



АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ

Рахмонов Д.Н

Преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней №1

Давронова Мубина

Студентка 3-курса 1-лечебного факультета ТГМУ

Аннотация: Антифосфолипидный синдром (АФС) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальными и венозными тромбозами, акушерской патологией и стойким наличием антифосфолипидных антител. Несмотря на четкие диагностические критерии, заболеваемость и смертность остаются высокими, что обуславливает необходимость углубленного изучения его патогенеза и оптимизации подходов к лечению.

Цель: Комплексный анализ современных данных об антифосфолипидном синдроме, с акцентом на новые представления о его патогенезе, клиническом полиморфизме и перспективных направлениях терапии.

Материалы и методы: Проведен анализ современной зарубежной литературы за последние 5 лет, посвященной изучению АФС.

Результаты: В обзоре показано, что патогенез АФС выходит за рамки простой тромбофилии и включает сложные иммунные механизмы, среди которых ключевую роль играют активация системы комплемента и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НЭТ) (НЭТоз). Подчеркивается значение некротериальных проявлений (поражение кожи, клапанов сердца и почек) в клинической картине. Рассматриваются диагностические проблемы, включая феномен «серонегативного» АФС, и перспективы использования новых лабораторных маркеров. В лечении,



наряду с антикоагулянтной терапией, всё большую роль играют иммуномодулирующие препараты (гидроксихлорохин, ритуксимаб) и ингибиторы комплемента, особенно при катастрофическом АФС и рефрактерных формах заболевания.

Выводы: Современное понимание АФС эволюционирует в сторону его признания иммуотромботическим заболеванием. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку персонализированных подходов к терапии, направленных не только на профилактику тромбоза, но и на подавление иммунного воспаления, лежащего в основе АФС.

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием артериальных и венозных тромбозов или привычным невынашиванием беременности при наличии как минимум одного типа антифосфолипидных антител (АФА) [22]. Будучи одной из основных причин приобретенной гиперкоагуляции, АФС может возникать как изолированное состояние (первичный АФС, ПАФС) или как вторичное заболевание на фоне системной красной волчанки (СКВ) или других ревматических заболеваний (САФС) [29].

Существуют противоречивые данные о распространенности АФС у мужчин и женщин [27], что может быть связано с различными характеристиками популяции в разных исследованиях, такими как частота первичного и вторичного АФС и расовый/этнический состав. В недавнем обзоре, включающем данные шести популяционных исследований, сообщается, что предполагаемая заболеваемость и распространенность АФС варьируются от 1 до 2 и от 40 до 50 случаев на 100 000 взрослых соответственно [7].

Клинические проявления АФС включают тромбоз, акушерские осложнения и «некритериальные» проявления [21]. Тромбоз может вызывать окклюзионные явления в венозной, артериальной или микрососудистой системах [6]. Катастрофический АФС (КАФС) поражает примерно 1%

пациентов с АФС и может привести к множественным тромбозам в средних и мелких артериях, что приводит к фульминантной полиорганной недостаточности [4]. Акушерские осложнения часто включают необъяснимые последовательные самопроизвольные аборт, гибель плода или преждевременные роды вследствие эклампсии, тяжёлой преэклампсии и задержки внутриутробного развития [1, 16]. Кроме того, к другим клиническим проявлениям, известным как «некритериальные» проявления, относятся тромбоцитопения, гемолитическая анемия, сетчатое ливедо, ускоренный атеросклероз и поражение клапанов сердца, нефропатия [6], неврологические расстройства [11] и некроз костей.

Антикоагулянтная терапия считается фундаментальным элементом лечения АФС [10]. Однако традиционные методы профилактики и лечения оказываются неэффективными примерно в 20–30% случаев акушерского АФС и более чем в 30% случаев тромботического АФС [8]. Более того, традиционные препараты часто неэффективны при лечении КАФС, рефрактерного АФС и некритериальных проявлений [22, 28].

Критерии классификации антифосфолипидного синдрома

Точная классификация антифосфолипидного синдрома (АФС) имеет первостепенное значение для обеспечения однородности популяций пациентов в клинических исследованиях и для обеспечения диагностической достоверности на практике. Классификационные критерии АФС ACR/EULAR 2023 года представляют собой значительный шаг вперед по сравнению с предыдущими Сиднейскими критериями, объединяя новые данные и используя более строгую методологию. Основопологающим принципом этих критериев является требование наличия как минимум одного клинического домена и одного лабораторного домена, подтвержденных двумя или более исследованиями с интервалом не менее 12 недель [3].

Клинические домены имеют иерархический вес. Наибольший вес придается макрососудистым событиям, таким как подтвержденный артериальный тромбоз (например, инсульт, инфаркт миокарда) или венозный



тромбоз (например, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) в крупных сосудах. Специфические акушерские заболевания, включая необъяснимую гибель плода на сроке более 10 недель беременности, тяжёлую преэклампсию или плацентарную недостаточность, требующую преждевременных родов до 34 недель, или три или более необъяснимых последовательных самопроизвольных аборта до 10 недель, также имеют существенное значение. Более того, критерии теперь официально признают микрососудистые заболевания, ранее игнорируемые, присваивая баллы за гистологически подтверждённый микрососудистый тромбоз в любой ткани или за специфические клинические синдромы, такие как нефропатия при АФС или катастрофический АФС (КАФС) [3].

Лабораторные домены критически доработаны для повышения специфичности и стратификации риска. Положительному результату теста на волчаночный антикоагулянт (ВА) присвоен наибольший вес, что отражает его статус как самого сильного предиктора тромботического риска. Критерии вводят более детальный подход к твердофазным иммуноферментным анализам, делая акцент на антителах к $\beta 2$ -гликопротеину I (анти- $\beta 2$ GPI) по сравнению с антителами к кардиолипину (aCL) в связи с их более высокой специфичностью. Важно отметить, что критерии включают концепцию «критериальных профилей aPL», основанных на составе доменов. Профиль наивысшего риска, получающий наибольшее количество баллов, – это наличие волчаночного антикоагулянта в сочетании с антителами класса IgG к $\beta 2$ GPI (часто называемое «двойной позитивностью»). Это отражает консенсус о том, что пациенты с множественными аутоантителами высокого титра и высокого риска представляют собой отдельный, более тяжелый фенотип. Применение балльной системы оценки, где для классификации необходимо достижение заранее определенного порогового значения, обеспечивает стандартизированный и основанный на доказательствах подход, тем самым повышая единообразие диагностики APS как в клинических исследованиях, так и в лечении пациентов [3].

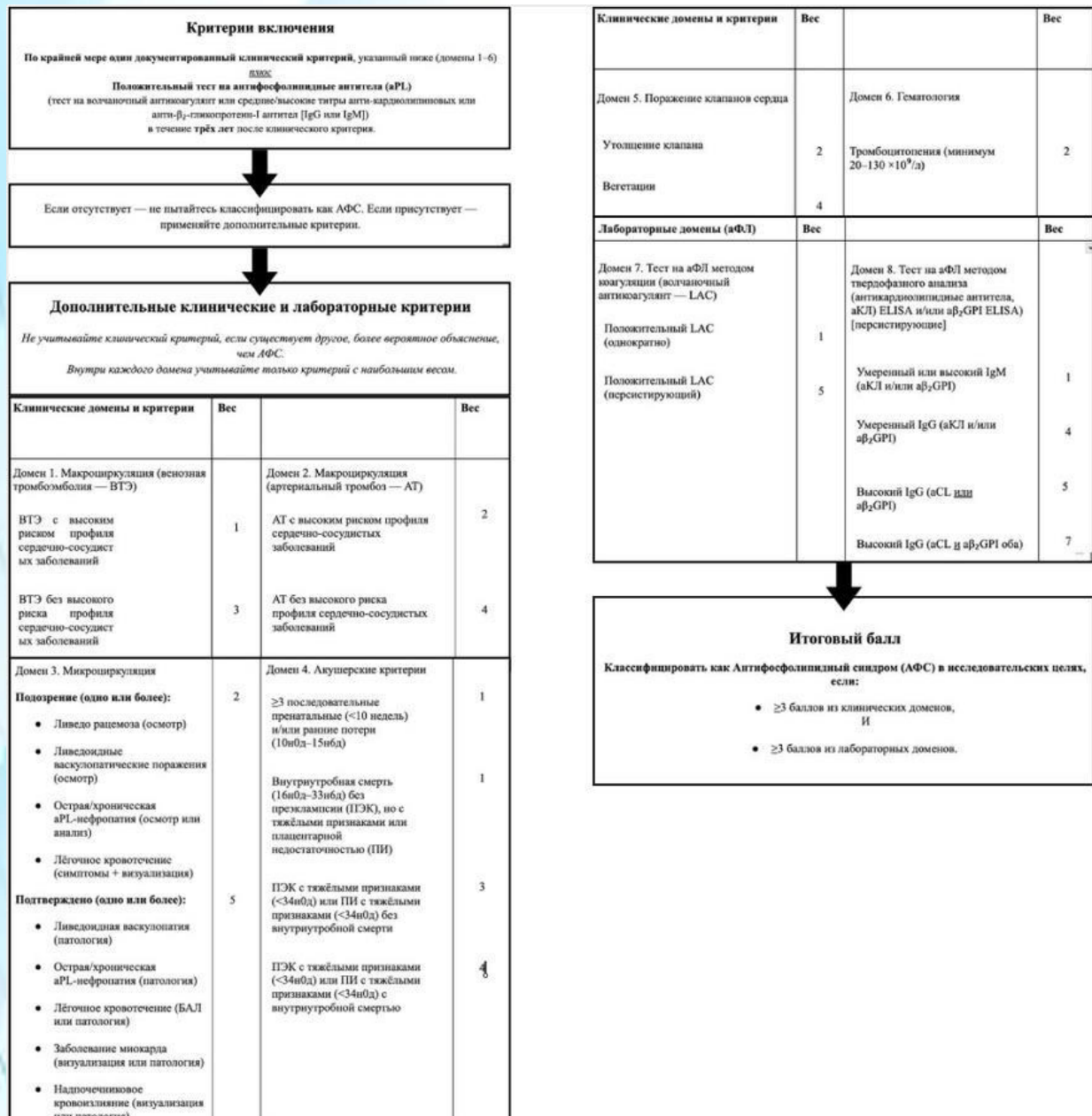


Рис. 1. Критерии классификации ACR/EULAR 2023 года.

Механизм патогенеза АФС

Нарушение антикоагулянтных механизмов и активация эндотелиальных клеток при АФС.

Ключевым компонентом патогенеза антифосфолипидного синдрома является разрушение антикоагулянтного барьера на поверхности эндотелиальных клеток, опосредованное аннексином А5. Этот белок, обладающий высоким сродством к фосфатидилсерину, образует защитный кристаллический слой на бислоях, препятствующий связыванию факторов свертывания [13]. При АФС комплексы антиген-антитело отсоединяют

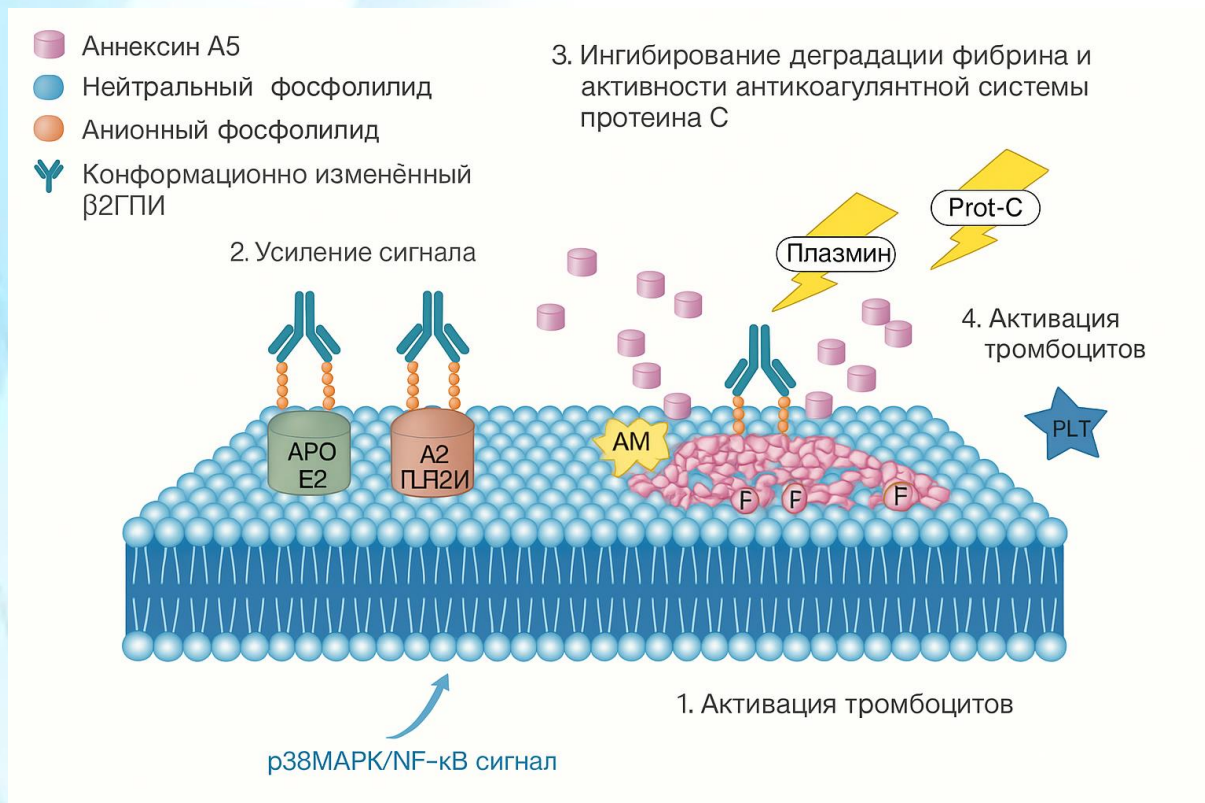
аннексин A5 с фосфолипидных мембран, что подтверждается снижением его экспрессии на трофобласте и эндотелии под действием IgG пациентов с АФС, одновременно усиливая адгезию прокоагулянтных факторов [29].

Связывание анти- $\beta 2\text{GPI}$ антител с рецепторами эндотелия (аннексином A2, αroER2) инициирует каскад внутриклеточной передачи сигналов. Активация толл-подобных рецепторов, в частности, TLR4, через адаптерные белки MYD88 и TRAF6 стимулирует сигнальные пути p38MAPK и $\text{NF-}\kappa\text{B}$, приводя к повышенной экспрессии тканевого фактора и провоспалительных медиаторов. Параллельно, взаимодействие комплекса анти- $\beta 2\text{GPI}$ - $\beta 2\text{GPI}$ с рецептором αroER2 активирует путь PI3K/Akt , усиливая экспрессию как тканевого фактора, так и молекул адгезии [17].

Значительный вклад в тромбогенез также вносит нарушение фибринолитической системы. Антитела к аннексину A2, повышенные у пациентов с АФС, блокируют связывание тканевого активатора плазминогена (t-PA) и плазмина, снижая фибринолитический потенциал [12]. Дополнительно отмечается прямое ингибирование активности плазмина, нарушение кофакторной функции $\beta 2\text{GPI}$ в активации плазминогена и повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1).

Другим важным звеном является подавление системы протеина C. Антифосфолипидные антитела нарушают активацию протеина C через тромбомодулин и защищают активированные факторы V и VIII от инактивации. Одновременно происходит активация тромбоцитов через рецептор αroER2 , при этом анти- $\beta 2\text{GPI}$ антитела блокируют физиологическое ингибирующее действие $\beta 2\text{GPI}$ на адгезию тромбоцитов к фактору Виллебранда, потенцируя тромбообразование [25]. Краткий обзор патогенеза представлен на рисунке 2.

Рис. 2. Патогенез антифосфолипидного синдрома [23]. Возможный патогенез APS: 1. Комплекс анти- $\beta 2\text{GPI}$ - $\beta 2\text{GPI}$ связывается с анионными поверхностями, способствующими коагуляции, такими как ацетилаты гепарина, через катион $\beta 2\text{GPI}$ V-области при повреждении эндотелиальной



поверхности; 2. Комплекс анти- β 2GPI- β 2GPI запускает активацию аннексина A2, ApoE2, TLR4 и других рецепторов на эндотелиальных клетках, тем самым активируя нисходящие сигнальные пути с участием протеинкиназы (p38MAPK) и ядерного фактора κ B (NF- κ B). Это приводит к повышению уровня тканевого фактора (TF), молекулы адгезии (AM) и провоспалительной коагуляции; 3. Комплекс анти- β 2GPI- β 2GPI препятствует фибринолизу и антикоагуляции, подавляя активность фибринолитических ферментов, антикоагулянта аннексина A5 и сигнального пути белка C (Prot C). 4. Комплекс анти- β 2GPI- β 2GPI напрямую связывается активированными тромбоцитами и способствует их агрегации [23].

Роль нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Все больше данных указывает на роль нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) в патогенезе АФС, особенно при акушерских осложнениях. Нейтрофилы у пациентов с АФС демонстрируют предрасположенность к спонтанному NETозу – процессу, который может быть напрямую вызван антифосфолипидными антителами (АФЛ) посредством продукции активных форм кислорода (АФК) и активации



сигнальных путей АКТ, р38 MAPK и ERK1/2 [24]. Эти паутинные структуры деконденсированного хроматина, хотя и обладают антимикробными свойствами, оказывают негативное воздействие при АФС. NET нарушают миграцию трофобласта и формирование трубок, и их повышенное присутствие было задокументировано в межворсинчатом пространстве плаценты у женщин с АФС, преэклампсией и СКВ. Это усугубляется нарушенным клиренсом NET из-за сниженной активности ДНКазы и наличия аутоантител, нацеленных на компоненты NET. Значительная часть антифосфолипидных антител демонстрирует повышенный уровень антител к NET, что связано с более высокими уровнями циркулирующих биомаркеров NET (комплексов МПО-ДНК) и дисрегуляцией активации комплемента. Важно отметить, что исследования *in vivo* с использованием мышей с дефицитом PAD4, у которых нарушен NETоз, демонстрируют снижение потери беременности и воспаления, что предоставляет прямые экспериментальные доказательства патогенной роли NET [24]. В совокупности эти результаты устанавливают комплемент-индуцированную активацию нейтрофилов и NETоз как центральные механизмы иммунотромбоза и повреждения плаценты, характерные для акушерского АФС [9].

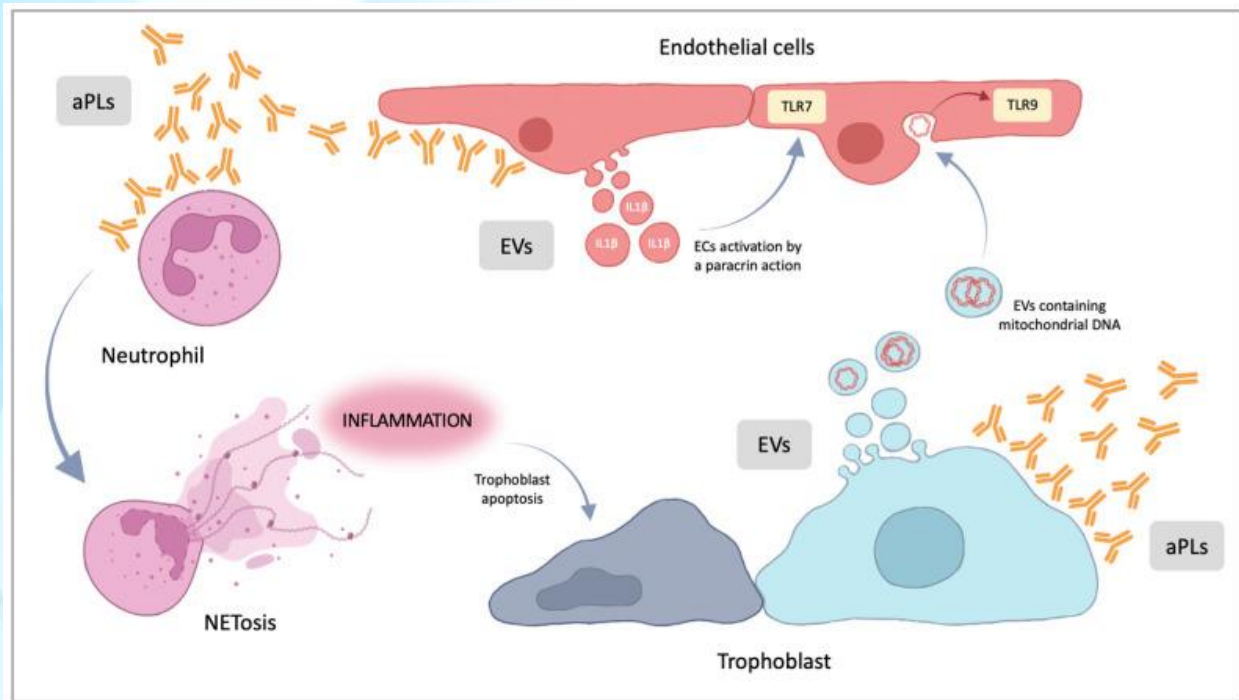


Рис 3. Роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе АФС

Клинические проявления

Клинический спектр антифосфолипидного синдрома (АФС) чрезвычайно широк и выходит за рамки классических тромботических и акушерских осложнений, охватывая широкий спектр систем органов. Эта гетерогенность представляет собой значительную проблему для врачей и подчёркивает системную аутоиммунную природу заболевания.

Классические критерии проявления. Как было отмечено выше, согласно Сиднейской классификации и обновлённым классификационным критериям ACR/EULAR, окончательный диагноз АФС основывается на сочетании специфических клинических и лабораторных данных [3, 15].

Тромбоз. АФС является основной причиной приобретённой тромбофилии [10]. Тромботические осложнения могут возникнуть в любой части сосудистого русла [17].

Венозный тромбоз. Наиболее частое проявление, на которое приходится примерно две трети первых тромботических событий. Классическими проявлениями являются тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) [6]. Однако тромбоз может возникать и в нетипичных местах, таких как церебральные синусы [11],



сетчатка, почки, печень (например, при синдроме Бадда-Киари) и брыжеечные вены [19].

Артериальный тромбоз. Ишемический инсульт — наиболее частое артериальное проявление, часто встречающееся у молодых людей без традиционных сосудистых факторов риска [6]. Транзиторные ишемические атаки (ТИА), инфаркт миокарда и тромбоз периферических артерий также хорошо изучены. Патофизиология часто связана с *in situ* тромбозом, а не с эмболией из сердца.

Акушерская заболеваемость. АФС — ведущая причина осложнений беременности, не связанных с анатомическими или хромосомными аномалиями [14].

Повторные выкидыши на ранних сроках. Три или более необъяснимых последовательных самопроизвольных аборта до 10-й недели беременности [2, 5].

Потеря плода. Одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или позже [16].

Тяжелая плацентарная недостаточность. Сюда входят тяжелая преэклампсия, эклампсия и синдром HELLP (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов), требующие родоразрешения до 34-й недели беременности. Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) также является распространенным признаком, напрямую связанным с тромбозом плаценты и плацентарной недостаточностью [9].

Некритериальные проявления («микрососудистый» и воспалительный спектр).

У значительной части пациентов наблюдаются проявления, не входящие в формальные критерии, которые часто связаны с микрососудистым тромбозом и выраженными воспалительными реакциями.



Гематологические. Тромбоцитопения (обычно от лёгкой до умеренной) является наиболее частым некритериальным проявлением, встречающимся у 20–40% пациентов [25]. Её наличие всегда должно указывать на антифосфолипидный синдром (АФС) [10].

Сердечные. Эндокардит Либмана-Сакса — классическое заболевание, характеризующееся стерильными вегетациями на клапанах сердца, чаще всего на митральном и аортальном. Это может привести к клапанной регургитации или стенозу и служить источником эмболических осложнений. Также всё чаще выявляются ускоренный атеросклероз и микрососудистая ишемическая болезнь сердца [20].

Почечные. АФС-нефропатия — это форма почечной тромботической микроангиопатии (ТМА), поражающей внутрипочечные сосуды. Клинически она проявляется гипертонией, протеинурией (часто в субнефротическом диапазоне) и прогрессирующей почечной недостаточностью. Биопсия почки необходима для диагностики [19].

Неврологические. Помимо инсульта, пациенты могут страдать от ряда неврологических симптомов, иногда называемых «нейропсихиатрическими синдромами, ассоциированными с антифосфолипидными антителами». К ним относятся когнитивная дисфункция («туманность в голове»), мигрень, судороги, хорей, поперечный миелит и нейросенсорная тугоухость [11].

Кожные. Livedo racemosa — фиолетовое, нерегулярное и прерывистое сетевидное пятно на коже — с большой вероятностью указывает на АФС. Другие кожные проявления включают язвы кожи (напоминающие гангренозную пиодермию), поверхностный тромбофлебит, гангрену пальцев и инфаркты ногтевого ложа [21].

Катастрофический АФС (КАПС).

Это редкая форма, которая поражает менее 1% пациентов с антифосфолипидным синдромом, но одним из возможных триггеров является беременность [1]. При КАПС распространенные микротромбозы напоминают патологию, наблюдаемую при диссеминированном внутрисосудистом



свертывании крови (ДВС), характеризующемся обширным внутрисосудистым образованием фибрина, окклюзией сосудов, некрозом тканей и органной недостаточностью [28]. Общими триггерами как ДВС, так и КАПС являются инфекции, травмы, хирургические вмешательства, акушерские осложнения и злокачественные новообразования [18]. ЕС выделяют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) в ответ на аФЛА или инфекции, активируя сеть цитокинов [4]. Этот ответ нарушает антикоагулянтный протеин С и другие антикоагулянтные пути, способствуя гипофибринолитическому состоянию. Как и сепсис, КАПС включает секвестрацию и агрегацию нейтрофилов в почечных кровеносных сосудах и обширную инфильтрацию во многих органах, что приводит к полиорганному поражению [1, 4, 18].

Диагностические трудности и серонегативный АФС

Несмотря на устоявшиеся международные критерии, диагностика АФС сталкивается с рядом существенных трудностей. Основную диагностическую дилемму представляет “серонегативный АФС” – состояние, при котором у пациентов наблюдаются классические клинические проявления синдрома, такие как тромбоз или акушерская заболеваемость, но при этом результаты тестов на наличие общепринятых антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к β 2-гликопротеину I) неизменно отрицательны [1]. Это явление может быть обусловлено несколькими факторами, включая наличие аутоантител к другим фосфолипидам или белковым кофакторам, не входящим в стандартные панели, например, антител к фосфатидилэтаноламину, фосфатидилсерину или домену I β 2-гликопротеина I. Кроме того, ограничения чувствительности и стандартизации коммерческих иммуноферментных анализов могут способствовать получению ложноотрицательных результатов [27]. Для устранения этого пробела исследования направлены на выявление и валидацию новых лабораторных маркеров. К ним относятся антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (aPS/PT), которые демонстрируют высокую клиническую специфичность и корреляцию с активностью

волчаночного антикоагулянта, а также антитела, специфически нацеленные на домен I β 2-гликопротеина I (анти-DI), считающийся наиболее патогенной подгруппой [26]. Включение этих антител в диагностические алгоритмы может улучшить выявление пациентов с серонегативным АФС, что позволит более точно стратифицировать риск и своевременно проводить терапию.

Стратегии лечения АФС

АФС требует междисциплинарного подхода ввиду разнообразия клинических проявлений и риска серьезных осложнений [22]. Эффективное лечение требует сотрудничества нескольких специалистов, включая гематологов, ревматологов, акушеров-гинекологов, неврологов и нефрологов, с учётом потребностей пациента.

Подход к лечению АФС дифференцируется в зависимости от клинического фенотипа пациента и профиля риска. Гидроксихлорохин, применяемый для первичной профилактики у бессимптомных носителей антифосфолипидных антител (аФЛ), особенно у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), продемонстрировал защитный эффект от тромбоза и является краеугольным камнем профилактической терапии благодаря благоприятному соотношению риска и пользы [8]. Можно рассмотреть возможность применения аспирина в низких дозах, хотя доказательства его эффективности, особенно в отношении венозного тромбоза, менее убедительны [2]. После тромботического события стандартом вторичной профилактики является длительная пероральная антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (варфарином), титруемым до целевого значения международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 [22]. Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), в частности ривароксабан и апиксабан, не рекомендуются в качестве терапии первой линии, особенно у пациентов с высоким риском «трижды позитивного» синдрома, в связи с повышенным риском артериальных тромботических событий, наблюдавшимся в клинических исследованиях [20].



Стандартное лечение акушерского антифосфолипидного синдрома включает преконцептивный низкодозный аспирин (НДА, 100 мг/сут, перорально) в сочетании с низкомолекулярным гепарином (НМГ) в профилактических дозах (0,4–0,6 мг/кг/сут; 4000–6000 МЕ/сут, подкожно) с момента положительного теста на беременность. Обычно НДА в сочетании с НМГ продолжают на протяжении всей беременности и в течение 6 недель после родов. Пациенткам с тромботическими событиями в анамнезе следует назначить вторичную тромбопрофилактику полными нефракционированными дозами или НМГ, либо терапию антивитамином К. Последнюю следует избегать в период с 5-й по 12-ю неделю беременности [9].

При наиболее тяжелом проявлении – катастрофическом АФС (КАФС) – начальное лечение включает тройную терапию: внутривенное введение гепарина, высокие дозы кортикостероидов и плазмаферез или внутривенное введение иммуноглобулина [4]. В рефрактерных случаях КАФС или при тяжёлых некритерияльных проявлениях, таких как тромбоцитопения, в качестве методов спасения можно рассматривать деплецию В-клеток ритуксимабом или ингибирование комплемента экулизумабом [28]. Вспомогательные препараты, такие как статины и витамин D, представляют собой потенциальные профилактические стратегии будущего благодаря их плейотропным противовоспалительным и антитромботическим свойствам [27].

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что понимание антифосфолипидного синдрома (АФС) значительно улучшилось за последние годы. Теперь он рассматривается не просто как нарушение свёртываемости крови, а как заболевание, при котором иммунная система ошибочно атакует организм, что приводит как к тромбозу, так и к воспалению. Также следует отметить, что важным шагом вперёд стали новые критерии классификации ACR/EULAR. Эти критерии предоставляют более точный инструмент для диагностики АФС,



особенно за счёт включения важных нетрадиционных симптомов и выделения профилей антител высокого риска.

Ключевые достижения включают в себя также понимание роли активации комплемента и NETоза в образовании тромбов, а также понимание всего спектра симптомов, помимо инсультов и выкидышей, включая проблемы с почками и кожей.

Разработка стратегий терапии АФС также развивается. Хотя антикоагулянты, такие как варфарин, по-прежнему необходимы, процесс лечения теперь успешно включает иммуномодуляторы, такие как гидроксихлорохин и ритуксимаб, особенно в сложных случаях. Будущее лечения АФС — в персонализированном лечении — выборе правильной терапии с учётом профиля антител и клинических симптомов каждого пациента для достижения наилучшего возможного результата.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абисрор Н., Нгуен Й. и др. Акушерские исходы и лечение при серонегативном первичном АФС: данные европейского ретроспективного исследования // RMD Open. 2020. Т. 6. С. e001340. – DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001340.
2. Алихотас-Рейг Х., Эстеве-Вальверде Э., Анунсиасьон-Льонелл А., Маркес-Соарес Дж., Пардос-Хеа Дж., Миро-Мур Ф. Патогенез, диагностика и лечение акушерского антифосфолипидного синдрома: комплексный обзор // Journal of Clinical Medicine. 2022. Т. 11, № 3. С. 675. – DOI: 10.3390/jcm11030675.
3. Барбхайя М., Агмон-Левин Н. и др. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023 // Annals of the Rheumatic Diseases. 2023. Т. 82, № 10. С. 1258–1270. – DOI: 10.1136/ard-2023-224609.
4. Бицадзе В., Якубова Ф., Хизроева Ж. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Т. 25, № 1. С. 668. – DOI: 10.3390/ijms25010668.



5. Вальтер И. Й., Клейн Ханвельд М. Я., Лели А. Т., Блуменкамп К. В. М., Лимпер М., Куиман Дж. Предикторы исходов беременности при антифосфолипидном синдроме: систематический обзор и мета-анализ // *Autoimmunity Reviews*. 2021. Т. 20, № 10. С. 102901. – DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901.
6. Гаспар П., Счиася С., Тектонида М. Г. Эпидемиология антифосфолипидного синдрома: макро- и микрососудистые проявления // *Rheumatology*. 2024. Т. 63, № SI. С. SI24–SI36. – DOI: 10.1093/rheumatology/kead571.
7. Дабит Дж.Й., Валенсуэла-Альмада М.О. и др. Эпидемиология антифосфолипидного синдрома в общей популяции // *Current Rheumatology Reports*. 2022. Т. 23. С. 85. – DOI: 10.1007/s11926-022-01070-w.
8. Джакомелли Р., Афелтра А. и др. Растущая роль прецизионной медицины в лечении аутоиммунных заболеваний: результаты систематического обзора литературы и консенсуса экспертов // *Autoimmunity Reviews*. 2021. Т. 20, № 2. С. 102738. – DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102738.
9. Д'Ипполито С., Барбаро Г., Пачулло Ч., Терсиньи Ч., Скамбиа Дж., Ди Симоне Н. Антифосфолипидный синдром при беременности: новые и старые патогенетические механизмы // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Т. 24, № 4. С. 3195. – DOI: 10.3390/ijms24043195.
10. Коэн Х., Эфтимииу М., Девреезе К.М.Дж. Мониторинг антикоагулянтной терапии при тромботическом антифосфолипидном синдроме // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Т. 19, № 4. С. 892-908. – DOI: 10.1111/jth.15217.
11. Леал Рато М., Бандейра М., Ромао В. К., Агиар де Соза Д. Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома — обновление // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2021. Т. 21, № 8. С. 41. – DOI: 10.1007/s11910-021-01124-z.



12. Лим Х.И., Хаджар К.А. Аннексин А2 в фибринолизе, воспалении и фиброзе // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Т. 22, № 13. С. 6836. – DOI: 10.3390/ijms22136836.
13. Мерони П., Борги М., Раски Э. и др. Патогенез антифосфолипидного синдрома: понимание природы антител // Nature Reviews Rheumatology. 2011. Т. 7. С. 330–339. – DOI: 10.1038/nrrheum.2011.52.
14. Минео К., Шаул П. В., Бермас Б. Л. Патогенез акушерского АФС: обновление 2023 года // Clinical Immunology. 2023. Т. 255. С. 109745. – DOI: 10.1016/j.clim.2023.109745.
15. Миякис С., Локшин М.Д. и др. Международное консенсусное заявление об обновлении классификационных критериев определенного антифосфолипидного синдрома (АФС) // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006. Т. 4, № 2. С. 295-306. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
16. Мурваи В. Р., Галиш Р., Панаитеску А. и др. Антифосфолипидный синдром при беременности: комплексный обзор литературы // BMC Pregnancy and Childbirth. 2025. Т. 25. С. 337. – DOI: 10.1186/s12884-025-07471-w.
17. Найт Дж. С., Канти Й. Механизмы иммунотромбоза и васкулопатии при антифосфолипидном синдроме // Seminars in Immunopathology. 2022. Т. 44, № 3. С. 347–362. – DOI: 10.1007/s00281-022-00916-w.
18. Окунлола А. О., Аджаяо Т. О., Саби М., Колаволе О. Д., Эвека О. А., Карим А., Адебайо Т. Е. Катастрофический антифосфолипидный синдром: обзор современных данных и перспективных подходов к лечению // Cureus. 2024. Т. 16, № 9. С. e69730. – DOI: 10.7759/cureus.69730.
19. Патриархеас В., Цамос Г., Васдеки Д., Коттеас Э., Колиас А., Никас Д., Каиафа Г., Димакос Э. Антифосфолипидный синдром: комплексный клинический обзор // Journal of Clinical Medicine. 2025. Т. 14, № 3. С. 733. – DOI: 10.3390/jcm14030733.
20. Петри М. Антифосфолипидный синдром // Translational Research. 2020. Т. 225. С. 70–81. – DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.006.



21. Пирес да Роза Г., Беттенкур П. и др. «Некритериальный» антифосфолипидный синдром: предложение по номенклатуре // *Autoimmunity Reviews*. 2020. Т. 19. С. 102689. – DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102689.
22. Радин М., Чекки И., Рубини Э. и др. Лечение антифосфолипидного синдрома // *Clinical Immunology*. 2020. Т. 221. С. 108597. – DOI: 10.1016/j.clim.2020.108597.
23. Рен З.-ф., Сюн Р.-ч., Ван Л.-л., Чэнь Ч.-х., Чэнь Ж., Лю Ч.-ф. Четко определенный антифосфолипидный синдром, индуцированный COVID-19: редкое клиническое наблюдение и обзор литературы // *Thrombosis Journal*. 2024. Т. 22. – DOI: 10.1186/s12959-024-00669-6.
24. Тиам Х. Р., Вонг С. Л., Вагнер Д. Д., Уотерман К. М. Клеточные механизмы NETosis // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2020. Т. 36. С. 191–218. – DOI: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
25. Тохиди-Эсфাহани И. и др. Тромбоциты и тромботический антифосфолипидный синдром // *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Т. 13, № 3. С. 741. – DOI: 10.3390/jcm13030741.
26. Хаббен А., Маккрей К. Р. Диагностика и ведение антифосфолипидного синдрома // *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2023. Т. 2023, № 1. С. 606–613. – DOI: 10.1182/hematology.2023000493.
27. Хван Дж.Дж., Шин Ш., Ким Й.Дж. и др. Эпидемиология антифосфолипидного синдрома в Корее: общенациональное популяционное исследование // *Journal of Korean Medical Science*. 2020. Т. 35. С. e35. – DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e35.
28. Эركان Д. Экспертная перспектива: ведение микрососудистого и катастрофического антифосфолипидного синдрома // *Arthritis & Rheumatology*. 2021. Т. 73, № 10. С. 1780-1790. – DOI: 10.1002/art.41891.
29. Юнь Ц., Дуань Л., Лю С., Цай Ц., Ли Ц. Обновление данных о биологических препаратах для лечения антифосфолипидного синдрома // *Frontiers in Immunology*. 2023. Т. 14. С. 1145145. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1145145.

