

© А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе,  
Д. Х. Хизроева

## КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

МГМУ им. И. М. Сеченова

УДК: 618.3-008.6

■ Катастрофический — наиболее тяжелая форма антифосфолипидного синдрома, проявляющаяся множественными микротромбозами микроциркуляторного русла жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител. Тромботическая микроваскулопатия лежит в основе мультиорганной недостаточности и клинически это проявляется нарушениями центральной нервной системы, развитием ОРДС. КАФС является состоянием угрожающим жизни, поэтому требует неотложной терапии. Оптимального лечения КАФС не разработано. КАФС представляет общемедицинскую проблему. Приводится описание 6 пациенток с катастрофической формой антифосфолипидного синдрома (КАФС), наблюдавшихся с 2001 по 2012 год. Обсуждаются молекулярные механизмы патогенеза и разнообразные акушерские и не акушерские проявления КАФС. Описывается первый в мире случай ведения беременности и родов у женщины, перенесшей в анамнезе КАФС. Описаны пути профилактики КАФС.

■ **Ключевые слова:** беременность; беременность осложнения; антифосфолипидный синдром; тромбозы.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС, синдром Ашерсона) является наиболее тяжелой формой антифосфолипидного синдрома (АФС). Он проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием синдрома полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА) [1, 17]. Этот синдром носит имя синдрома Рональда Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел в клиническую практику термин КАФС [6]. Хотя КАФС развивается менее чем у 1% из всех пациентов с АФС, он является угрожающим жизни состоянием и требует неотложной терапии. Летальность при КАФС достигает 50% [3]. Несмотря на то, что изучению КАФС в последние годы уделяется пристальное внимание, часто КАФС не диагностируется и, следовательно, не применяются рекомендуемые методы терапии. Ведущей задачей на настоящее время становится изучение этиологии и патогенеза этого состояния.

### Диагностика КАФС

Большое значение для понимания патогенеза КАФС сыграло учреждение в 2000 году на Европейском форуме по антифосфолипидным антителам и антифосфолипидному синдрому международного регистра КАФС, который представлен в свободном доступе в Интернете (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>). На июнь 2010 года регистр содержал информацию о 282 пациентах, перенесших КАФС.

Для облегчения диагностики КАФС и возможности как можно более раннего начала терапии возникла необходимость в стандартизации диагностических критериев КАФС.

#### *Критерии классификации КАФС*

10-й Международный Конгресс по антифосфолипидному синдрому в г. Таормина (Сицилия, 2002) [5].

1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов.\*
2. Развитие клинических проявлений одновременно или с промежутком не более 1 недели.
3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе.\*\*
4. Серологическое подтверждение наличия АФА (волчаночный антикоагулянт (ВА) и/или актикардиолипины (аКЛ) и/или антитела к бета2-гликопротеину I (анти-β2-GPI)).\*\*\*

\* Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливается при увеличении уровня креатинина в сыворотке в 2 раза, артериальной гипертензии >180/110 мм рт. ст., протеинурии > 500 мг/сутки.

\*\* При гистологическом исследовании выявляется тромбоз, хотя может обнаруживаться и васкулит.

\*\*\* Если ранее диагноз АФС не ставился, для серологического подтверждения необходимо выявление АФА, по меньшей мере, в 2 случаях с интервалом не менее 6 недель (не обязательно во время клинических проявлений).

Диагнозу КАФС соответствует наличие всех 4 указанных критериев.

Диагноз КАФС оценивается как вероятный при обнаружении:

1. всех 4 критериев с вовлечением 2 органов или систем органов;
2. всех 4 критериев при невозможности лабораторного подтверждения наличия АФА по истечении 6 недель после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС);
3. 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически);
4. 1, 3, 4 (если третий эпизод развивается позже одной недели, но в течение первого месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию).

К сожалению, большое количество случаев КАФС не фиксируется ввиду недостаточной серологической диагностики и отсутствия знакомства врачей с данной патологией.

### Клинические проявления КАФС

КАФС в 50% случаев развивается на фоне первичного АФС, у 14% пациентов — вторично при системной красной волчанке (СКВ), а у 3% — на фоне других заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, склеродермия, системный некротизирующий васкулит). КАФС развивается как у женщин, так и мужчин, и хотя у женщин он наблюдается в 2 раза чаще, течение и исходы хуже у мужчин. Средний возраст пациентов составляет 37 лет (от 7 до 76 лет). В 45% случаев КАФС является первым проявлением заболевания.

При КАФС за короткий промежуток времени (в течение недели) происходит развитие множественных тромбозов различных органов. В противоположность некатастрофическому АФС наблюдается множественная окклюзия сосудов мелкого калибра (хотя могут вовлекаться и более крупные сосуды). Помимо КАФС, синдром тромботической микроангиопатии характерен для тромботической тромбоцитопенической пурпуры, гемолитико-уремического синдрома, ДВС-синдрома и HELLP-синдрома. Для КАФС наиболее характерны почечные, легочные, церебральные и гастроинтестинальные тромбозы. Часто встречаются атипичные для АФС тромбозы: надпочечниковые, селезеночные, тестикулярные, яичниковые, кожные, тромбозы поджелудочной железы, предстательной железы; тромбозы могут лежать в основе развития бескаменного холецистита, язв ЖКТ. Некроз костного мозга является редким осложнением, которое описано у пациентов с метастатическими опухолями, ДВС-

синдромом, развившимся после радио- или химиотерапии, у пациентов с септическим шоком. Теперь этот список пополнен еще и сообщениями о развитии некроза костного мозга при КАФС. У небольшого числа пациентов с КАФС развиваются тромбозы крупных сосудов (вен нижних конечностей, тромбозы коронарных и церебральных артерий), т. е. проявления, характерные для классического АФС. Характерен рецидив тромбозов несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию.

В результате тромботической микроангиопатии развивается синдром острой полиорганной недостаточности. Клинически это может проявляться патологией ЦНС, включая ступор, дезориентацию, параличи, развитием надпочечниковой недостаточности (у 13%), дыхательной недостаточности, инфаркта миокарда (у 25%) и ЖКТ. Характерным симптомом КАФС является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (в 25% случаев). Обнаружение АФА в бронхоальвеолярной жидкости подтверждает аутоиммунную природу ОРДС [12]. Практически у 80% пациентов поражаются почки с развитием почечной микроангиопатии и окклюзией мелких сосудов. Часто (в 60% случаев) выявляются и симптомы поражения головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, кома), однако микротромбозы сосудов головного мозга могут развиваться гораздо чаще, чем это диагностируется, и могут быть причиной развития энцефалопатии при КАФС. Более чем у половины пациентов с КАФС наблюдается поражение сердца. В большинстве случаев оно проявляется развитием аортальной и митральной недостаточности, которые могли сформироваться ранее на фоне СКВ или АФС.

### КАФС в акушерской практике

В период с 2001 по 2012 год мы выявили и обследовали 17 пациенток с КАФС. Провоцирующими факторами развития КАФС в данных ситуациях явились тяжелый гестоз, инфекция (пневмония, сепсис), оперативное вмешательство, уменьшение дозы антикоагулянтов, роды. Несмотря на терапию КАФС закончился фатально у одной пациентки, у которой полиорганная недостаточность развилась на фоне тяжелого гестоза, осложненного отслойкой плаценты. Акушерские осложнения в анамнезе были выявлены у всех 17 пациенток (100%): синдром потери плода — у 13 пациенток, тяжелый гестоз — у 14, преждевременные роды — у 7 пациенток. У 7 пациенток отмечались тромбоэмболические осложнения в анамнезе: тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей после родов у одной пациентки и

рецидивирующий ТГВ с интервалом в 2 года на фоне приема оральных контрацептивов у другой пациентки, у 3 женщин — илеофemorальный тромбоз во время предыдущих беременностей, у 3 женщин после предыдущих преждевременных родов развился острый тромбоз вены бедра.

КАФС был лабораторно подтвержден у всех пациенток. ВА выявлен у всех пациенток, антифосфолипидные антитела (Фосфатидилсерин (ФС), фосфатидиловая кислота (ФК), фосфатидилинозитол (ФИ), кардиолипид или дифосфатидилглицерол (КЛ)) обнаружены у 11 пациенток (64,7%), анти- $\beta$ 2-GPI — у 13 пациенток (76,5%), антитела к протромбину — у двоих пациенток (11,7%). 2 пациентки умерли от полиорганной недостаточности. У одной был дебют СКВ через 5 лет после родов и рецидивирующих тромбозов.

У всех пациенток было проведено обследование на предмет наличия генетических форм тромбофилии. Генетические формы тромбофилии были выявлены у всех 15 пациенток (100%). Обнаружены: гетерозиготная форма мутации метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* C677T (20%), гетерозиготная мутация в гене протромбина G20210A, полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* 675 4G/5G *PAI-1* (40%), гетерозиготная форма полиморфизма — 455G/A гена бета-фибриногена (40%), гомозиготная форма полиморфизма I/D в гене тканевого активатора плазминогена t-PA (20%), а также гетерозиготные формы полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) I/D (40%), тромбоцитарного рецептора GPIa 807C/T (80%), ангиотензиногена 704C/T (20%). Отмечалось существенное снижение функции протеина C и менее выраженное снижение уровня антитромбина III. Мультигенные формы тромбофилии выявлены в 60% случаев.

Мы представляем клинический случай ведения беременности, родов и послеродового периода у пациентки с перенесенным ранее КАФС. В мировой литературе мы не встретили описания беременности у женщин, перенесших КАФС. Тем более, еще не были разработаны рекомендации по ведению гестационного процесса у пациенток с перенесенным КАФС.

Пациентка С., 23 лет обратилась за консультацией в нашу клинику 19.05.2005 при сроке беременности 10 недель.

Из анамнеза известно, что пациентку с юности беспокоят головные боли, резистентные к спазмолитикам и анальгетикам. Осенью 2003 г. возникли эпизоды резкого снижения памяти, переходящие нарушения зрения, судороги; в декабре 2003 г. на коже рук, ног, груди, живота появилось

сетчатое ливедо. В это же время развилась клиническая картина тромбоза глубоких вен правой голени: болезненность и отек в области правой голени. Были получены отрицательные результаты тестов на наличие ВА с ядом гадюки Рассела и антикардиолипидных антител, однако в высоком титре были выявлены антитела к IgG, к  $\beta$ 2-гликопротеину I (90 Ед/мл при норме менее 10 Ед/мл). На основании клинической картины поражения ЦНС, тромбоза глубоких вен правой голени, наличия сетчатого ливедо и лабораторных критериев (высокие титры антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I) был поставлен диагноз АФС. Проводилась терапия с применением антикоагулянтов и антиагрегантов.

В январе 2004 внезапно возникло резкое уменьшение количества мочи, развилась гематурия. Появилась болезненность в области носовой перегородки, носовые кровотечения. Был диагностирован асептический некроз головки бедренной кости. Отмечалось усиление головных болей, эпилептические приступы дезориентации, резкое снижение памяти.

Кроме того, проявлениями системного васкулита у данной пациентки явилось развитие синдрома Рейно, тромбоза сосудов глазного дна и слизистой оболочки носа, поражения кожи в виде сетчатого ливедо. Таким образом, у пациентки на фоне первичного АФС в течение нескольких дней развилась клиническая картина множественных тромбозов с формированием полиорганной недостаточности, включающей поражение ЦНС, развитие острой почечной недостаточности и гематурии вследствие тромботической микроангиопатии, развитие асептического некроза головки бедренной кости. В данном случае можно говорить о развитии КАФС у пациентки с первичным АФС. Критериями диагноза КАФС явилось развитие полиорганной недостаточности за короткий промежуток времени (менее одной недели) у пациентки с ранее установленным диагнозом АФС.

Проводилось лечение кортикостероидами внутрь в максимальной дозе 30 мг/сут в течение месяца, было проведено 2 сеанса «пульс»-терапии метипредом по 500 мг в течение трех дней подряд в сочетании с циклофосфаном в дозе 800 мг однократно. Назначена терапия: тромбоАСС, клексан в дозе 60 мг/сут в течение 6 недель с последующим переходом на варфарин при поддержании международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0.

В женской консультации пациентке было предложено прервать беременность в связи с наличием КАФС в анамнезе с развитием полиорганной недостаточности. Однако в связи с настойчивым желанием пациентки и ее близких сохранить беременность больная была консультирована в на-

шей клинике, специализирующейся на изучении проблем генетических тромбофилий, антифосфолипидного синдрома, включая КАФС

При обследовании обращало на себя внимание повышение уровня D-димера до 3 мкг/мл, что в 6 раз превышает нормальные значения (0,5 мкг/мл) и свидетельствует о чрезвычайно выраженном состоянии гиперкоагуляции. Отмечалось отсутствие положительной пробы на ВА и нормальный уровень антикардиолипиновых антител. Не было выявлено антител к аннексину V и протромбину. Обнаружено повышение титра антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I до 16 Ед/мл. Кроме того, было выявлено повышение уровня гомоцистеина до 30 ммоль/л при норме менее 15 ммоль/л.

При исследовании на наличие генетических форм тромбофилии мутации FV Leiden и полиморфизма гена протромбина G20210A выявлено не было. Были обнаружены гетерозиготная форма мутации *MTHFR* C6777T, гетерозиготная форма полиморфизма I/D в гене *t-PA*, гетерозиготная форма полиморфизма в гене *PAI-1* (675 4G/5G), в гене бета-фибриногена (-455G/A) и в гене фактора XII, а также в гене гликопротеина *GP-IIIa* тромбоцитов (1565 T/C).

Был поставлен диагноз: беременность 10 недель на фоне отягощенного анамнеза (катастрофическая форма антифосфолипидного синдрома с полиорганной недостаточностью и некрозом головки бедренной кости), сочетанная форма тромбофилии (сочетание приобретенной и наследственной формы тромбофилии), гипергомоцистеинемия.

Было принято решение оценить эффективность антикоагулянтной, антиоксидатной и витаминотерапии в первом триместре беременности. Была назначена терапия: фолиевая кислота (4 мг/сут), магне В6, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, клексан под контролем уровня D-димера. Начальная доза клексана составила 60 мг/сут, а максимальная суточная доза клексана — 90 мг/сут. Эффективность терапии оценивалась по уровню D-димера и состояния маточно-плацентарного кровотока путем доплерографии. Уже через неделю уровень D-димера снизился до 1,5 мкг/мл. Нарушения кровотока матери и плода выявлено не было. В связи с возможным развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении проводилась постоянная оценка количества тромбоцитов. За весь период применения клексана признаков гепарин-индуцированной тромбоцитопении отмечено не было. В связи с тем, что уже к 10-му дню терапии наблюдалось снижение уровня D-димера до нормальных значений и отсутствовали признаки патологии плода, было принято решение о пролонгировании беременности. На

фоне проводимой терапии беременность протекала благоприятно, без осложнений. На 39–40-й неделе беременности было произведено родоразрешение путем кесарева сечения. Операция прошла без осложнений, без чрезмерной кровопотери. Извлечен ребенок весом 3050 г ростом 50 см, 9 баллов по шкале Апгар. За двое суток до операции доза клексана была уменьшена до 60 мг/сут. Последняя инъекция клексана была произведена за 24 часа до операции. Терапия клексаном была возобновлена через 3 часа после операции в дозе 30 мг/сут. После операции в течение 2 суток была продолжена терапия клексаном в дозе 30 мг/сут с последующим переходом на дозу 60 мг/сут в течение 6 недель с последующим переходом на варфарин (целевое МНО 2,0–3,0 с контролем уровня D-димера).

### Патогенез КАФС

На сегодняшний день критериями антифосфолипидного синдрома являются венозные и/или артериальные тромбозы и/или акушерские осложнения (один или более случаев внутриутробной гибели морфологически здорового плода при сроке гестации более 10 недель, один или более случаев преждевременных родов морфологически здорового плода при сроке менее 34 недель при наличии тяжелой формы гестоза или плацентарной недостаточности, 3 и более спонтанных аборта при сроке менее 10 недель беременности при отсутствии анатомических патологий матки, гормональных нарушений и хромосомных аномалий у отца и матери) в сочетании с лабораторными критериями: тромбоцитопенией, положительным тестом на волчаночный антикоагулянт (ВА), антикардиолипиновые антитела (аКЛ) или антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I ( $\beta$ 2-GPI) [9, 8, 32]. Антифосфолипидные антитела взаимодействуют с фосфолипидами организма не напрямую, а при участии специфических посредников. Такими посредниками служат  $\beta$ 2-GPI, а также протромбин, естественные антикоагулянтные факторы (протеин С, протеин S, тканевый активатор плазминогена (t-PA), аннексин V [13] (табл. 1).

Возникает вопрос: с чем связано мгновенное прогрессирующее развитие КАФС? Ведь долгие годы у пациентов возможна лишь бессимптомная циркуляция антифосфолипидных антител при отсутствии клинических проявлений.

Согласно так называемой теории «двойного удара», для развития распространенной микроваскулопатии, активации эндотелия и массивного выброса цитокинов, характерных для КАФС, необходимо воздействие дополнительного биологического фактора.

Различные провоцирующие факторы выявлены более чем у 45% пациентов с КАФС [7].

Таблица 1

**Механизмы патогенетической активности АФА**

Гуморальные	Клеточные
Резистентность к активированному протеину С Угнетение активности протеина С и S Нарушение баланса простациклина/тромбоксана А2 Угнетение активности антитромбина III Увеличение синтеза ингибитора активатора плазминогена PAI-1 Угнетение фибринолиза Увеличение синтеза эндотелина-1 Активация системы комплемента Активация окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)	Эндотелий сосудов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• апоптоз эндотелиоцитов;</li> <li>• экспрессия клеточных молекул адгезии;</li> <li>• продукция провоспалительных цитокинов (TNF-<math>\alpha</math>, IL-1b, IL-6), моноцитарного хемоаттрактанта (MCP-1);</li> <li>• экспрессия тканевого фактора (TF);</li> <li>• деградация тромбомодулина;</li> <li>• высвобождение частиц эндотелиоцитов;</li> <li>• экспрессия синтетазы NO (iNOS)</li> </ul> Тромбоциты: активация Моноциты: индукция TF

В качестве такого фактора в большинстве случаев (40%) выступает инфекция. Кроме того, провоцирующим фактором для развития КАФС могут стать хирургические вмешательства (например, гистерэктомия, кесарево сечение, холецистэктомия), в том числе даже небольшие (экстракция зуба, ретроградная холецистопанкреатография, кюретаж матки, биопсия), отмена антикоагулянтов, использование некоторых лекарственных препаратов (чаще всего оральных контрацептивов), онкологические заболевания.

Большое значение имело открытие связи между антифосфолипидным синдромом и инфекционным процессом. Одним из механизмов развития КАФС может быть молекулярная мимикрия [8, 34]. Показано, что целый ряд микроорганизмов содержит в генетическом материале последовательности, гомологичные последовательностям в сайте связывания  $\beta$ 2GPI с фосфолипидами [11]. Таким образом, в ответ на внедрение в организм инфекционного агента возможно образование антител, перекрестно реагирующих с  $\beta$ 2-GPI, т. е. возникает реактивность по отношению к собственным структурам организма. Этот вопрос требует дальнейшего изучения в связи с широким распространением вирусных и бактериальных инфекций в популяции, в том числе и в акушерской практике. В том числе и нами было доказано, что инфекционные факторы являются причиной формирования приобретенной тромбофилии, развития эндотелиальной дисфункции, стимуляторами продукции АФА и активации коагуляции, развития хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и системного воспаления. Эти факторы в условиях инфекций у беременных могут играть ключевую роль в развитии целого спектра акушерских осложнений, включая гестозы, фетоплацентарную недостаточность, задержку внутриутробного роста плода, преждевременные роды [24].

На сегодняшний день все больше данных сви-

детельствуют о ключевой роли синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС. ССВО возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов является мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. Одно из проявлений ССВО — острый респираторный дистресс-синдром, который является одним из наиболее частых симптомов КАФС (обнаруживается у 25% пациентов с КАФС). Гипотезу о том, что КАФС является проявлением системного воспалительного ответа, подтверждает наличие общих медиаторных каскадов, характерных как для сепсиса, так и для КАФС, которые активируются под влиянием массивного повреждения тканей. К таким эндогенным медиаторам относятся, прежде всего, провоспалительные цитокины — фактор некроза опухолей TNF- $\alpha$ , интерлейкин (IL)-1, фактор активации тромбоцитов (PAF), вазодилатирующие простагландины, активация комплемента и суперэкспрессия молекул адгезии на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

Ключевую роль в патогенезе КАФС, также как и при ССВО, играет эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением антитромботической и противовоспалительной активности эндотелия. Активирует эндотелиальные клетки и, вероятно, способствует образованию подготовительного сигнала для КАФС комплекс иммунных стимулов, включающий цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1b, интерферон (IFN)- $\gamma$ ), компоненты комплемента (C3b, C3b и C5a, мембран-атакующий комплекс C5b-9) и аутоантитела. АФА обладают прокоагулянтной и провоспалительной активностью, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровне (табл. 1). Анти- $\beta$ 2-GPI обеспечивают транслокацию фактора транскрипции NF-kB в ядро эндотелиальной клетки, что приводит к активации экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL8) и прокоагулянтных факторов

(тканевого фактора (TF), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)) [4]. Этот механизм сходен с процессом, наблюдаемым в клетке при ее взаимодействии с компонентом клеточной стенки бактерий липополисахаридом (например, при септическом шоке). АФА так же, как и липополисахариды, взаимодействуют с toll-подобными рецепторами на поверхности эндотелиоцита и активируют внутриклеточный каскад p38 MAPK, TRAF6 и MyD88, завершающийся транслокацией NF-κB в ядро.

Клиническая картина КАФС во многом напоминает декомпенсированный ДВС-синдром. В обоих случаях имеет место системная активация процессов коагуляции, развитие тромбозов микроциркуляторного русла и полиорганной недостаточности [37, 38]. Декомпенсированный ДВС-синдром выявляется примерно у 20% пациентов с КАФС [10], что, вероятно, является отражением процессов системного воспаления. Кроме того, АФА часто обнаруживаются у пациентов с ДВС-синдромом [18]. Согласно нашему опыту, признаки хронического ДВС-синдрома развиваются во всех случаях КАФС, что обусловлено общими патогенетическими механизмами этих состояний. Так, в основе КАФС и ДВС-синдрома лежит универсальный патологический процесс — синдром системного воспалительного ответа. Как при КАФС, так и при синдроме ДВС выявляются сходные провоцирующие факторы (травма, онкологические заболевания, акушерские осложнения, инфекции), наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции. Нарушение функции антикоагулянтного пути протеина С и состояние гипофибринолиза характерно как для КАФС, так и для ДВС-синдрома [38, 33, 14]. Однако в отличие от КАФС, для ДВС-синдрома характерным является развитие геморрагических осложнений, вызванных массивным потреблением прокоагулянтных факторов и тромбоцитов. Интересно, что худший прогноз при ДВС-синдроме ассоциируется с повышенным уровнем PAI-1 и нарушением функции системы протеина С [38]. Таким образом, у пациентов с клиническими и лабораторными признаками ДВС-синдрома для определения лечебной тактики и прогноза весьма важным является определение антифосфолипидных антител (табл. 1).

Влияние АФА на систему гемостаза проявляется в нарушении баланса между факторами свертывания, фибринолитической системой, тромбоцитами и эндотелием, снижении активности естественных антикоагулянтов, что создает условия для развития тромботического состояния и развития тромботических осложнений.

Главную роль в возникновении тромбофилии при АФС играют повреждения в системе протеина С. АФА ингибируют систему протеина С несколькими путями:

- а) ингибируют формирование тромбина, который является активатором протеина С (тромбиновый парадокс);
- б) ингибируют активацию протеина С через образование антител к тромбомодулину;
- в) вызывают развитие приобретенной резистентности к активированному протеину С (APC):
  - через ингибирование его сборки на анионных поверхностях фосфолипидных матриц,
  - через прямую ингибицию активированного протеина С,
  - через ингибицию кофакторов активированного протеина С-факторов Va и VIIIa;
- г) антитела приводят к развитию приобретенного дефицита протеина С и/или протеина S. В норме 50% протеина S в плазме находится в связанном состоянии с компонентом комплемента C3b4b и не обладает биологической активностью. АФА повышают аффинность протеина S к C3b4b, что может приводить к приобретенному дефициту свободных уровней протеина S. Хотя в целом снижение уровней протеинов С и S у пациентов с АФС выявляется достаточно редко, эти случаи, вероятно, очень опасны в плане тромботических осложнений.

Аутоантитела, направленные против FVa, защищают его от инактивации с помощью активированного протеина С. Замедленная деградация фактора Va обуславливает так называемый фенотип резистентности к активированному протеину С. В этом случае отсутствует истинная Лейденовская мутация, но фактор Va, связанный с АФА, не ингибируется активированным протеином С, сохраняя свою прокоагулянтную активность. При этом нарушается не столько активация протеина С, сколько возникает резистентность к активированному протеину С.

Исследования последних лет показали, что низкие дозы тромбина преимущественно активируют протеин С. Эти и другие наблюдения привели к открытию так называемого «тромбинового парадокса»: тромбин обладает и анти- и протромботическими свойствами в системе гемостаза. При низких концентрациях тромбина проявляется преимущественно активация протеина С и его антитромботические свойства, тогда как при более высоких концентрациях тромбин проявляет протромботическую активность, способствуя образованию фибрина, активации тромбоцитов и факторов коагуляционного каскада V, VIII, VII, XI. Низкие концентрации тромбина циркулиру-

ют в крови здоровых людей и поддерживают исходную активацию протеина С. АФА ингибируют тромбин и, следовательно, снижают активность циркулирующего APC.

Важный вклад в развитие тромбофилии в результате повреждения системы протеина С вносит и снижение фибринолитической активности в результате отсутствия ингибирующего влияния APC на ингибитор активатора плазминогена PAI-1. Кроме того, развитие тромбофилии при АФС обусловлено снижением активности важнейшего естественного антикоагулянта антитромбина III, вероятно, вследствие нарушения его взаимодействия с гепарин- и гепаран-сульфатом в условиях его конкуренции с АФА за связывание с этими компонентами мембран эндотелиальных клеток. Под действием АФА активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах тканевый фактор, фактор фон Виллебранда и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.

Помимо эндотелиальных нарушений одним из основополагающих механизмов тромбофилии при АФС является тромботическая тромбоцитопения, сопровождающаяся гиперагрегацией тромбоцитов. Наличием тромбоцитарных тромбов у больных с АФС объясняется феномен «белого сгустка», который хирурги нередко обнаруживают у больных с АФС.

В настоящее время участие тромбоцитов в качестве мишеней АФА не вызывает сомнений. Идентификация маркеров активации тромбоцитов у большинства пациентов с АФС выявляет нарушенную регуляцию эйкозаноидов: ингибцию синтеза простаглицина и/или повышение продукции тромбоксана A<sub>2</sub> тромбоцитами, а также повышение уровня P-селектина и количества микрочастиц тромбоцитов.

Тромбоцитопения при АФС по механизму развития является тромботической и иммунной. Впервые теория о механизмах тромбоцитопении была предложена Aronoff. Однако иммунная тромбоцитопения встречается не только при АФС; механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом схожи и, возможно, универсальны. Основным моментом патогенеза — возможность взаимодействия FcγRII рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие FcγRII рецептора с Fc-частью антитела невозможно: необходим «посредник», выступающий в качестве антигенной мишени для антитела и локализованный на поверхности тромбоцита. При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией, антигенные ми-

шени, равно как и антитела, различны. Так, при гепарин-индуцированной тромбоцитопении в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин-PF<sub>4</sub>, при АФС — комплекс между сывороточным белком-кофактором (β<sub>2</sub>-GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными фосфолипидами.

Таким образом, после слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной, бактериальной инфекции) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов. Фосфолипид-связывающие протеины, такие как, например, β<sub>2</sub>-GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, образуя антигенную мишень. Антифосфолипидные антитела стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между FcγRII-рецептором и своей Fc-частью.

Большая занятость FcγRII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов. В результате происходит запуск арахидонового каскада с образованием значительных количеств тромбоксана A<sub>2</sub>, что приводит к интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям микроциркуляции.

Остается неясным, почему у одних пациентов развивается типичная клиническая картина АФС (тромбозы крупных сосудов), тогда как у других наблюдается развитие прогрессирующих микротромбозов и полиорганной недостаточности, т. е. КАФС. Согласно теории «тромботического шторма» Kitchens (1998), массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза [15]. В основе этого явления лежит прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: протеина С и S, антитромбина III, развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома и системного ответа на воспаление (рис. 1). ССВО является универсальным процессом, который присутствует при различных клинических синдромах, включая сепсис, ДВС-синдром, КАФС, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром, гепарин-индуцированную тромбоцитопению, для которых характерны разные патогенетические механизмы и этиологические факторы.

### **Роль генетических форм тромбофилии в патогенезе КАФС**

Помимо уже известных провоцирующих факторов КАФС (инфекция, оперативное вмеша-

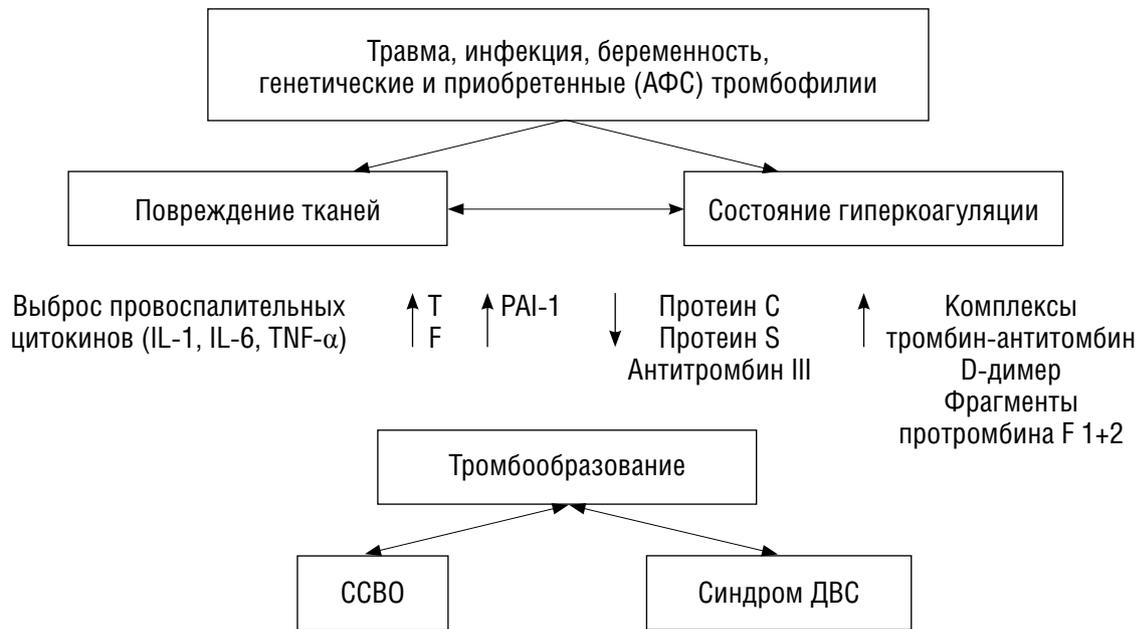


Рис. 1. Гипотеза «тромботического шторма» (Kitchens et al., 1998)

тельство, опухоли, отмена антикоагулянтов, акушерские осложнения) роль в его развитии могут играть до сих пор неидентифицированные факторы. У 45% провоцирующий фактор развития КАФС остается не известным. Возможно, КАФС развивается при наличии генетической предрасположенности, определяющей развитие чрезмерно сильного ответа на различные провоцирующие факторы. Так, была доказана связь аллеля Val 247  $\beta$ 2-GPI с увеличением продукции и реактивности АФА [36].

Нами было описано 6 пациенток с КАФС, при этом генетические формы тромбофилии были выявлены в 100% случаев. В этой связи представления о патогенетических механизмах КАФС и полиорганной недостаточности требуют пересмотра. Ретроспективно можно сделать вывод о возникновении КАФС у описанных пациенток на фоне генетической тромбофилии, т. е. можно говорить о ее ключевой роли в декомпенсации системы гемостаза, что клинически проявилось развитием КАФС. Наши выводы и уточнения были доложены на II конференции по антифосфолипидному синдрому в г. Тутцинг (Германия, 18–21 апреля 2005 г.) [34] и позитивно оценены ведущими специалистами в этой области, включая R. Asherson, чье имя носит КАФС. Наши выводы также согласуются с последними данными о роли мутации FV Leiden в патогенезе АФС [22]. Вместе с тем требуются дальнейшие исследования для определения роли нарушения функций антикоагулянтной системы вследствие наличия генетических форм тромбофилии (мутации FV Leiden, протеинов C/S, дефицита антитромбина III), как факторов, усугу-

бляющих подавление антикоагулянтной системы в условиях АФС и способствующих развитию его катастрофической формы.

Доказано, что генетические тромбофилии являются ведущей причиной развития тромбоэмболических осложнений и в 80% ответственны за развитие акушерской патологии: синдрома потери плода, внутриутробной задержки роста плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гестозов, HELLP-синдрома. Кроме того, была показана эффективность патогенетической терапии с применением низкомолекулярного гепарина (НМГ) для профилактики акушерских осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии [19]. В тоже время в ряде исследований не было выявлено связи КАФС с наличием генетических форм тромбофилии (FV Leiden, мутация протромбина G20210A, *MTHFR* C677T) [7, 23]. Однако подобные выводы основаны на анализе достаточно узкого спектра генетических форм тромбофилии лишь у нескольких пациентов с КАФС. Наши исследования показали, что и другие формы тромбофилий могут играть роль в патогенезе КАФС [26]. Так, у последней описанной нами пациентки удалось выявить мультигенную тромбофилию, затрагивающую преимущественно фибринолитическое звено гемостаза. При этом повреждение фибринолитической системы у пациентки связано сразу с несколькими механизмами: дисфибриногемией, Хагеман-зависимым гипофибринолизом (мутация гена *FVII*), уменьшением активности эндогенного фибринолиза вследствие наличия наследственного дефицита t-PA и активацией экс-

прессии *PAI-1* вследствие наличия полиморфизма 675 4G/5G *PAI-1*. Ранее было показано, что нарушение процессов фибринолиза способствует развитию тромботических осложнений при АФС. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная циркулирующей АФА, сопровождается нарушением продукции t-РА и увеличением экспрессии PAI-1. Антифосфолипидные антитела, реагирующие с плазмином, способны связываться с t-РА и препятствовать его фибринолитической активности [20]. Кроме того, доказана роль нарушения фактора XII-зависимой активации фибринолиза в патогенезе акушерских осложнений (гестоза, внутриутробной задержки роста плода). У пациенток с осложненной беременностью выявляется увеличение маркеров тромбофилии фрагментов протромбина F1+2, FVIIa при пониженном уровне фактора XIII и активатора плазминогена урокиназного типа u-РА [21]. Выраженное нарушение функций фибринолитической системы в условиях сочетания АФС с генетическими формами тромбофилии может приводить к невозможности адекватного ответа на протромботические стимулы, проявляться повышенной склонностью к тромбозам и способствовать развитию наиболее тяжелой, катастрофической формы АФС.

Таким образом, КАФС может развиваться на фоне генетической тромбофилии, частота которой в популяции, по обобщенным данным мировой литературы, составляет 15–20%. Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза существенно утяжеляет течение патологического процесса, т. е. антифосфолипидный синдром обладает синергичным эффектом с генетически обусловленными тромбофилиями в отношении развития акушерской патологии, тромботических осложнений и связанной с ними полиорганной недостаточности при КАФС. При этом наиболее неблагоприятным представляется сочетание АФС и мультигенных форм тромбофилии. Мультигенные формы тромбофилии были выявлены у 4 из 6 обследованных нами пациенток с КАФС (66,7%).

В рамках теории «двойного удара» генетические формы тромбофилии могут служить predisposing фактором к развитию КАФС. Под действием уже известных факторов, провоцирующих КАФС (инфекция, применение оральных контрацептивов, отмена антикоагулянтов, хирургические вмешательства) на столь неблагоприятном фоне создаются условия для декомпенсации системы гемостаза и развития КАФС. У 45% пациентов провоцирующий фактор развития КАФС остается неизвестным. Мы полагаем, что в качестве подобного фактора могут выступать генетические формы тромбофилии. Таким

образом, требуется пристальное внимание к генетическим формам тромбофилии как к фактору, существенно утяжеляющему течение АФС, и необходимо дальнейшее изучение роли генетических тромбофилий в патогенезе КАФС

Антифосфолипидный синдром является системным процессом поражающим все органы и ткани организма. Во время беременности в качестве важнейшего органа выступает плацента. Нарушения функции плаценты вследствие эндотелиальной дисфункции, ишемии, микротромбозов плаценты являются причиной развития акушерских осложнений: гестозов, HELLP-синдрома, отслойки плаценты. АФА выявляются у большинства пациенток с HELLP-синдромом и ассоциируется с более ранним развитием акушерских осложнений [35]. Появление акушерских осложнений у пациенток с АФС всегда подозрительно в отношении КАФС. Так как осложнения беременности до сих пор не рассматривались в качестве критериев КАФС, последний может быть гораздо более частым явлением, чем предполагалось ранее, и в большинстве случаев не диагностируется вовремя. Мы считаем, что акушерские осложнения, наряду с тромбозами различных органов, являются критериями синдрома полиорганной недостаточности и КАФС.

В связи с тем, что КАФС является системной патологией, наблюдается поражение не только материнского организма и плаценты, но и плода. Недавно была показана роль ССВО у плода и плодовой тромбофилии как факторов, способствующих развитию материнских и плодовых осложнений при беременности. Так, при хронической инфекции и синдроме системного воспалительного ответа у матери развивается ССВО у плода [25]. Согласно нашим исследованиям, в патогенезе осложненного течения беременности и репродуктивных потерь ключевая роль принадлежит не только тромбофилии матери, но и плодовой тромбофилии [28]. Возможно, генетическая тромбофилия и циркуляция АФА у плода является одним из важнейших факторов, обуславливающих развитие осложнений беременности и осложнений со стороны плода (внутриутробная задержка роста плода, синдром потери плода, преждевременные роды).

Суммируя современные знания о патогенезе КАФС, можно свести вывод, что при наличии антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилии нередко под влиянием различных провоцирующих факторов (беременность, инфекция, отмена оральных антикоагулянтов, прием оральных контрацептивов) создаются условия для декомпенсации системы гемостаза. При этом происходит формирование системного



Схема 1. Патогенез КАФС (по R. A. Asherson, дополненная дополненная А. Д. Макацария [27])

воспалительного ответа и протромботического фенотипа с развитием системной эндотелиальной дисфункции и ДВС-синдрома. Эти процессы являются патогенетической основой для развития полиорганной недостаточности (схема 1).

### Принципы терапии КАФС

Ранняя диагностика и начало адекватной терапии являются критическими для исхода КАФС. При подозрении на КАФС незамедлительно должна быть начата агрессивная терапия. Следует отметить, что серологическое выявление маркеров

АФС или обнаружение ВА требует времени или часто невозможно, а порой на фоне прогрессирующих тромбозов или вследствие длительной иммуносупрессивной терапии результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными. Таким образом, установление диагноза КАФС в соответствии с имеющимися на сегодня международными критериями в клинике часто является очень сложной задачей.

Учитывая, что КАФС является тромбофилическим расстройством с характерной распространенной микроваскулопатией, патогенетически



Рис. 2. Алгоритм лечения КАФС, предложенный на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина, Сицилия (сентябрь 2002) [5]

\* — исключить другие микроангиопатические синдромы (прежде всего тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, и гепарин-индуцированную тромбоцитопению/тромбозы);

\*\* — в сочетании со свежезамороженной плазмой при наличии шисточитов (фрагментов эритроцитов)

обоснованной представляется терапия с использованием антикоагулянтов. Кроме того, терапия должна быть направлена на предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (АФА, цитокинов, продуктов активации комплемента, антиэндотелиальных антител). Анализ комбинированной терапии показал, что лучшие результаты (выживаемость 68%) были получены при комбинации антикоагулянтов, кортикостероидов, заместительной терапии свежезамороженной плазмой и внутривенного иммуноглобулина. В связи с этим на 10-м Международном конгрессе

по АФС в г. Таормина был выработан следующий алгоритм ведения больных с КАФС (рис. 2).

Эффективными препаратами для лечения КАФС являются такие лекарственные средства, которые способны одновременно блокировать оба патогенетических механизма этого заболевания — прокоагулянтный и провоспалительный

Гепарин в 1000 раз увеличивает активность антитромбина III, что приводит к эффективно ингибированию тромбина, фактора Ха и IXa. В достаточных высоких концентрациях гепарин способен оказывать дополнительное ингибирующее влияние на тромбин через гепарин-кофактор

II. Некоторые ограничения антикоагулянтного эффекта гепарина связаны с невозможностью в комплексе с АТ III ингибировать тромбин и фактор Ха при фиксации последних на поверхности фибрина и фосфолипидов. Эффективность применения гепарина у пациентов с КАФС обусловлена не только его воздействием на систему гемостаза, но и, возможно, способностью адсорбировать АФА, предотвращать их связывание с клетками-мишенями, и ингибировать активность комплемента.

Более предпочтительным представляется использование низкомолекулярного гепарина, так как он: а) обеспечивает хороший антикоагулянтный эффект; б) в меньшей степени нуждается в кофакторе (АТ III), когда в условиях КАФС угнетаются естественные антикоагулянтные пути; в) несет меньшую опасность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, т. к. НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и фактором 4 тромбоцитов.

Кроме того, НМГ обладает еще целым рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином:

- хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении;
- более предсказуемое антикоагулянтное действие;
- отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения;
- длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 раза в сутки.

Противотромботическую активность НМГ длительно связывали исключительно с преобладанием анти-Ха активностью над антитромбиновой активностью. Позднее выяснилось, что только 30% противотромботической активности НМГ осуществляется через антитромбин III и на 70% через эффекты, связанные с эндотелием, в частности с высвобождением естественного ингибитора внешнего пути свертывания TFP1. Активация тканевого фактора является ключевым этапом развития коагуляции и воспаления и является важной частью патогенеза гнойно-септических заболеваний, КАФС, ДВС-синдрома, что объясняет эффективность применения НМГ при этих состояниях.

Спектр заболеваний и патологических состояний, при которых НМГ эффективны, чрезвычайно широк. На сегодняшний день НМГ является препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяет предупредить развитие как венозных тромбозов и тромбоэмболий, так и целого ряда акушерских осложнений: невынашивания беременности, гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, внутриутробной задержки роста плода, антенатальной гибели плода, фетоплацентарной недостаточности. Недавно были

опубликованы результаты исследования LIVE-ENOX [19]. Применение эноксапарина у 180 беременных женщин с тромбофилией и синдромом потери плода в анамнезе было эффективным (рождение живых детей) в 84% случаев. Не было отмечено ни одного случая тромбоза, ни одного клинически значимого кровотечения или эпизода тромбоцитопении. Согласно нашим данным, лучшие исходы имеют место у пациенток, которые получали терапию с ранних сроков беременности и в фертильном цикле в рамках подготовки к беременности. Одним из определяющих факторов применения гепаринов в акушерстве является отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов, поскольку они не проникают через плаценту.

НМГ является препаратом выбора для профилактики и лечения тромботических осложнений у онкологических больных. Интересно, что этот эффект НМГ связан не только с его влиянием на процессы коагуляции. НМГ обладает способностью связываться с P- и L-селектинами, препятствуя процессам метастазирования. По данным *in vitro*, НМГ препятствует адгезии опухолевых клеток к активированному под действием IL-1b монослою эндотелиальных клеток. О противовоспалительных свойствах НМГ свидетельствует его свойство препятствовать экспрессии TF на эндотелии, активируемым под действием провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1b.

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и возможность его применения для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, бронхиальную астму, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Так, показана способность НМГ ингибировать адгезию лейкоцитов и экспрессию TNF-α.

Эффективность глюкокортикоидов при КАФС обусловлена их способностью ингибировать развитие системного ответа на воспаление вследствие блокирования экспрессии NF-κB — фактора транскрипции большинства медиаторов воспаления. Следует отметить, что сами по себе глюкокортикоиды не влияют на риск развития повторных тромбозов.

Применение внутривенного иммуноглобулина может быть эффективным в связи с его способностью блокировать связывание антигенов с рецепторами макрофагов, увеличивать T-клеточный супрессорный ответ, и, возможно, уменьшать синтез и активировать метаболизм циркулирующих IgG, регулировать продукцию цитокинов и активацию системы комплемента. Иммуноглобулин применяется также для лечения тромботической тромбоцитопенической

пурпуры и особенно эффективен у пациентов с тромбоцитопенией. С осторожностью и по возможности в минимальных дозах следует применять иммуноглобулин у пациентов при поражении почек, так как препарат может спровоцировать развитие почечной недостаточности. Особенно это касается лиц старше 65 лет, принимающих препараты с возможным нефротоксическим действием и при сепсисе.

В последнее время все больше данных за успешное применение плазмафереза при КАФС, являющегося сегодня одним из основных методов терапии данного состояния. Эффективность плазмафереза связана с удалением при данной процедуре АФА, провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, компонентов комплемента и других медиаторов воспаления, что препятствует прогрессированию воспалительного ответа, процессов коагуляции и повреждения тканей. Повторные плазмаферезы оправданы при наиболее рефрактерных случаях КАФС, когда оставшаяся общепринятая терапия не приносит положительного результата.

Заместительная терапия свежезамороженной плазмой необходима, в особенности, при явных признаках ДВС-синдрома и микроангиопатической гемолитической анемии (появление большого числа шистоцитов — фрагментов эритроцитов — в периферической крови). Показано, что плазмаферез является наиболее эффективным методом терапии микроангиопатической гемолитической анемии, ассоциированной с АФС. При этом одна из основных целей заместительной терапии — восстановление уровня естественных антикоагулянтов и в первую очередь АТ III и протеина С.

Весьма эффективно применение концентратов антитромбина III и протеина С. Так, рекомбинантный активированный протеин С (Дротрекогин) обладает мощным антитромботическим (снижает уровень D-димера), противовоспалительным (снижает концентрацию IL-6) и фибринолитическим эффектом. Его эффективность доказана у пациентов с тяжелым сепсисом [29]. В связи с ключевой ролью системного воспалительного ответа в патогенезе КАФС применение этого препарата обосновано и у пациентов с КАФС.

### Пути профилактики КАФС

Пациенты с АФС составляют группу очень высокого риска развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений в периперационном периоде. Даже минимальные инвазивные вмешательства (биопсия, кюретаж, экстракция зуба) могут спровоцировать развитие КАФС. У 40% пациентов КАФС был спровоцирован хирургическим вмешательством [23]. Основными при-

чинами развития тромботических осложнений в связи с хирургическими вмешательствами являются повреждение сосудистой стенки, стаз крови и отмена непрямых антикоагулянтов.

С целью профилактики КАФС в периперационном периоде рекомендуется:

- свести к минимуму период, в течение которого приостанавливается антикоагулянтная терапия;
- при отсутствии хирургических противопоказаний как можно раньше возобновить антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, учитывая, что у пациентов с АФС возможно развитие тромбозов не смотря на применение стандартных адекватных схем антикоагулянтной терапии;
- применять антикоагулянты в дозах выше стандартных, т. к. у пациентов с АФС последние могут быть недостаточно эффективными;
- обеспечить эластическую компрессию для предупреждения явлений стаза в дистальных участках сосудистого русла.

В период отмены непрямых антикоагулянтов необходимо парентеральное введение антикоагулянтов, предпочтительно низкомолекулярного гепарина, в адекватных дозах. Кроме того, необходимо внимательно относиться к лечению любого инфекционного заболевания, применяя адекватную антибиотикотерапию. Следует также помнить, что при АФС категорически противопоказано применение оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии.

### Заключение

Безусловно, сохранение беременности при наличии в анамнезе КАФС с развитием полиорганной недостаточности представляет большой риск. Однако на основании нашего опыта мы можем утверждать, что патогенетическая терапия с применением низкомолекулярного гепарина позволяет избежать осложнений беременности у пациентов с крайне тяжело протекающим АФС. На сегодняшний день важной остается проблема диагностики КАФС, которая немыслима без определения АФА. Поэтому, выявление АФА должно быть обязательным у всех беременных с гестозами, привычным невынашиванием, начальными проявлениями гнойно-септических заболеваний. Своевременная диагностика КАФС позволит назначить адекватную терапию с применением НМГ, свежезамороженной плазмы, плазмафереза и избежать необоснованных и зачастую неэффективных вмешательств (экстирпация матки и т. д.).

Крайне важно выделить группу пациенток, с угрозой развития КАФС. У всех беременных с АФС и наследственной тромбофилией наиболее

целесообразной является ранняя патогенетическая противотромботическая и противовоспалительная терапия с применением НМГ, как во время беременности, так и минимум в течение 6 недель после родов. Указанный подход позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты, провести профилактику развития внутриутробной задержки роста плода, а также предотвратить развитие самого грозного осложнения АФС — катастрофической формы АФС.

## Литература

1. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / Макацария А. Д. [и др.]. — М.: Триада-Х, 2007. — 456 с.
2. Баркаган З. С., Момот А. П., Сердюк Г. В. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. — М.: Ньюдиамед, 2003. — 48 с.
3. Долгушина Н. В., Макацария А. Д. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. — М.:Триада-Х, 2004. — 144 с.
4. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литера, 2004. — 440 с.
5. Насонов Е. Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома // Терапевтический архив. — 2003. — № 5. — С. 83–87.
6. Хизроева Д. Х. Антифосфолипидные антитела и тромботический шторм // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». — М., 2011. — С. 213–214.
7. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome / Wiedermann F. J. [et al.] // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 247. — P. 723–730.
8. Asherson R. A. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome // Immunobiology. — 2005. — Vol. 210. — P. 727–733.
9. Asherson R. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome // J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 19. — P. 508–512.
10. Asherson R. A., Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome — molecular mimicry? // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 12–14.
11. Bashiri A., Burstein E., Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review // J. Perinat. Med. — 2006. — Vol. 34, N 1. — P. 5–12.
12. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome / Cervera R. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 1205–1209.
13. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines / Asherson R. A. [et al.] // Lupus. — 2003. — Vol. 12. — P. 530–534.
14. Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 9–11.
15. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients / Asherson R. A. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 943–946.
16. Dose-dependent effect of early antiplatelet therapy in acute ischaemic stroke / Meves S.H. // Thrombosis and Haemostasis. — 2012. — Vol. 107. — P. 69–80.
17. Fetal thrombophilia and obstetrics complications / Makatsariya A. [et al.] // Pathophysiology of haemostasis and thrombosis: proceeding and abstracts from the 19th International Congress on Thrombosis. — Tel-Aviv, Israel, 2006. — P. A10.
18. Gharavi A. E., Pierangeli S. S., Harris E. N. New developments in viral peptides and APL induction // J. Autoimmun. — 2000. — Vol. 15. — P. 227–230.
19. Groot de P. G., Horbach D. A., Derksen R. H. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis // Lupus. — 1996. — Vol. 5. — P. 488–493.
20. Haematology. Clinical cases uncovered / Shaun McCann [et al.]. — N-Y.: Wiley-Blackwell. A John Wiley & Sons, Ltd., 2009. — 190 p.
21. Hemostasis and Thrombosis in obstetrics and gynecology / M. J. Paidas [et al.]. — Lockwood: Willey-Blackwell, 2011. — 223 p.
22. High prevalence of antiphospholipid antibodies in disseminated intravascular coagulation / Karmochkine M. [et al.] // Thromb. Haemost. — 1996. — Vol. 75. — P. 971.
23. Identification of polyclonal and monoclonal antibodies against tissue plasminogen activator in the antiphospholipid syndrome / Lu C. S. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 4018–4027.
24. Impaired factor XIIIa-dependent activation of fibrinolysis in treated antiphospholipid syndrome gestations developing late-pregnancy complications / Carmona F. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194. — P. 457–465.
25. Induction of antiphospholipid syndrome in Factor V Leiden mice / Katzav A. [et al.] // Immunobiology. — 2005. — Vol. 209. — P. 10–11.
26. Kitchens C. S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 104. — P. 381–385.
27. Lai S., Walker D. H., Elghetany M. T. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a rare cause of disseminated microvascular thrombotic injury — a case report with pathological and molecular correlative studies // Pathol. Int. — 2005. — Vol. 55. — P. 144–149.
28. LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent preg-

nancy loss: the LIVE-ENOX study / Brenner B. [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol.3. — P. 227–229.

29. Makatsariya A., Asherson R. A., Bitsadze V. Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics / [et al.] // Autoimmun Rev. — 2006. — Vol. 6, N 2. — P. 89–93.

30. Nelson S. M., Greer I. A. The potential role of heparin in assisted conception // Human Reproduction Update. — 2008. — Vol. 14, N 6. — P. 623–645.

31. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations / Erkan D. [et al.] // J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 29, N 4. — P. 843–849.

32. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant ant human activated protein C for severe sepsis / Bernard G. R. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344, N 10. — P. 699–709.

33. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies / Raschi E. [et al.] // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 3495–3500.

34. Shoenfeld Y. The infectious etiology of APS: Novel cross reactive epitopes on yeasts, bacteria and viruses // Immunobiology. — 2005. — Vol. 209, suppl. 1.

35. Significance of valine/leucine247 polymorphism of beta2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 beta2-glycoprotein I variant / Yasuda S. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52, N 1. — P. 212–218.

36. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Asherson's Syndrome). — N-Y.: Monograph. Collected papers, 2005. — 112 p.

37. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women / Le Thi Thuong D.

[et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 273–278.

38. Vora S. K., Asherson R. A., Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome // J. Intensive. Care Med. — 2006. — Vol. 21. — P. 144–159.

Статья представлена Э. К. Айламазяном, ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN OBSTETRIC PRACTICE

Makatsariya A. D., Bitsadze V. O., Khizroeva D. Kh.

■ **Summary:** Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is an uncommon, often fatal, form of the antiphospholipid syndrome that results in a widespread coagulopathy and affects predominantly small vessels supplying organs with the development of multiorgan failure against a background of high level of antiphospholipid antibodies. Thrombotic microvasculopathy is the basis of multiorgan failure and clinically manifests with CNS disturbances, adrenal failure, and the development of acute respiratory distress syndrome. CAPS is a life-threatening condition and requires urgent measures. Optimal treatment for CAPS is not developed yet. CAPS present a multidisciplinary problem. Authors demonstrate 17 cases of CAPS in patients which were managed from 2001 to 2012 years. Molecular mechanisms of pathogenesis and different obstetric and non-obstetric manifestations of CAPS are discussed in the article. There is the description of first case of management of pregnancy and labor of patient with CAPS in her history. The methods of CAPS prevention are described.

■ **Key words:** pregnancy; pregnancy complications; thrombosis.

■ Адреса авторов для переписки

Макацария Александр Давидович — член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Битсадзе Виктория Омаровна — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Хизроева Джамия Хизриевна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Makatsariya Alexander D. — MD, PhD Professor, Correspondent Member of the RAMS, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Vice-President of Russian Association of Obstetricians and Gynaecologists. Zemlyanoi Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Bitsadze Viktoriya O. — MD, PhD Professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoi Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.

Khizroeva Dzhamilya Kh. — MD, PhD, assistant of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Medical Prophylaxis Faculty. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Zemlyanoi Val, 62, Moscow, Russia, 109004. **E-mail:** gemostasis@mail.ru.