

Катастрофический антифосфолипидный синдром: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения

Клименко А.А., Гаффарова А.С., Демидова Н.А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова 1

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) — жизнеугрожающее состояние, связанное с развитием тромботической окклюзии сосудов микроциркуляторного русла, с летальностью около 50%.

В основе патогенеза КАФС лежат клеточная активация, индукция системы комплемента, цитокиновая стимуляция, ингибирование антикоагулянтных факторов и фибринолиза, что приводит к прогрессирующей тромботической микроангиопатии, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и синдрому системного воспалительного ответа. Классификационные критерии КАФС включают микротромботическое поражение ≥ 3 органов (наиболее часто — легкие, почки и центральная нервная система) в течение ≤ 1 нед с выявлением антифосфолипидных антител в высоких титрах.

Дифференциальную диагностику проводят с ДВС-синдромом, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, гемолитикоуремическим синдромом, HELLP-синдромом, сепсисом. Лечение КАФС в острой фазе предусматривает антикоагулянтную и иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин, ритуксимаб, экулизумаб). Своевременная диагностика и адекватно подобранное лечение КАФС позволяют снизить летальность с 50 до 30%.

Необходимо дальнейшее изучение КАФС для улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: катастрофический антифосфолипидный синдром; тромбозы; акушерские события; микротромбоз.

Контакты: Анифе Севриевна Гаффарова; anife.gaffarova96@gmail.com

Для ссылки: Клименко АА, Гаффарова АС, Демидова НА. Катастрофический антифосфолипидный синдром: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Современная ревматология. 2023;17(3):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-7-15

Catastrophic antiphospholipid syndrome: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment

Klimenko A.A., Gaffarova A.S., Demidova N.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is a life-threatening condition associated with the development of thrombotic occlusion of microvasculature vessels, with a mortality rate of about 50%.

The pathogenesis of CAPS is based on cellular activation, complement system induction, cytokine stimulation, inhibition of anticoagulant factors and fibrinolysis, which leads to progressive thrombotic microangiopathy, disseminated intravascular coagulation (DIC), and systemic inflammatory response syndrome. Classification criteria for CAPS include microthrombotic involvement of ≥ 3 organs (most commonly lungs, kidneys, and central nervous system) for ≤ 1 week with high titers of antiphospholipid antibodies.

Differential diagnosis is carried out with DIC, heparin-induced thrombocytopenia, hemolytic uremic syndrome, HELLP syndrome, sepsis. Treatment of CAPS in the acute phase involves anticoagulant and immunosuppressive therapy (glucocorticoids, plasmapheresis, IV immunoglobulin, rituximab, eculizumab). Timely diagnosis and adequately selected treatment of CAPS can reduce mortality from 50 to 30%.

Further study of CAPS is needed to improve the prognosis and increase the life expectancy of patients.

Keywords: catastrophic antiphospholipid syndrome; thrombosis; obstetric events; microthrombosis.

Contact: Anife Sevrievna Gaffarova; anife.gaffarova96@gmail.com

For reference: Klimenko AA, Gaffarova AS, Demidova NA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(3):7–15. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-7-15

Антифосфолипидный синдром (АФС) — мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся венозными и артериальными тромбозами и/или акушерской патологией и циркуляцией антифосфолипидных антител (аФЛ) [1]. Критериями АФС, используемыми для диагностики АФС,

являются изотипы IgG и IgM антител к кардиолипину (аКЛ), IgG- и IgM- антитела β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 ГП1) и волчаночный антикоагулянт (ВА). Известно более 30 некритеиальных аФЛ, из них клинически наиболее значимыми являются антитела к домену 1 β_2 -гликопротеина 1

(анти-Д₁), к комплексу фосфатидилсерин-протромбин, антитела, ассоциированные с тромботическими событиями, и антитела к аннексину А5 (анти-АНК А5), встречающиеся при акушерской патологии [2, 3]. Выделяют первичный АФС, являющийся самостоятельным заболеванием, и вторичный, развивающийся на фоне других хронических аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (ССД), синдрома Шегрена и др. [4, 5].

Катастрофический АФС (КАФС) — жизнеугрожающее состояние, сопровождающееся множественными тромбозами с преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла, встречающееся у 1% пациентов с АФС, с летальностью до 50% [6–8]. КАФС в 2 раза чаще развивается у лиц женского пола, но более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз наблюдаются у мужчин [9, 10].

Триггеры КАФС выступают:

- инфекционный процесс (46,7%);
- злокачественные новообразования (17,6%);
- хирургические манипуляции (16,8%);
- некомплаентность пациента в отношении терапии антикоагулянтами (10,9%);
- другие причины — акушерские осложнения, прием оральных контрацептивов, травмы, обострение имеющегося аутоиммунного заболевания — СКВ (8%) [11–13].

Среди инфекционных агентов триггерами КАФС являются бактерии (стрептококк, стафилококк, кишечная палочка, шигелла, сальмонелла, легионелла, клебсиелла) и вирусы (семейства герпеса, вирус иммунодефицита человека, парвовирус В19) [10, 11]. Индукция неадекватной реакции иммунитета обусловлена феноменом молекулярной мимикрии с продукцией анти-β₂ГП₁ вследствие взаимодействия с антигенами, стимуляцией Toll-подобных рецепторов 4-го типа антигенпрезентирующих клеток и активацией каскадов воспаления и коагуляции [14].

Развитие КАФС на фоне онкологической патологии и противоопухолевой терапии характеризуется наименее благоприятным прогнозом [14]. КАФС чаще возникает при лимфопролиферативных процессах (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы и лимфолейкозы), в случае солидных неоплазий преобладают локализации в легких (17%) и толстой кишке (9%) [2, 15–17].

Патология беременности, родов и послеродового периода также может спровоцировать КАФС. При выявлении HELLP-синдрома и/или полиорганной недостаточности следует исключить КАФС [18, 19]. Среди предрасполагающих факторов развития КАФС при акушерской патологии выделяют тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию (МАГА), гиперферритинемию (>1000 нг/мл) и дефицит витамина D. Тромбоцитопения сопровождается фульминантным тяжелым течением вследствие прогрессирующего потребления тромбоцитов в связи с генерализованным формированием микротромбов [20, 21].

КАФС может возникнуть и вследствие высвобождения тканевых факторов и нарушения режима приема антикоагулянтов при инвазивных манипуляциях и травмах [21].

Патогенез

Патогенез КАФС основан на индукции клеточной активации циркулирующими аФЛ с развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), дисбаланса фак-

торов коагуляции и фибринолиза, стимуляции системы комплемента [10].

Клеточная активация. Комплекс анти-β₂ГП₁/β₂ГП₁ связывается с рецепторами эндотелиоцитов, вызывая прокоагулянтный и провоспалительный эффекты, частично опосредованные митоген-активируемой протеинкиназой p38 и ядерным фактором κВ. При циркуляции аФЛ снижается синтез эндотелиальной синтазы оксида азота, что приводит к дисрегуляции вазодилатации и повышению адгезии тромбоцитов. Оксидативный стресс вызывает экспрессию тканевого фактора эндотелиоцитов и моноцитов, связывание тканевого фактора с комплексом анти-β₂ГП₁/β₂ГП₁ при взаимодействии с рецептором 2 ApoL-E' активирует агрегацию тромбоцитов [9, 22].

Ингибирование факторов системы антикоагуляции и фибринолиза. Подавление естественных механизмов антикоагуляции обусловлено ингибированием сборки протеина С и его активации тромбомодулин-тромбинным комплексом с последующим снижением его активности (в том числе связывания и защиты от протеолиза факторов Va и VIIa) [9, 23]. Циркуляция анти-АНК А5 приводит к усилению протромботических механизмов за счет деградации фактора антикоагуляции аннексина А5.

β₂ГП₁ является кофактором плазминогена (tPA), а аннексин А2 — клеточным рецептором для tPA, реализующим протеолиз плазминогена и tPA-опосредованную продукцию плазмина. Причина ингибирования фибринолиза при КАФС — подавление tPA в результате блокирования β₂ГП₁ и аннексина А5.

Активация системы комплемента

аФЛ могут активировать систему комплемента. Классический путь активации системы комплемента — образование иммунных комплексов с участием универсальной молекулы распознавания C1q. Активация комплемента приводит к расщеплению C3-конвертазой C3-компонента до C3a и C3b [24]. Связывание C3a с рецепторами на поверхности тромбоцитов вызывает активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов, C3b участвует в процессе фагоцитоза и сборке конвертазы C5, деградирующей C5 до C5a и C5b. C5a стимулирует экспрессию тканевого фактора (моноцитов, нейтрофилов, эндотелиоцитов) и плазменного активатора плазминогена 1 (тучные клетки, базофилы). C5b стимулирует сборку мембраноатакующего комплекса — МАК (C5b-9) на поверхности тромбоцитов и эндотелиоцитов, приводя к образованию отрицательно заряженных протромботических фосфолипидов. МАК запускает высвобождение из тромбоцитов накопительных гранул и микрочастиц, содержащих тканевые факторы.

Таким образом, патогенетические механизмы КАФС сложны и до конца не изучены; предполагается первичная генетическая предрасположенность к тромбофилии (first hit). При наличии провоцирующих внешних факторов (second hit) потенцируется тромбообразование. Ключевыми патогенетическими звеньями КАФС являются ССВО, эндотелиальная дисфункция и нарушения гемостаза с усилением коагуляции (рис. 1).

Морфологические изменения связаны с тромботической микроангиопатией артериол клубочков [25, 26], нарушения на ультраструктурном уровне — с формированием фибриновых тактоидов. При иммунофлюоресцентном анализе определяется выраженная иммунореактивность за счет образования антител к фибрину в капиллярах и артериолах, депозиты иммунных

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

комплексов обнаруживаются редко. При хроническом микротромботическом повреждении почек отмечаются интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия и концентрическая слоистость фибризированной интимы артериол (симптом «кожицы лука») [25]. Вовлечение в патологический процесс сосудов кишечника характеризуется инфильтрацией и микротромбозами, кровоизлияния встречаются редко.

Клиническая картина

Клинические симптомы КАФС обусловлены микротромботическим поражением органов-мишеней с развитием полиорганной недостаточности (табл. 1, 2). Наиболее часто вовлекаются почки, легкие, центральная нервная система (ЦНС), сердце, кожа, печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [26, 27]. КАФС в 72% случаев развивается у лиц женского пола. Возраст манифестации варьируется от 11 до 60 лет (в среднем – 37 лет).

Поражение почек. Среди органов-мишеней КАФС лидируют почки, поражение которых отмечается в 73% случаев, у 18% больных КАФС дебютирует с ренальных проявлений. Повреждение почек сопровождается развитием почечной недостаточности (у 74,5% больных), протеинурии (у 25%), гематурии (у 12,7%) и артериальной гипертензии – АГ

Таблица 1. Частота поражения органов и систем при КАФС (адаптировано из [6])

Table 1. The frequency of organ and system involvement in CAPS (adapted from [6])

Орган	Частота поражения, %
Почки	71
Легкие	64
ЦНС	62
Сердце	51
Кожа	50
Печень	33
ЖКТ	25
Венозный тромбоз	23
Селезенка	19
Надпочечники	13
Артериальный тромбоз	11
Поджелудочная железа	8
Сетчатка	7
Периферическая нервная система	5
Костный мозг	4

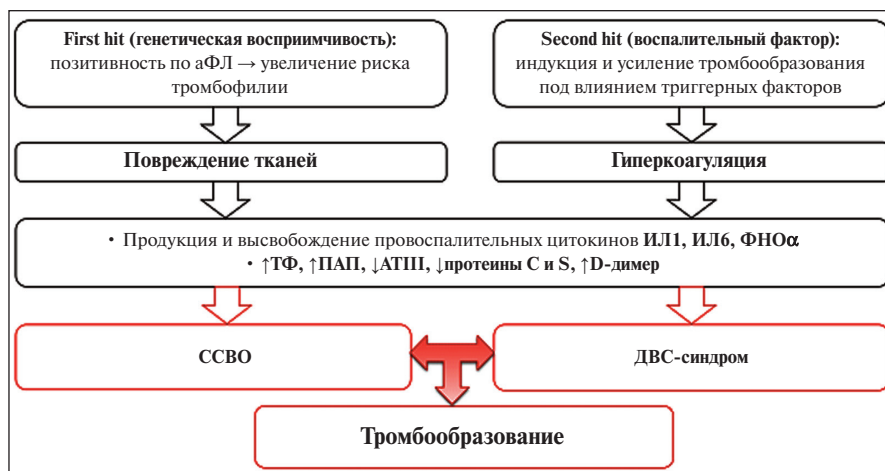


Рис. 1. Схема патогенеза КАФС. ТФ – тканевой фактор; ПАП – плазменный активатор плазминогена; АТIII – антитромбин III; ИЛ1 – интерлейкин 1; ИЛ6 – интерлейкин 6; ФНО – фактор некроза опухоли α; ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Fig. 1. Scheme of CAPS pathogenesis. ТФ – tissue factor; ПАП – plasma plasminogen activator; АТIII – antithrombin III; ИЛ1 – interleukin 1; ИЛ6 – interleukin 6; ФНОα – tumor necrosis factor α; ДВС – syndrome of disseminated intravascular coagulation

(у 22,2%). Критериями АФС-ассоциированной нефропатии являются: повышение концентрации креатинина $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, протеинурия ($>0,5$ г/сут), тяжелая АГ (артериальное давление $>180/100$ мм рт. ст.) или сочетание указанных признаков [28].

Поражение легких. Легкие вовлекаются в патологический процесс в 63% случаев, дебют КАФС с поражения легких

Таблица 2. Лабораторные изменения при КАФС (адаптировано из [6])

Показатель	Частота, %
IgG-аКЛ	83
ВА	82
Антинуклеарные антитела	66
Тромбоцитопения	46
IgM-аКЛ	38
Гемолитическая анемия	35
Шистоциты	16

встречается у 24% больных. Легочные проявления включают острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС; 37,1%), эмболию легочных сосудов (24,9%) и альвеолярные геморрагии (10,5%). Гистологически определяются микроваскулярный тромбоз и капилляриты [29].

Поражение ЦНС и сердечно-сосудистой системы. У 62% пациентов отмечается поражение ЦНС в виде гипертензионной или ишемической энцефалопатии (40,2%), инсульта (35,2%) и тромбоза церебральных вен. Среди изменений психического статуса встречаются сонливость, головная боль (8,5%), очаговый неврологический дефицит и судороги (14,6%), в тяжелых случаях возможна кома (6,1%) [10, 18].

Сердечно-сосудистая патология выявляется почти в половине случаев КАФС (49,7%) и представлена сердечной

недостаточностью (42,1%), инфарктом миокарда (27,8%), клапанными пороками (регургитация), формированием асептических вегетаций, интракардиальных тромбов (28%) [28, 29]. Периферическая сосудистая система страдает в 36,2% наблюдений: венозное русло — в 69,2% и артерии — в 47,8% [30].

Поражение других органов. Изменения кожи при КАФС представлены *livedo reticularis* (42,3%), некрозом с язвенными дефектами (23,5%), ишемией дистальных отделов конечностей (10%), акроцианозом, геморрагической пурпурой и экхимозами. Поражение кишечника связано с воспалительной инфильтрацией и формированием инфарктов (24%). Развиваются инфаркты селезенки и функциональная аспления (16,7%), инфаркты надпочечников (10,6%), поджелудочной железы (7,2%), сетчатки (5,8%) и костного мозга (3,1%) [25, 29].

Гематологические изменения при АФС. Гематологические изменения включают тромбоцитопению (65%) и МАГА (21,7%). МАГА, связанная с АФС, наиболее часто встречается именно у пациентов с КАФС. Шистоциты при АФС определяются в небольшом количестве, в то время как при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП) их количество увеличивается. Среди аФЛ выявляются в основном ВА (82%) как главный предиктор тромботических событий, а также IgG-аКЛ (82%) и IgM-аКЛ (48,1%), данные о частоте IgG/IgM анти- β_2 ГП противоречивы [30, 31].

Синдром системного воспалительного ответа при АФС. При КАФС наблюдаются отдельные проявления ССВО, включая ОРДС, энцефалопатию, судороги и кардиомиопатию. Несмотря на связь ССВО с повышением выработки цитокинов в острой фазе КАФС, их уровень не оценивается.

Критерии ССВО:

- 1) гипертермия (температура тела $>38^\circ\text{C}$) или гипотермия (температура тела $<36^\circ\text{C}$);
- 2) тахикардия (число сердечных сокращений >90 в минуту);
- 3) тахипноэ (число дыхательных движений >20 в минуту) или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст.);
- 4) лейкоцитоз (число лейкоцитов $>12 \cdot 10^9/\text{л}$), палочко-ядерный сдвиг ($>10\%$) или лейкопения (число лейкоцитов $<4 \cdot 10^9/\text{л}$) [7, 32].

Классификационные критерии

На 10-м Международном конгрессе по АФС были сформулированы **классификационные критерии КАФС**, впоследствии валидированные для установления диагноза [7]:

- доказанное вовлечение ≥ 3 органов и/или тканей;
- развитие клинических проявлений одновременно или менее чем за 1 нед;
- гистологическое подтверждение окклюзии микрососудистого русла*;
- лабораторное подтверждение циркуляции аФЛ**:
*при сочетании КАФС с васкулитом необходимо выявление значимого тромбоза; **аФЛ-позитивность в двух исследованиях с интервалом в 12 нед.

Определенный КАФС устанавливается при наличии всех 4 критериев.

Вероятный КАФС диагностируется при выявлении:

- 4 критериев с вовлечением 2 органов, систем и/или тканей;
- 4 критериев, за исключением лабораторного подтверждения циркуляции аФЛ;

- 1-го, 2-го и 4-го критериев;
- 1-го, 3-го и 4-го критериев при развитии третьего события более чем через 1 нед, но в течение 1 мес после манифестации, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика КАФС должна проводиться в максимально короткие сроки. При этом необходимо исключить следующие заболевания:

ДВС-синдром — системный процесс, характеризующийся гиперактивацией коагуляции и фибринолиза, развивающийся, как правило, при онкологических заболеваниях и септических состояниях. Сходство ДВС-синдрома и КАФС связано с образованием микротромбов и тромбоцитопенией. Кроме того, следует учитывать возможность развития КАФС в сочетании с ДВС-синдромом. Распространенные геморрагии с тромбоцитопенией и низкий уровень фибриногена специфичны для ДВС-синдрома, что позволяет отличать его от КАФС [33].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) — состояние, развивающееся в течение 4–15 дней после введения нефракционированного гепарина (НФГ) [34, 35]. При иммуноопосредованном варианте (II тип) ГИТ отмечается продукция антител к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4 (анти-гепарин-ТФ4), при связывании анти-гепарин-ТФ4 с тромбоцитами происходит их активация и агрегация, что лежит в основе тромбообразования. Дифференциальная диагностика основывается на данных анамнеза о введении гепарина, выявлении низких титров аФЛ и анти-гепарин-ТФ4 [36, 37]. Но анти-гепарин-ТФ4 встречаются у 10% аФЛ-позитивных пациентов, не получавших гепарин, а в трети случаев ГИТ выявляются аКЛ (преимущественно IgG). В спорных ситуациях для дифференциальной диагностики КАФС и ГИТ показано определение гепарин-индуцированной активации тромбоцитов [38].

HELLP-синдром — состояние, вызванное повреждением эндотелия с вовлечением терминальных отделов печеночных артериол и появлением специфических гистологических изменений (встречается в 0,6% всех беременностей). При HELLP-синдроме наблюдаются МАГА и повышение уровня печеночных ферментов. Происходит образование депозитов тромбоцитов и фибрина с формированием тромбов из фрагментированных эритроцитов при прохождении через поврежденное и тромбированное сосудистое русло печени. Тромбоцитопения является вторичной и связана с повышением потребления тромбоцитов [39]. Тяжелый HELLP-синдром, часто ассоциирующийся с эклампсией или преэклампсией, клинически напоминает КАФС и является прогностическим фактором, указывающим в том числе на возможность развития КАФС в старшем возрасте. HELLP-синдром регрессирует после родов, а КАФС может манифестировать через несколько дней/недель после родоразрешения. Исключать КАФС необходимо при МАГА в период гестации, после родов, при клинической картине HELLP-синдрома с циркуляцией высоких титров аФЛ [40].

ТТП — заболевание, в основе которого лежит агрегация тромбоцитов в капиллярах за счет выраженного снижения активности фактора фон Виллебранда, расщепляющего протеазу ADAMTS 13 до крупных мультимеров, а нерасщепленные мультимеры вызывают агрегацию тромбоцитов и тромбообразование [41, 42]. При ТТП аФЛ отсутствуют или опреде-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 3. Дифференциальная диагностика КАФС
Table 3. Differential diagnosis of CAPS

Параметр	КАФС	ТПП – ГУС	Критерии диагноза КАФС HELLP-синдром	сепсис	ДВС-синдром	ГИТ	почечный криз (ССД)
Анамнез	АФС, СКВ, ЗНО, гестация	ЗНО	Гестация	Инфекция	Инфекция, ЗНО, гестация	Гепарин (НФГ)	ССД
Тромбоз (калибр тромбов)	Крупные, мелкие	Мелкие	Мелкие	Крупные, мелкие	Мелкие	Крупные, мелкие	Мелкие
Гемолитическая анемия	–/+	++	+	–/+	–/+	–	+
Шистосциты	–/+	++	–/+	–/+	–/+	–	+
Уровень фибриногена	Нормальный/высокий	Нормальный/высокий	Нормальный/высокий	Нормальный/низкий	Нормальный/низкий	Нормальный/высокий	Нормальный/высокий
Маркер	аФЛ	ADAMTS13	–	–	–	Анти-гепарин-ТФ4	–

Примечание. ГУС – гемолитико-уремический синдром; ЗНО – злокачественные новообразования.

ляются в низких титрах [43, 44]. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что высокие титры аФЛ специфичны для КАФС, а низкий уровень ADAMTS13 – для ТПП (<5%) [42, 43].

Онкологические процессы – при неоплазии повышается риск тромбообразования, а тромботическая микроангиопатия осложняет ведение пациентов, что связано с окклюзией сосудов опухолевыми эмболами или тромбами. В отдельных случаях при онкологических заболеваниях регистрируются низкие титры аФЛ. Их циркуляция не увеличивает риск тромбообразования у пациентов с солидной неоплазией, но при онкогематологических процессах (лимфома Ходжкина) при наличии аФЛ возрастает риск развития тромбозов [44, 45].

Системные инфекции – эта патология, в частности сепсис, может вызывать МАГА и тромботическую микроангиопатию. Отмечаются нарушения коагуляции – от умеренной ее активности до фультинантного ДВС-синдрома. Вирусы, бактерии и простейшие могут индуцировать синтез аФЛ, чаще выявляются аКЛ в низких титрах, что не представляет ни патогенетического, ни клинического интереса [46, 47].

Таким образом, основными дифференциально-диагностическими признаками КАФС являются системная тромботическая микроангиопатия и аФЛ-позитивность. Необходим тщательный сбор анамнеза у пациента для выявления АФС, перенесенных тромбозов, неконтролируемой АГ, малигнизации, инфекций, беременности, использования лекарственных препаратов (химиотерапевтических, гепарина, оральных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста). Немаловажную роль играют инструментальные методы исследования, позволяющие определить локализацию и распространенность процесса (табл. 3) [7, 8]. Следовательно, ключевыми маркерами ГИТ являются антигепарин-ТФ4, ТПП – снижение активности ADAMTS13, КАФС – аФЛ. В спорных ситуациях требуется гистоморфологическое исследование с иммунохимическим анализом пораженного органа для выявления характерных микро-тромбов.

Лечение

Антикоагулянты. В острой фазе КАФС проводится антикоагулянтная терапия с использованием НФГ или низкомолекулярных гепаринов (НМГ), при этом отмечается доказанное фактическими данными повышение выживаемости пациентов, препаратами выбора являются НФГ [48, 49]. Механизм действия гепаринов связан с блокированием тромбообразования посредством подавления активности тромбина, стимуляции фибринолиза, ингибирования системы комплемента и подавления связывания аФЛ на поверхности рецепторов таргетных клеток. После стабилизации состояния пациента переводят на пероральную терапию антагонистами витамина К (АВК) и при достижении целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО), равного 2,0–3,0, НФГ/НМГ отменяют [6]. Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) назначают в исключительных ситуациях при невозможности использования АВК в связи с переносимостью и гиперчувствительностью (рис. 2) [7].

Глюкокортикоиды (ГК). Эти препараты используются для иммуносупрессии и ингибирования цитокинового каскада. Механизм их действия основан на подавлении транскрипционного фактора NF-κB, медиатора, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и тромбообразования. По данным международного регистра пациентов с КАФС (CAPS Registry), более чем в 99% случаев ГК назначаются в комбинации с антикоагулянтами [50]. Рекомендаций в отношении оптимального способа введения, дозы и продолжительности лечения ГК не существует. Как правило, при КАФС применяется пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг/сут в течение 3–5 дней [51].

Плазмаферез. Цель плазмафереза – элиминация циркулирующих аФЛ, иммунных комплексов, цитокинов, ФНОα и компонентов комплемента. Плазмаферез проводят до получения клинического ответа. В 1998 г. R.A. Asherson и соавт. [51] предложили использовать «тройную терапию»: антикоагулянты, ГК и плазмаферез. За 2001–2005 гг. на фоне «тройной терапии» смертность от КАФС снизилась с 53 до 33%, что указывает на эффективность данной комбинации

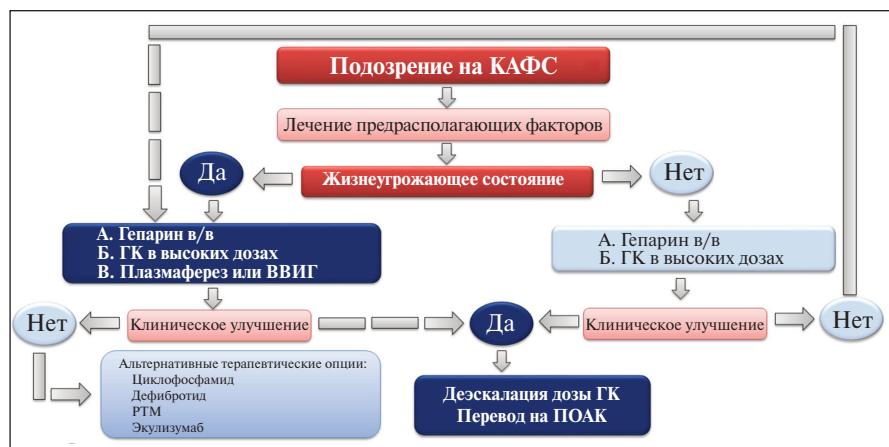


Рис. 2. Алгоритм терапевтической тактики при КАФС. В/в – внутривенное введение
Fig. 2. Algorithm of therapeutic tactics in CAPS. v/v – intravenous administration

[52, 53]. В исследовании эффективности «тройной терапии» и изолированного применения плазмафереза и ГК с антикоагулянтной терапией, в котором участвовали 502 пациента с КАФС, статистически значимых различий не выявлено. Полученные результаты позволяют говорить об отсутствии преимуществ одновременного использования антикоагулянтов, ГК и плазмафереза. Следовательно, при недоступности данного метода для снижения риска смерти от КАФС можно применять антикоагулянты и ГК без плазмафереза [50]. В качестве заменяющей жидкости чаще используют свежемороженную плазму или раствор альбумина. Свежемороженая плазма содержит естественные антикоагулянты и повышает активность ADAMTS 13.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Препарат используется в комбинации с антикоагулянтами, ГК и/или плазмаферезом и повышает выживаемость пациентов. ВВИГ вводят в дозе 0,4 г/сут/кг в течение 5 дней; при комбинации с плазмаферезом внутривенное введение следует начинать на следующий день после окончания плазмафереза для предотвращения элиминации ВВИГ. Препарат непосредственно взаимодействует с Fc-рецептором, снижает синтез патологических антител и увеличивает их клиренс, что приводит к ингибированию выработки цитокинов, активации системы комплемента и модуляции активности Т-клеток. ВВИГ применяют с осторожностью при высоком риске острого почечного повреждения и тромбозомболических осложнений, особенно при необходимости отмены антикоагулянтов и высокой вероятности кровотечений. К факторам, ограничивающим применение ВВИГ, относят пожилой возраст, сахарный диабет, АГ, гиперхолестеринемию. Снижение риска тромбоза связано с увеличением уровня гидратации, уменьшением скорости внутривенной инфузии, отказом от гипертонических растворов с низким содержанием глюкозы, особенно при поражении почек [54, 55].

Генно-инженерные биологические препараты. Из препаратов этой группы используют ритуксимаб (РТМ) – химерное моноклональное антитело к CD20-антигенам В-лимфоцитов. При уменьшении числа циркулирующих В-клеток снижается продукция провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6 [55, 56]. РТМ назначается при резистентности системных аутоиммунных заболеваний (СКВ, РА, ССД) к стандартной терапии, в том числе при АФС. Кроме того,

РТМ позволяет более эффективно, чем стандартная терапия, контролировать некритерияльные проявления АФС (тромбоцитопению, кожные язвы, когнитивную дисфункцию). G.L. Egge и соавт. [57] наблюдали стабилизацию состояния и снижение уровня аФЛ у 8 из 12 пациентов с рефрактерной тромбоцитопенией и рецидивирующими тромбозами. РТМ используется в качестве второй линии терапии КАФС при отсутствии клинического ответа и неэффективности стандартной терапии [57, 58].

Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к C5-компоненту комплемента, блокирует расщепление, образование, активацию C5a и формирующийся вследствие активации комплемента МАК C5b-9 системы комплемента [59]. Экулизумаб применяется для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного ГУС. При КАФС и его осложнениях экулизумаб уменьшает активность системы комплемента за счет снижения индукции эндотелиоцитов, экспрессии тканевого фактора моноцитов, агрегации тромбоцитов при тромботической микроангиопатии. Описано профилактическое использование экулизумаба у пациентов с рецидивирующим АФС/КАФС. Однако данные о применении экулизумаба при КАФС ограничены и требуют уточнения [60].

Другие терапевтические опции. Циклофосфамид назначается в дозе 0,5–1 г/м² для лечения КАФС при СКВ. Его также используют при неблагоприятном прогнозе у пациентов с первичным АФС [7, 8]. Циклофосфамид показан при высоком уровне аФЛ с целью закрепления эффекта после плазмафереза и/или применения ВВИГ [59].

Дефибротид – полидеоксирибонуклеотид, имеющий антитромботические свойства, снижает прокоагулянтную активность, улучшает фибринолитическую функцию эндотелиоцитов. Простаглицлин, мощный ингибитор агрегации тромбоцитов и вазодилатор, а также фибринолитики (стрептокиназа, урокиназа и активатор тканевого плазминогена) теоретически могут быть полезны для профилактики тромбозов, но их эффективность при КАФС не доказана [55].

Прогноз

Ранее смертность при КАФС достигала 50%. Среди причин летальных исходов лидировали поражение ЦНС (19,5%), сердца (14,1%), легких с развитием ОРДС (7,1%) и инфекции (14,1%). При морфологическом исследовании выявлялись микротромбозы (89%), инфаркты (53,4%), неинфекционный эндокардит (27,6%), тромбоз крупных сосудов (19%). Возраст старше 36 лет, СКВ, поражение легких и почек, позитивность по антинуклеарным антителам ассоциированы с более высокой смертностью. В последние десятилетия смертность уменьшилась до 30%, что может быть связано с улучшением диагностики КАФС и расширением возможностей его лекарственной терапии. По некоторым данным, прогноз улучшается при использовании стратегии «тройной терапии» с применением антикоагулянтов, ГК и/или плазмафереза и ВВИГ. Более чем у 60% больных при проведении эффективной

антикоагулянтной терапии тромбозы после подавления КАФС отсутствовали, у 15% больных в течение 6 лет отмечались АФС-ассоциированные проявления [6, 7].

Профилактика

Главным компонентом профилактики КАФС является пожизненная антикоагулянтная терапия варфарином для предотвращения рецидива тромбоза после острого эпизода КАФС. Выделяют стандартный (МНО 2,0–3,0) и интенсифицированный (МНО >3,0) режимы такого лечения, при этом большинство экспертов отдают предпочтение последнему. Как правило, антикоагулянты назначаются в дозах, превышающих стандартные. При хирургических вмешательствах необходим перевод пациента с варфарина на парентеральную антикоагулянтную терапию НМГ [8, 9, 31]. В интраоперационном периоде рекомендуется свести к минимуму срок отмены антикоагулянтов. В послеоперационном периоде при отсутствии противопоказаний необходимо раннее возобновление антикоагулянтной терапии, поскольку при использовании стандартных ее схем у пациентов с АФС возможно возникновение тромбозов. В послеродовом периоде проводится адекватное парентеральное лечение антикоагу-

лянтами не менее 6 нед. Пациентам с КАФС в анамнезе противопоказаны оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия. При развитии инфекционных заболеваний рекомендуется адекватная антибиотикотерапия независимо от титров аФЛ [7, 8].

Заключение

КАФС — редкое состояние ($\approx 1\%$ при АФС), характеризующееся высокой смертностью в результате образования множественных тромбов в микрососудистом русле жизнеобеспечивающих органов и систем с быстрым развитием и прогрессированием клинических проявлений. В настоящее время требуется исследование патогенетических механизмов АФС и КАФС, которые недостаточно изучены. Необходима настороженность в отношении вероятности развития КАФС у пациента с поражением ≥ 3 органов при формировании множественных микротромбов и аФЛ-позитивности. Своевременная диагностика позволяет в оптимальные сроки начать терапию антикоагулянтами и иммуносупрессивными препаратами (ГК, плазмаферез, ВВИГ, РТМ и экулизумаб), что является ключевым фактором прогноза и повышения выживаемости пациентов с КАФС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1296–304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213. Epub 2019 May 15.
2. 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 Feb;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
3. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S43–S47. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X.
4. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al. 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 Nov;65(11):1869–73. doi: 10.1002/acr.22066.
5. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение. Тромбоз, гемостаз и реология. 2021;(2):4–15. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Antiphospholipid antibodies and their clinical significance. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2021;(2):4–15. (In Russ.)].
6. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2017 Apr;10(4):365–74. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522. Epub 2017 Mar 13.
7. Cervera R, Rodriguez-Pinty I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018 Aug;92:1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007. Epub 2018 May 18.
8. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol*. 2014 Jan;3(1):9–17. doi: 10.12860/jnp.2014.03. Epub 2014 Jan 1.
9. Damian LRS, Cristea A. Viral-induced catastrophic antiphospholipid syndrome: two cases with favourable outcome. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:330.
10. Kim S, Moskowicz NK, DiCarlo EF, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by sepsis. *HSS J*. 2009 Feb;5(1):67–72. doi: 10.1007/s11420-008-9103-6. Epub 2008 Dec 19.
11. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА и др. Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. Современная ревматология. 2023;17(1):31–7. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, et al. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):31–7. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2023-1-31-37.
12. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macias-Diaz S, et al. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1066–71. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.009. Epub 2015 Jul 22.
13. Salluh JI, Soares M, De Meis E. Antiphospholipid antibodies and multiple organ failure in critically ill cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(2):79–82. doi: 10.1590/s1807-59322009000200003.
14. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Ли́ла АМ. Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме. Современная ревматология. 2021;15(4):101–6. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Lila AM. Assessment of the activity and organ damage in antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):101–6. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-4-101-106.
15. Miesbach W, Asherson RA, Cervera R, et al. The role of malignancies in patients with catastrophic anti-phospholipid (Asherson's) syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2109–14. doi: 10.1007/s10067-007-0634-x. Epub 2007 May 24.
16. Жилиев ЕВ, Дичева ДТ, Гуленченко ЮС и др. Катастрофическое течение антифосфолипидного синдрома. Справочник поликлинического врача. 2011;(5):43–8. [Zhilyaev EV, Dicheva DT, Gulenchenko YuS, et al. Catastrophic course of antiphospholipid syndrome. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011;(5):43–8. (In Russ.)].
17. Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):740–6. doi: 10.1136/ard.2006.061671. Epub 2007 Jan 12.
18. Полушин ЮС, Гаврилова ЕГ, Шлык ИВ и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19. Вестник

- анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(1):17-26.
- [Polushin YuS, Gavrilova EG, Shlyk IV, et al. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021;18(1):17-26. (In Russ.)].
19. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Sep;52(9):1635-41. doi: 10.1093/rheumatology/ket167. Epub 2013 May 15.
20. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013 Aug 22;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
21. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):330-9. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52. Epub 2011 May 10.
22. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033-44. doi: 10.1056/NEJMr1112830.
23. Meager A. Measurement of cytokines by bioassays: theory and application. *Methods*. 2006 Apr;38(4):237-52. doi: 10.1016/j.jymeth.2005.11.005.
24. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1058-66. doi: 10.1056/NEJM200104053441406.
25. Rangel ML, Alghamdi I, Contreras G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Lupus*. 2013 Jul;22(8):855-64. doi: 10.1177/0961203313491024. Epub 2013 May 30.
26. Espinosa G, Rodriguez-Pinty I, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Panminerva Med*. 2017 Sep;59(3):254-68. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03324-9. Epub 2017 May 8.
27. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev*. 2010 Dec;10(2):74-9. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.005. Epub 2010 Aug 7.
28. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, et al. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol*. 2019 May 10;10:941. doi: 10.3389/fimmu.2019.00941. eCollection 2019.
29. Moll S, Kudrik FJ, Thomas DB. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Hematol*. 2003 Apr;72(4):278-9. doi: 10.1002/ajh.10268.
30. Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):699-707. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.002. Epub 2014 Mar 20.
31. Gebhart J, Posch F, Koder S, et al. Increased mortality in patients with the lupus anticoagulant: the Vienna Lupus Anticoagulant and Thrombosis Study (LATS). *Blood*. 2015 May 28;125(22):3477-83. doi: 10.1182/blood-2014-11-611129. Epub 2015 Mar 25.
32. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12(7):530-4. doi: 10.1191/0961203303lu3940a.
33. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):586-92. doi: 10.1056/NEJM199908193410807.
34. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):809-17. doi: 10.1056/NEJMc052967.
35. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 2008 Jul;121(7):632-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.03.012.
36. Gruel Y, Rupin A, Watier H, et al. Anticardiolipin antibodies in heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Res*. 1992 Sep 1;67(5):601-6. doi: 10.1016/0049-3848(92)90020-b.
37. Alpert D, Mandl LA, Erkan D, et al. Anti-heparin platelet factor 4 antibodies in systemic lupus erythematosus are associated with IgM antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):395-401. doi: 10.1136/ard.2007.074476. Epub 2007 Jul 20.
38. Круглый ЛБ, Фомичева ОА, Власова ЭЕ и др. Антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения: опыт проведения ангиопластики ствола левой коронарной артерии (клинический случай). *Кардиологический вестник*. 2014;9(2):76-84.
- [Krugly LB, Fomicheva OA, Vlasova EE, et al. Antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia: an experience of angioplasty and stenting of the left main coronary artery performing (clinical case). *Kardiologicheskii vestnik*. 2014;9(2):76-84. (In Russ.)].
37. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 1999 Jun;42(2):381-9. doi: 10.1097/00003081-199906000-00022.
38. Rodriguez-Pinto I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jan;17(1):482. doi: 10.1007/s11926-014-0482-z.
39. Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3260-4. doi: 10.1002/art.20551.
40. Matsuda J, Sanaka T, Gohchi K, et al. Occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies in association with a decreased activity of von Willebrand factor-cleaving protease. *Lupus*. 2002;11(7):463-4. doi:10.1191/0961203302lu230xx.
41. Montecucco C, Di Lauro M, Bobbio-Palavicini E, et al. Anti-phospholipid antibodies and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Rheumatol*. 1987 Oct-Dec;5(4):355-8.
42. Ardiles LG, Olavarria F, Elgueta M, et al. Anticardiolipin antibodies in classic pediatric hemolytic-uremic syndrome: a possible pathogenic role. *Nephron*. 1998;78(3):278-83. doi: 10.1159/000044936.
43. Кирсанова ТВ, Федорова ТА, Гурбанова СР и др. Эффективность плазмообмена в терапии рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с беременностью. *Акушерство и гинекология*. 2021;(6):186-91.
- [Kirsanova TV, Fedorova TA, Gurbanova SR, et al. Plasma exchange efficiency in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome recurrence associated with pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(6):186-91. (In Russ.)].
44. Font C, Vidal L, Espinosa G, et al. Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism. *Autoimmun Rev*. 2011 Feb;10(4):222-7. doi: 10.1016/j.autrev.2010.10.006. Epub 2010 Oct 16.
45. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J*. 2004;5(4):341-6. doi: 10.1038/sj.thj.6200377.
46. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun*. 2009 May-Jun;32(3-4):240-5. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008. Epub 2009 Mar 26.
47. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Oct;11(10):586-96. doi: 10.1038/nrrheum.2015.88. Epub 2015 Jun 30.
48. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):265S-286S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.265S.
49. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004 Nov;10(11):1222-6. doi: 10.1038/nm1121. Epub 2004 Oct 17.
50. Cervera R. CAPS Registry. *Lupus*. 2012 Jun;21(7):755-7. doi: 10.1177/0961203312436866.
51. Asherson RA, Cervera R, Piette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998 May;77(3):195-207. doi: 10.1097/00005792-199805000-00005.
52. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R,

- et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2568-76. doi: 10.1002/art.22018.
53. Rodriguez-Pinto I, Espinosa G, Erkan D, et al; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jul 1;57(7):1264-70. doi: 10.1093/rheumatology/key082.
54. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005 Dec;29(3):173-84. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:173.
55. Espinosa G, Berman H, Cervera R. Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2011 Sep;10(11):664-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.031. Epub 2011 May 1.
56. Erkan D, Vega J, Ramyn G, et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013 Feb;65(2):464-71. doi: 10.1002/art.37759.
57. Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus.* 2008 Jan;17(1):50-5. doi: 10.1177/0961203307085251.
58. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013 Sep;12(11):1085-90. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.004. Epub 2013 Jun 15.
59. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2719-23. doi: 10.1002/art.34440.
60. Vora SK, Asherson RA, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med.* 2006 May-Jun;21(3):144-59. doi: 10.1177/0885066606287041.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.04.2023/25.05.2023/28.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Клименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Гаффарова А.С. <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

Демидова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>