
- 234 Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7. doi:10.1136/bmj.314.7076.253
- 235 Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. *Med Sci Monit* 2006;12:CR132-6.
- 236 Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87. doi:10.3899/jrheum.080763
- 237 Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-13. doi:10.1097/00006250-200212000-00032
- 238 de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13:795-813. doi:10.1016/j.autrev.2014.02.003
- 239 Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD012852.
- 240 Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) working group. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:525. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.026
- 241 Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020;24:360. doi:10.1186/s13054-020-03077-0
- 242 Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
- 243 Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:1998-2004. doi:10.1002/art.41425
- 244 Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J Thromb Haemost* 2020;18:2191-201.
- 245 Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* 2020;12:eabd3876. doi:10.1126/scitranslmed.abd3876
- 246 Wang X, Gkrouzman E, Andrade DCO, et al. APS ACTION. COVID-19 and antiphospholipid antibodies: A position statement and management guidance from AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION). *Lupus* 2021;30:2276-85. doi:10.1177/09612033211062523
- 247 Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2202-11. doi:10.1056/NEJMoa2105385



- 248 Sciascia S, Costanzo P, Radin M, et al. Safety and tolerability of mRNA COVID-19 vaccines in people with antiphospholipid antibodies. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e832. doi:10.1016/S2665-9913(21)00320-9
- 249 Pengo V, Del Ross T, Tonello M, et al, COVID-19 APS collaborators. Impact of COVID-19 and COVID-19 vaccination on high-risk patients with antiphospholipid syndrome: a nationwide survey. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(SI2):SI136-42. doi:10.1093/rheumatology/keac224
- 250 Signorelli F, Balbi GGM, Aikawa NE, et al. Immunogenicity, safety, and antiphospholipid antibodies after SARS-CoV-2 vaccine in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2022;31:974-84. doi:10.1177/09612033221102073
- 251 Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13:685-96. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.053
- 252 Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997;96:4380-4. doi:10.1161/01.CIR.96.12.4380
- 253 Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010;115:2292-9. doi:10.1182/blood-2009-04-213520
- 254 van den Hoogen LL, Fritsch-Stork RD, Versnel MA, Derksen RHW, van Roon JAG, Radstake TRD. Monocyte type I interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to proinflammatory monocyte subsets, hydroxychloroquine and statin use. *Ann Rheum Dis* 2016;75:e81. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210485
- 255 Ferrara DE, Liu X, Espinola RG, et al. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model. *Arthritis Rheum* 2003;48:3272-9. doi:10.1002/art.11449
- 256 López-Pedreira C, Ruiz-Limón P, Aguirre MA, et al. Global effects of fluvastatin on the prothrombotic status of patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:675-82. doi:10.1136/ard.2010.135525
- 257 Erkan D, Willis R, Murthy VL, et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1176-80. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203622
- 258 Kumar D, Roubey RA. Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:40-4. doi:10.1007/s11926-009-0074-5
- 259 Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111:1840-7. doi:10.1182/blood-2007-06-094136
- 260 Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-81. doi:10.1056/NEJMoa1208981
- 261 Guillot M, Rafat C, Buob D, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome—a case report and literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:2055-7. doi:10.1093/rheumatology/key228
- 262 Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, 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
- 263 Pérez-Sánchez C, Aguirre MA, Ruiz-Limón P, et al. Ubiquinol effects on antiphospholipid syndrome prothrombotic profile: a randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1923-32. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309225
- 264 García-Carrasco M, Jiménez-Herrera EA, Gálvez-Romero JL, et al. The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2018;27:2181-9. doi:10.1177/0961203318801520
- 265 Xourgia E, Tektonidou MG. Type I interferon gene expression in antiphospholipid syndrome: Pathogenetic, clinical and therapeutic implications. *J Autoimmun* 2019;104:102311. doi:10.1016/j.jaut.2019.102311
- 266 Ruff WE, Dehner C, Kim WJ, et al. Pathogenic autoreactive T and B cells cross-react with mimotopes expressed by a common human gut commensal to trigger autoimmunity. *Cell Host Microbe* 2019;26:100-113.e8. doi:10.1016/j.chom.2019.05.003