

Катастрофический антифосфолипидный синдром: диагностика и лечение

Решетняк Т.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) — редкое и опасное для жизни заболевание, характеризующееся множественными сосудистыми осложнениями на фоне наличия в крови антифосфолипидных антител. В настоящее время КАФС остается сложной диагностической задачей и требует срочного лечения. В статье обобщены классификационные критерии КАФС и международные рекомендации по ведению таких пациентов. Отмечено, что сохраняется неудовлетворенная потребность в оценке фармакологических средств, помимо антикоагулянтов, которые нацелены на различные тромбовоспалительные пути.

Ключевые слова: катастрофический антифосфолипидный синдром; тромбозы; антикоагулянты; глюкокортикоиды; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для цитирования: Решетняк Т.М. Катастрофический антифосфолипидный синдром: диагностика и лечение. Современная ревматология. 2026;20(4):7–14. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-4-7-14>

Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and treatment

Reshetnyak T.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is a rare and life-threatening disease characterized by multiple vascular complications in the presence of antiphospholipid antibodies in the blood. Currently, CAPS remains a challenging diagnostic task and requires urgent treatment. The article summarizes the CAPS classification criteria and international recommendations for the management of such patients. It is noted that there remains an unmet need to evaluate pharmacological agents, beyond anticoagulants, that target various thromboinflammatory pathways.

Keywords: catastrophic antiphospholipid syndrome; thromboses; anticoagulants; glucocorticoids; biologic agents.

Contact: Tatiana Magomedalieva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For citation: Reshetnyak T.M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(4):7–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-4-7-14>

Антифосфолипидный синдром (АФС) считается наиболее частой причиной приобретенной тромбофилии и является моделью антителоиндуцированного тромбоза [1, 2]. В недавнем обзоре частота антифосфолипидных антител (аФЛ) у молодых пациентов с цереброваскулярными эпизодами составляла 17%, увеличиваясь до 22% у больных с инсультом и с антителами к кардиолипину (аКЛ) [3]. При потере беременности, инфаркте миокарда, тромбозе глубоких вен общая частота аФЛ-позитивности была оценена в 6; 11 и 9,5% соответственно [4]. В настоящее время существует консенсус, согласно которому при АФС с тромботическими проявлениями показана длительная пероральная терапия антикоагулянтами (АК), при этом препаратом выбора остается варфарин [5] или (для женщин с акушерскими проблемами) аспирин с гепарином либо без него [6]. Примерно у 1% пациентов с АФС развивается тяжелая клиническая картина, характеризующаяся множе-

ственными тромбозами, в основном мелких сосудов [7–11]. Из-за плохого прогноза эта опасная для жизни форма заболевания получила название «катастрофический антифосфолипидный синдром» (КАФС) [9–11].

Диагностика и клинические проявления КАФС

В 2018 г. проектная группа McMaster RARE-Bestpractices [12, 13] опубликовала пилотные рекомендации по диагностике и лечению редкого заболевания — КАФС — с учетом рекомендаций GIN-McMaster и методологии GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Авторы подчеркнули, что многие из этих рекомендаций носят условный характер из-за особенностей подгрупп при данном заболевании, а также различий в предпочтениях пациентов.

Пациенты с КАФС имеют общие черты (табл. 1), которые отражены в классификационных критериях [11, 14]. Боль-

Таблица 1. Предварительные классификационные критерии КАФС [14]
Table 1. Preliminary CAPS classification criteria [14]

1. Вовлечение ≥ 3 органов, систем и/или тканей* (желательно инструментальное подтверждение окклюзии сосудов)
2. Развитие полиорганных проявлений одновременно или в срок < 1 нед
3. Морфологическое подтверждение окклюзии сосудов по крайней мере одного органа или ткани (может быть представлено наряду с наличием признаков васкулита)**
4. Серологическое подтверждение наличия волчаночного антикоагулянта или аКЛ (если у больного ранее не диагностировался АФС, наличие аФЛ должно быть подтверждено)***

Достоверный КАФС: наличие всех 4 признаков

Вероятный КАФС:

- 1) все 4 признака, однако вовлечены только 2 органа, системы и/или ткани;
- 2) все 4 признака, за исключением данных серологического исследования (наличия аФЛ), проведенного 12 нед назад;
- 3) 1-й, 2-й и 4-й признаки;
- 4) 1-й, 3-й и 4-й признаки и развитие 3-го случая тромбоза за период > 1 нед, но < 1 мес, несмотря на терапию АК

*Как правило, клинические признаки тромбоза сосудов, подтверждаемые при необходимости методами визуализации. Поражение почек определяется при наличии повышения уровня креатинина в сыворотке крови на $> 50\%$, тяжелой артериальной гипертензии ($> 180/100$ мм рт. ст.) и/или протеинурии (> 500 мг/сут). **Для гистологического подтверждения необходимо наличие существенных признаков тромбоза, хотя иногда могут выявляться признаки васкулита. ***Если у пациента ранее не был диагностирован АФС, для лабораторного подтверждения требуется выявление аФЛ по крайней мере в ≥ 2 случаях с интервалом в 6 нед (необязательно во время события) в соответствии с предложенными предварительными критериями классификации определенного АФС.

шинство больных КАФС попадают в отделения интенсивной терапии с полиорганной недостаточностью.

Из-за редкости этого синдрома в 2000 г. Европейским форумом по аФЛ, сетью исследовательских групп, занимающихся разработкой многоцентровых проектов на больших популяциях больных АФС, был создан международный регистр пациентов с КАФС (CAPS Registry) [15, 16]. В настоящее время он содержит данные более 500 пациентов с КАФС. Анализ накопленных материалов позволил не только описать клинические и лабораторные характеристики синдрома [17–19], но и разработать диагностические алгоритмы [20], классификационные критерии, а также рекомендации [12, 18, 21] по ведению больных КАФС.

КАФС — отдельная форма АФС, которая может развиваться в рамках как вторичного, так и первичного АФС. Сегодня не принято разделять АФС на первичный и вторичный в связи со схожестью клинических проявлений. Наличие любого заболевания, на фоне которого возник АФС, подразумевает его вторичный вариант, а исключение другой патологии позволяет верифицировать первичный вариант [1, 2].

Достоверность критериев КАФС была низкой. Существует только одно исследование, подтверждающее предварительные критерии у первых 220 пациентов из регистра КАФС по сравнению с 175 пациентами с системной красной волчанкой (СКВ) или АФС либо с обоими этими заболеваниями, которые составили контрольную группу. Чувствительность критериев в этом исследовании достигала 90%, а специфичность — 99% [18]. Низкую диагностическую ценность критериев КАФС связывают с тем, что исследователям был известен основной диагноз, а в группе сравнения не было пациентов с напоминающими КАФС клиническими проявлениями, не укладывающимися в критерии достоверного КАФС.

В табл. 2 кратко изложены рекомендации группы McMaster RARE-Bestpractices по ведению пациентов с КАФС [12].

Анализ 500 пациентов, включенных в регистр КАФС [16], показал, что 69% из них составляли женщины в среднем 38 лет. Первичный АФС был у 60% больных, СКВ — у 30%,

волчаночноподобный синдром — у 4%, другие аутоиммунные заболевания — у 6%. КАФС может развиваться *de novo*, без какого-либо тромбоза в анамнезе (46%) [16, 20]. В целом клинические проявления КАФС определялись двумя факторами: тромбозом и повреждением органов, непосредственно вовлеченных в окклюзионный процесс, а также возникновением синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) с развитием цитокинового шторма.

Лечение КАФС

Смертность от КАФС остается чрезвычайно высокой, несмотря на терапию [22–24]. На основе анализа сотен пациентов, включенных в регистр КАФС, был предложен терапевтический подход при этом синдроме [25–27] (см. рисунок).

Улучшение прогноза отмечалось только при использовании АК, однако самую высокую выживаемость (70%) обеспечивала комбинация АК + ГК + ПФ и/или ВВИГ [20, 28, 29]. В недавно опубликованном анализе, включавшем 500 пациентов с КАФС, при применении АК выздоровление зафиксировано в 63% случаев по сравнению с отсутствием такой терапии (22%), $p < 0,0001$. Смертность на фоне комбинации АК + ГК + ПФ и/или ВВИГ составляла 28,6%, в то время как при использовании других комбинаций — 41,1% [29]. Тройная терапия позволила снизить смертность от КАФС на 47% [28].

В 2014 г. на 14-м Международном конгрессе по аФЛ экспертная группа по КАФС на основании оценки имевшихся на тот период данных о лечении этого синдрома рекомендовала применение комбинации АК + ГК + ПФ и/или ВВИГ (уровень рекомендации — В). У пациентов с СКВ было предложено добавление к тройной терапии циклофосфамида (уровень рекомендации — D) [28].

Проектная группа McMaster RARE-Bestpractices выбрала КАФС в качестве пилотного проекта по разработке рекомендаций для лечения редкого заболевания (см. табл. 2) [12]. В первой линии терапии при КАФС предложено использовать

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 2. Краткое изложение рекомендаций по ведению пациентов с КАФС группы McMaster RARE-Bestpractices [12] (в модификации авторов)

Table 2. Summary of recommendations for the management of patients with CAPS by the McMaster RARE-Bestpractices group [12] (modified by the authors)

Рекомендации по ведению пациентов с КАФС	Сила рекомендации, степень доказательности
1. При подозрении на КАФС рекомендовано использование его классификационных критериев	Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности
2. Биопсия для подтверждения КАФС может проводиться или не проводится	Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности
3. Исследование панели аФЛ	Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности
4. В качестве первой линии показана комбинированная терапия ГК и гепарином, а также ПФ или ВВИГ вместо отдельных препаратов или комбинаций других методов лечения	Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности
5. Использование АК в терапевтических дозах в качестве первой линии терапии	Убедительная рекомендация, очень низкая степень доказательности
6. Проведение ПФ в качестве первой линии	Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности
7. Применение ВВИГ в качестве первой линии терапии	Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности
8. Назначение антитромбоцитарных препаратов в качестве дополнительной терапии. У пациентов, которым АК противопоказаны по причинам, отличным от кровотечений, альтернативой могут быть антитромбоцитарные препараты	Для дополнительной терапии: рекомендация условная, очень низкая степень доказательности. Для альтернативной терапии АК: настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности
9. Не рекомендуется использование РТМ в качестве первой линии терапии	Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности
10. Не рекомендуется назначение ГК в качестве первой линии терапии	Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности

Примечание. ГК — глюкокортикоиды; ПФ — плазмаферез; ВВИГ — человеческий внутривенный иммуноглобулин; РТМ — ритуксимаб.

комбинацию ГК + АК (гепарин или его производные) + ПФ и/или ВВИГ вместо отдельных препаратов или других комбинаций методов (см. табл. 2, рекомендация 4).

У пациентов с клиническим подозрением на КАФС устранение провоцирующих факторов и поддерживающее лечение следует проводить вместе со специфической терапией. Рекомендация использовать комбинацию АК (гепарина) с высокими дозами ГК в качестве первой линии лечения носит условный характер из-за очень низкого уровня доказательств. Эксперты отметили несоответствие рекомендаций, касающихся применения монотерапии ГК в первой линии, и пользы их назначения в сочетании с другими лекарственными средствами (см. табл. 2, рекомендации 10 и 4). Для некоторых групп пациентов с КАФС могут быть более строгие рекомендации в отношении компонентов комбинированной терапии. При тромботической микроангиопатии (ТМА) следует отдавать предпочтение ПФ, а не ВВИГ. Дополнительно добавление ПО и/или ВВИГ должно рассматриваться в сопутствующих опасных для жизни ситуациях [21, 26–28] с их оценкой по методологии GRADE.

В качестве первой линии лечения КАФС рекомендовано использование АК в терапевтических дозах, в частности нефракционированного гепарина (настоятельная рекомендация, несмотря на очень низкий уровень доказательств). Потенциальная угроза смерти при КАФС превышает риск применения АК — их назначение показано пациентам всех групп [29]. Эксперты предостерегли от использования прямых пероральных АК, поскольку их эффективность неизвестна. Следует соблюдать осторожность и индивидуально подбирать лечение у пациентов

с кровотечением или повышенным риском его возникновения. В метаанализе двух исследований [20, 30] показана значительно более низкая смертность у пациентов, получавших АК (отношение шансов, ОШ 0,18; 95% доверительный интервал, ДИ 0,09–0,38). Сравнительные оценки других исходов были недоступны. Ни в одном исследовании не сообщалось о случаях кровотечения. Вне терапии АК риск кровотечения различался и зависел от наличия или отсутствия таких факторов риска, как доза АК, нарушения гемостаза, возраст, сопутствующие заболевания и печеночная дисфункция [31].

В первой линии терапии КАФС рекомендуется использовать ПФ (см. табл. 2, рекомендация 6). По данным шести исследований [19, 30, 34], в которых большинство пациентов (319 из 343) были из регистра КАФС, тенденция снижения смертности на фоне сеансов ПФ подтверждает условную рекомендацию его применения в качестве первой линии в сочетании с фармакотерапией. Большинству пациентов ПФ проводился в сочетании с медикаментозным лечением. Достаточных данных для прямого сравнения внутривенного (в/в) введения лекарственных средств и ПФ не было. Группа экспертов поддерживает применение обоих методов лечения в качестве первой линии, при этом отводится достаточно времени для подтверждения клинического эффекта до момента перехода с ПФ на в/в вливание препаратов и наоборот. Более высокий риск постоянной органной дисфункции и неврологического дефицита у выживших больных, которым проводился ПФ, был связан с конкурирующим риском (более высокие шансы на выживание, но с некоторой степенью функциональных нару-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

а

Терапия первой линии



б

Дополнительная терапия при выраженной тромбоцитопении на фоне первичного КАФС и других иммунных формах

Дополнительно к терапии первой линии: трехкомпонентная терапия (ГК, ПО, ВВИГ, АК).

При тяжелом КАФС и подтвержденной СКВ: циклофосфамид 700 мг/м² или 500 мг 1 раз в 2 нед в течение 3–6 мес.

Другие препараты, хорошо зарекомендовавшие себя при СКВ (например БЛМ, анифролумаб), также могут использоваться при КАФС, ассоциированном с СКВ.

Антитромбоцитарные препараты в дополнение к АК: низкие дозы аспирина (80–100 мг/сут).

РТМ из расчета 375 мг/м² или введение 500–1000 мг дважды с интервалом в 7–14 дней.

Рефрактерный КАФС

Экулизумаб: подавляет терминальную активность комплемента, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, полностью блокирует расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. 900–1200 мг 1 раз в неделю в острую фазу, далее 900 мг 1 раз в 2 нед

ГКХ?

Дефибротид?

Сиролимус?

Терапевтические схемы при КАФС: а – терапия первой линии; б – терапия при тромбоцитопении и рефрактерном течении.

ПЗ – преднизолон; ПО – плазмообмен; МНО – международное нормализованное отношение; БЛМ – белимумаб;

КХ – гидроксихлорохин

Therapeutic regimens for CAPS: a – first-line therapy; b – therapy for thrombocytopenia and refractory course. PDN – prednisone;

PE – plasma exchange; INR – international normalized ratio; BLM – belimumab; HCQ – hydroxychloroquine

шений). Пациентам с микроангиопатической гемолитической анемией следует настоятельно рекомендовать проведение ПФ. Данных о выборе замещающей жидкости, сроках и количестве сеансов ПФ недостаточно для разработки соответствующих рекомендаций. В метаанализе выявлен незначительно более низкий уровень смертности в группе ПФ по сравнению с группой без ПФ (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,41–1,12). На фоне ПФ у выживших пациентов отмечена более высокая вероятность стойкой органной дисфункции (ОШ 5,01; 95% ДИ 0,72–34,75) и стойкого неврологического дефицита (ОШ 8,00; 95% ДИ 0,25–255,75) при более низких шансах на полное выздоровление (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,04–1,85). Ни в одном исследовании не сообщалось о негативном действии ПФ. Общие нежелательные явления (НЯ), связанные с ПФ, в виде лихорадки (7,7%),

крапивницы (7,4%) и симптоматической гипокальциемии (7,3%) наблюдались у 36% пациентов [35]. Уровень смертности составил 0,03–0,05%.

ВВИГ включен в терапию первой линии при КАФС (см. табл. 2). ВВИГ был описан как полезный при КАФС, особенно в случаях иммунной тромбоцитопении (ИТ) [16]. Следует избегать применения ВВИГ у пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью из-за повышенного риска неблагоприятных последствий для почек. Не выявлено различий между режимами, включающими ПО или ВВИГ. Исследований, специально оценивающих НЯ ВВИГ при КАФС, не проводилось. При использовании ВВИГ по другим показаниям в 5–15% случаев возникают НЯ, в том числе гриппоподобные симптомы и анафилактические или анафилактические реакции [36]. Среди отдаленных реакций

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 3. ГИБП в лечении АФС [37]
Table 3. Biologic agents in the treatment of APS [37]

Препарат	Механизм действия	Возможные показания для назначения
Экулизумаб	Ингибитор C5- компонента комплемента	КАФС, резистентный к стандартному лечению, КАФС после трансплантации почки, острой ТМА у пациентов с нефропатией, связанной с аФЛ, АФС во время беременности или педиатрический КАФС
РТМ	Моноклональное антитело I типа к CD20	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия или другие гематологические и микротромботические проявления, на фоне позитивности по аФЛ либо некритериальных проявлений; альтернативный вариант КАФС, не поддающийся стандартному лечению, резистентный к терапии акушерский АФС и педиатрический КАФС
Обинутумаб	Моноклональные антитела II типа к CD20 (деплегия В-клеток в основном за счет DCD)	Альтернатива РТМ при АФС
БЛМ	Ингибитор BAFF/Blys	Потенциальное лечение позитивных по аФЛ пациентов или больных с первичным АФС с высоким риском развития тромботических осложнений
Даратумаб	Моноклональные антитела к CD38	Рефрактерный АФС
Занубрутиниб	Ингибитор тирозинкиназы Брутона	Не сформулированы, доказательства собираются
Ингибиторы ФНО α	Моноклональные антитела к ФНО α : АДА, ЦЗП	Рефрактерный к терапии акушерский АФС

Примечание. DCD (diverse cell death) – прямая гибель клеток; BAFF/Blys (B cell activating factor / B lymphocyte stimulator) – фактор активации В-клеток/стимулятор В-лимфоцитов; ФНО α – фактор некроза опухоли α ; АДА – адалимумаб; ЦЗП – цертолизумаба пэгол.

описаны тромбоэмболические явления, асептический менингит, острое повреждение почек и гемолиз.

В рекомендациях McMaster RARE-Bestpractices предлагается использовать в качестве дополнительной терапии антитромбоцитарные препараты (см. табл. 2, *рекомендация 8*). Пациентам, которым АК противопоказаны по причинам, не связанным с кровотечением, в качестве альтернативы назначают антитромбоцитарные препараты [12, 29].

РТМ не используется в качестве первой линии терапии КАФС (см. табл. 2, *рекомендация 9*). Хотя АК являются основными препаратами при АФС, они неэффективны примерно в 20–30% случаев акушерского АФС и более чем в 30% случаев тромботического АФС [37]. Остается потребность в новых методах лечения, помимо АК. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как РТМ и экулизумаб, были рекомендованы для терапии рефрактерного КАФС, а также некритериальных проявлений АФС (табл. 3). РТМ был эффективен в качестве дополнительной терапии КАФС, рефрактерного к традиционному лечению, а также при рецидивирующем течении [37, 38]. Эти рекомендации основаны на фактических данных низкого уровня доказательности и отражают мнение экспертов. В работе Н. Верман и соавт. [38] РТМ получали 20 (4,6%) из 441 пациента регистра КАФС. Из них 16 (80%) выздоровели после острого эпизода КАФС и 4 (20%) умерли. Изолированный эффект РТМ трудно оценить из-за небольшого числа пациентов и проведения у них тройной комбинированной терапии [38].

Как было отмечено выше, в рекомендациях McMaster RARE-Bestpractices (см. табл. 2, *рекомендация 10*) указано, что отсутствие пользы от назначения ГК с учетом их НЯ оправдывает условную рекомендацию не применять эти препараты [12]. Исследований, оценивающих НЯ ГК у пациентов с КАФС, не проводилось; побочное действие ГК

известно. Прослеживается очевидное несоответствие между *рекомендацией 10* не назначать ГК в качестве терапии первой линии и *рекомендацией 4* в пользу их применения в сочетании с другими препаратами (см. табл. 2). Хотя анализ данных, касающихся применения ГК, не выявил благоприятного соотношения риска и пользы в отношении смертности, данные о комбинации АК + ГК + ПФ и/или ВВИГ свидетельствуют о преобладании пользы. Из-за невозможности определения индивидуальных эффектов каждого из препаратов в составе комбинированной терапии экспертная группа сочла целесообразным сохранить положение о включении ГК в комплексное лечение. ГК могут быть неэффективны сами по себе, но оказывать синергический эффект в комбинации.

В случае клинического ухудшения может быть рассмотрена дополнительная терапия [37, 39]. В/в введение циклофосфида рекомендуется пациентам, у которых КАФС ассоциирован с СКВ, при исключении инфекции [20, 40]. Вопрос о применении других ГИБП как в терапии первой линии, так и в рефрактерных случаях остается актуальным (см. табл. 3).

Подтверждение участия комплемента в патогенезе АФС [41] и КАФС оправдывает применение экулизумаба у пациентов, рефрактерных к традиционному лечению, учитывая быстрое действие этого препарата (низкий уровень доказательности) [42]. Экулизумаб может быть полезен для профилактики КАФС, например перед трансплантацией (очень низкий уровень доказательств) [25, 43]. Однако фактические данные о применении, эффективности и безопасности экулизумаба крайне малочисленны и ограничены описаниями клинических случаев.

Регистр КАФС в настоящее время включает 584 пациента, 39 (6,7%) из которых получали экулизумаб (30 в связи с неэффективностью других препаратов и 6 в качестве терапии

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

первой линии) [25]. Выжили после эпизода КАФС 29 (74,4%) пациентов (у 4 из них наблюдалась лишь частичная ремиссия). Ухудшение состояния отмечалось у 9 больных, 5 из которых умерли, несмотря на лечение. Вопрос о назначении экулизумаба может обсуждаться в некоторых случаях КАФС, рефрактерных к предшествующей терапии, особенно при наличии признаков комплемент-опосредованной ТМА.

Сиролимус возможно будет использоваться при рефрактерном КАФС [37, 44] (см. табл. 3), однако пока недостаточно данных, чтобы его рекомендовать. Были упомянуты и другие препараты, такие как дефибротид, который модулирует активность ФНО α , эндотелина, тромбина и интерлейкина 2 [44, 45].

Появление новых ГИБП, а также препаратов, одобренных для лечения других ревматических заболеваний, вселяет надежду на возможность применения их при КАФС. Среди них обинутузаб, БЛМ, даратумумаб, ингибиторы ФНО α (см. табл. 3).

Обинутузаб — моноклональное антитело II типа к CD20, которое может вызывать прямую гибель клеток путем разрушения лизосом. Исследования показали, что обинутузаб оказался более эффективным, чем РТМ, в индукции деpleции В-клеток цельной крови *in vitro*, даже в присутствии избытка фактора активации В-клеток (BAFF) [46, 47]. Действительно, у пациента с АФС и СКВ, резистентного к РТМ, наблюдался заметный положительный ответ на лечение обинутузабом [47].

Большие надежды при АФС возлагаются на БЛМ (ингибитор BAFF/Blly), уже одобренный для лечения СКВ. При вторичном АФС у пациентов с постоянной позитивностью по аФЛ отмечалось снижение уровня аФЛ до негативного [48, 49]. БЛМ может быть полезен при лечении больных АФС с высоким риском развития тромботических осложнений или пациентов с аФЛ и с микротромботическими проявлениями [50, 51]. У пациента с АФС БЛМ купировал тромбоцитопению, резистентную к ГК и РТМ [52].

Даратумумаб эффективно используется для дозозависимой деpleции плазматических клеток и плазмобластов *ex vivo* у пациентов с СКВ и ревматоидным артритом. Клинически значимое улучшение наблюдалось у пациента с АФС, имевшего рецидивы венозной тромбоэмболии, несмотря на терапию АК [53, 54].

Экспрессия ФНО α может повышаться под действием аФЛ за счет стимуляции моноцитов [55, 56], что способно привести к усилению тромбообразования. Описано 18 позитивных по аФЛ женщин с акушерским АФС, резистентных к низкомолекулярному гепарину, аспирину и ГКХ, получавших АДА или ЦЗП.

Заключение. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего ведения регистра КАФС, а также описания случаев экспериментальной терапии при микроциркуляторном АФС, который чаще всего трансформируется в КАФС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56–71. Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):56–71. (In Russ.).
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. Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2028–33. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205663.
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. Parepalli A, Sarode R, Kumar S, et al. Antiphospholipid Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Clinical Features, and Management Strategies. *Cureus*. 2024 Aug 10;16(8):e66555. doi: 10.7759/cureus.66555.
6. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost*. 2018 Apr;118(4):639–646. doi: 10.1055/s-0038-1632388.
7. 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 Apr;46(4):1019–27. doi: 10.1002/art.10187.
8. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2017 Apr;10(4):365–374. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522.
9. Клименко АА, Гаффарова АС, Демидова НА. Катастрофический антифосфолипидный синдром: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Современная ревматология. 2023;17(3):7–15. Klimenko AA, Gaffarova AS, Demidova NA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):7–15. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-7-15.
10. 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(7):530–4. doi: 10.1191/0961203303lu3940a.
11. Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 Aug;32(3):575–90. doi: 10.1016/j.rdc.2006.05.002.
12. Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018 Aug;16(8):1656–1664. doi: 10.1111/jth.14192.
13. Treweek S, Djulbegovic B, Schunemann H; Consortium for the RARE-Bestpractices. Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: A report from RARE-Bestpractices. *Rare Dis*. 2015;3(1):e1058463. doi: 10.1080/21675511.2015.1058463.
14. Espinosa G, Rodriguez-Pinto I, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Panminerva Med*. 2017 Sep;59(3):254–268. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03324-9.
15. Cervera R, Tincani A. European Working Party on systemic lupus erythematosus and European Forum on Antiphospholipid Antibodies: two networks promoting European research on autoimmunity. *Lupus*. 2009 Sep; 18(10):863–8. doi: 10.1177/0961203309106812.
16. Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, et al. CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis

- of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1120-1124. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010.
17. Salter BM, Crowther MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a CAPS-tivating hematologic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024 Dec 6;2024(1):214-221. doi: 10.1182/hematology.2024000544.
18. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1205-9. doi: 10.1136/ard.2004.025759.
19. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. European Forum on Antiphospholipid Antibodies. 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.
20. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009 May-Jun;32(3-4):240-5. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
21. Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid Antibodies: From General Concepts to Its Relation with Malignancies. *Antibodies (Basel).* 2016 Aug 2;5(3):18. doi: 10.3390/antib5030018.
22. Rodriguez-Pinto I, Espinosa G, Erkan D, et al. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jul 1;57(7):1264-1270. doi: 10.1093/rheumatology/key082.
23. Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA, Cervera R. Morbidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: pathophysiology, causes of death, and prognostic factors. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Apr;34(3):290-4. doi: 10.1055/s-0028-1082274.
24. Cervera R, Rodriguez-Pinto 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.
25. Lopez-Benjume B, Rodriguez-Pinto I, Amigo MC, et al. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2022 Apr;21(4):103055. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103055.
26. Okunlola AO, Ajao TO, Sabi M, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Review of Current Evidence and Future Management Practices. *Cureus.* 2024 Sep 19;16(9):e69730. doi: 10.7759/cureus.69730.
27. Jacobs L, Wauters N, Lablady Y, et al. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies (Basel).* 2024 Mar 12;13(1):21. doi: 10.3390/antib13010021.
28. 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.
29. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
30. Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, et al. Catastrophic Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of 45 patients from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):157-62. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.004.
31. Shiber S, Yair M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a case series. *Isr Med Assoc J.* 2013 Sep;15(9):481-4.
32. Hubben A, McCrae KR. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Transfus Med Rev.* 2022 Oct;36(4):195-203. doi: 10.1016/j.tmr.2022.09.002.
33. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
34. Stojanovich L. The catastrophic antiphospholipid syndrome in Serbia: diagnostic and management problems. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Jun;36(2-3):98-103. doi: 10.1007/s12016-008-8102-1.
35. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher.* 2007;22(5):270-6. doi: 10.1002/jca.20143.
36. Stiehlm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013 Jul;27(3):171-8. doi: 10.1016/j.tmr.2013.05.004.
37. Yun Z, Duan L, Liu X, et al. An update on the biologics for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2023 May 19;14:1145145. doi: 10.3389/fimmu.2023.1145145.
38. 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.
39. Erkan D. Expert Perspective: Management of Microvascular and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Oct;73(10):1780-1790. doi: 10.1002/art.41891.
40. 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.
41. Davis WD, Brey RL. Antiphospholipid antibodies and complement activation in patients with cerebral ischemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1992 Sep-Oct;10(5):455-60.
42. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, et al. Efficacy of Eculizumab in a Patient With Immunoabsorption-Dependent Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2014 Nov;93(26):e143. doi: 10.1097/MD.0000000000000143.
43. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014 Feb;14(2):459-65. doi: 10.1111/ajt.12540.
44. Dufour I, Venot Q, Aydin S, et al. mTORC Pathway Activation and Effect of Sirolimus on Native Kidney Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: A Case Report. *Am J Kidney Dis.* 2020 Aug;76(2):288-291. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.032.
45. Unlu O, Erkan D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Candidate Therapies for a Potentially Lethal Disease. *Annu Rev Med.* 2017 Jan 14;68:287-296. doi: 10.1146/annurev-med-042915-102529.
46. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, et al. Obinutuzumab induces superior b-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jul 1;56(7):1227-1237. doi: 10.1093/rheumatology/kex067.
47. Reddy VR, Pepper RJ, Shah K et al. Disparity in peripheral and renal B-cell depletion with rituximab in systemic lupus erythematosus: an opportunity for obinutuzumab? *Rheumatology (Oxford).* 2022 Jul 6;61(7):2894-2904. doi: 10.1093/rheumatology/keab827.
48. Sciascia S, Rubini E, Radin M, et al. Anti-cardiolipin and anti-beta 2 glycoprotein-I antibodies disappearance in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome while on belimumab. *Ann Rheum Dis.* 2018 Nov;77(11):1694-1695. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213496.
49. Yazici A, Yazirli B, Erkan D. Belimumab in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2017 Sep;26(10):1123-1124. doi: 10.1177/0961203316682102.
50. Chatzidionysiou K, Samoli E, Sfakakis PP, Tektonidou MG. Effect of belimumab treatment on antiphospholipid antibody levels: post-hoc analysis based on two randomised placebo-controlled trials in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb;79(2):304-307. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216367.

51. van den Hoogen LL, Palla G, Bekker CPJ, et al. Increased B-cell activating factor (BAFF)/B-lymphocyte stimulator (BLyS) in primary antiphospholipid syndrome is associated with higher adjusted global antiphospholipid syndrome scores. *RMD Open*. 2018 Jul 13;4(2):e000693. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000693.
52. Yoshizuka R, Hasegawa H, Kamiya M, et al. Refractory antiphospholipid antibody syndrome-induced thrombocytopaenia successfully treated with belimumab. *Lupus*. 2022 Apr;31(5):624-627. doi: 10.1177/09612033221089138.
53. Cole S, Walsh A, Yin X, et al. Integrative analysis reveals CD38 as a therapeutic target for plasma cell-rich pre-disease and established rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018 May 2;20(1):85. doi: 10.1186/s13075-018-1578-z.
54. Pleguezuelo DE, Diaz-Simon 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 Apr 12;12:667515. doi: 10.3389/fimmu.2021.667515.
55. Xie H, Zhou H, Wang H, et al. Anti-b(2) GPIIb/IIIa induced TF and TNF- α expression in monocytes involving both TLR4/MyD88 and TLR4/TRIF signaling pathways. *Mol Immunol*. 2013 Mar;53(3):246-54. doi: 10.1016/j.molimm.2012.08.012.
56. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llurba E, Gris JM. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF- α blockers: maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):314-318. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.006.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.10.2025/25.12.2025/13.01.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания РК 125020501434-1.

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 article was prepared within the framework of the research project, state assignment № RK 125020501434-1.

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.

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>