



**А. Д. МАКАЦАРИЯ, В. О. БИЦАДЗЕ, С. В. АКИНЬШИНА**  
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

## Вопросы патогенеза и профилактики катастрофического антифосфолипидного синдрома в акушерской практике

**Макацария Александр Давыдович**

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ММА

117333, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 4, корп. 2, кв. 432, тел.: (495) 137-23-77

*Представлены данные по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и лечению катастрофической формы антифосфолипидного синдрома (КАФС). Заболевание характеризуется развитием множественных тромбозов различных органов и окклюзией сосудов мелкого калибра. Провоцирующим фактором распространенной микроваскулопатии, активации эндотелия и массивного выброса цитокинов, характерных для КАФС, в акушерской практике является тяжелый гестоз и инфекция (пневмония, сепсис). По мнению авторов, можно говорить о ключевой роли генетической тромбофилии в декомпенсации системы гемостаза, что клинически проявляется развитием КАФС, а патогенетически обоснованной представляется терапия с использованием антикоагулянтов, плазмофереза, внутривенного иммуноглобулина. Ранняя патогенетическая противотромботическая и противовоспалительная терапия, как во время беременности, так и минимум в течение 6 недель после родов позволит предотвратить развитие самого грозного осложнения АФС — его катастрофической формы.*

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, гемостаз, гестоз, инфекция, генетическая тромбофилия, патогенетическая терапия.

**A. D. MAKATSARIYA, V. O. BITSADZE, S. V. AKINSHINA**

## Questions of pathogenesis and prophylaxy of catastrophic antiphospholipid syndrome in obstetrics practice

*The article presents data on etiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostics and treatment of the catastrophic form antiphospholipid syndrome (CFAS). Disease is characterized by development of plural thromboses of various bodies and occlusion vessels of fine calibre. The provoking factor widespread microvasculopathy, activation endothelium and massive emission cytokins, characteristic for CFAS, in obstetrics practice is heavy gestosis and an infection (pneumonia, sepsis). In opinion of authors, it is possible to speak about a key role genetic trombophyllia in decompensation systems of hemostasis that is clinically shown by development CFAS, and pathogenetic proved therapy with use of anticoagulants, plasmoferesis, intravenous immunoglobulins is represented. Early pathogenetic antitrombotic and anti-inflammatory therapy as during pregnancy, and the minimum within 6 weeks after sorts, will allow to prevent development of the most terrible complication AS — its catastrophic form.*

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, hemostasis, gestosis, infection, genetic trombophyllia, pathogenetic therapy.

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 (ПОН) на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА) [1]. Этот синдром носит имя Ашерсона, который в 1992 г. впервые ввел

в клиническую практику термин КАФС [2]. 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 в настоящее время становится изучение этиологии и патогенеза этого состояния.

**Диагностика КАФС.** Большое значение для понимания патогенеза КАФС явилось учреждение в 2000 г. на Европейском форуме по АФА и АФС международного регистра КАФС, который доступен свободно в Интернете (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>). На июль 2006 г. регистр содержит информацию о 271 пациенте, перенесших КАФС.

Для облегчения диагностики КАФС и возможности как можно более раннего начала терапии возникла необходимость стандартизировать диагностические критерии КАФС.

**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 1 нед.) 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 синдромом 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 желудочно-кишечного тракта (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 (табл. 1). Характерен рецидив тромбозов несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию.

В результате тромботической микроваскулопатии развивается синдром острой ПОН. Клинически это может проявляться нарушениями ЦНС, включая ступор, дезориентацию, параличи, развитием надпочечниковой недостаточности (у 13%), дыхательной недостаточности, развитием инфарктов миокарда (у 25%) и ЖКТ. Характерным симптомом КАФС является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (в 25% случаев). Обнаружение АФА в бронхоальвеолярной жидкости подтверждает его аутоиммунную природу [5]. 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 и 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 2006 г. мы выявили и обследовали 5 пациенток с КАФС. Провоцирующим фактором развития КАФС явился тяжелый гестоз у 3 пациенток и инфекция (пневмония, сепсис) у 2 пациенток. Несмотря на терапию, КАФС закончился фатально у 1 пациентки, у которой ПОН развилась на фоне тяжелого гестоза, осложненного отслойкой плаценты. Акушерские осложнения в анамнезе были выявлены у всех 5 пациенток (100%): синдром потери плода — у 4 пациенток, тяжелый гестоз — у 3, преждевременные роды — у 1 пациентки. У 2 пациенток отмечены тромбозомболические осложнения в анамнезе: тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей после родов у 1 пациентки и рецидивирующий ТГВ с интервалом в 2 года на фоне приема оральных контрацептивов у другой пациентки. КАФС был лабораторно подтвержден у всех пациенток. Волчаночный антикоагулянт (ВА) выявлен у 1 пациентки (20%), АФА обнаружены у 2 пациенток (40%), анти- $\beta_2$ -GPI — у 3 пациенток (60%). У всех пациенток было проведено обследование на предмет наличия генетических форм тромбофилии. Генетические формы тромбофилии были выявлены у всех 5 пациенток (100%). Обнаружены: гетерозиготная форма мутации метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR C677T (20%), гетерозиготная форма полиморфизма гена 675 4G/5G PAI-1 (40%), гетерозиготная форма полиморфизма -455G/A гена  $\beta$ -фибриногена (40%), гомозиготная форма полиморфизма I/D в гене t-PA (20%), а также гетерозиготные формы полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) I/D (40%), тромбоцитарного рецептора GPIa 807C/T (80%), ангиотензиногена 704C/T (20%). 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 года обратилась за консультацией в нашу клинику 19.05.2005 при сроке беременности 10 нед.

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 ТГВ правой голени: болезненность и отек в области правой голени. Были получены отрицательные результаты тестов на наличие ВА с ядом гадюки Рассела и антикардиолипидные антитела, 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, ТГВ правой голени, наличия ливедо и на основании лабораторных критериев (высокие титры антител к  $\beta_2$ -гликопротеину I) был поставлен диагноз АФС. Проведена терапия с применением антикоагулянтов и антиагрегантов.

В январе 2004 г. внезапно возникло резкое уменьшение количества мочи, развилась гематурия. Появилась болезненность в области носовой перегородки, носовые кровотечения. Был диагностирован асептический некроз головки бедренной кости. Отмечено усиление головных болей, эпизоды 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 ливедо. Таким образом, у пациентки на фоне первичного АФС в течение нескольких дней развилась клиническая картина множественных тромбозов с формированием мультиорганной недостаточности, включающей поражение ЦНС, появление 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 ПОН за короткий промежуток времени (<1 нед.) у пациентки с ранее установленным диагнозом АФС.

Проведено лечение кортикостероидами внутрь в максимальной дозе 30 мг/сут. в течение 1 мес., 2 сеанса пульс-терапии метипредом по 500 мг в течение 3 дней подряд в сочетании с циклофосфаном по 800 мг однократно. Назначена терапия: тромбоАСС, клексан в дозе 60 мг/сут. в течение 6 нед. с последующим переходом на варфарин при поддержании международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2-3.

В женской консультации пациентке было предложено прервать беременность в связи с наличием КАФС в анамнезе с развитием ПОН. Однако в связи с настойчивым желанием пациентки и ее близких сохранить беременность больная была консультирована в нашей клинике, специализирующейся на изучении проблем генетических тромбофилий, АФС, включая КАФС.

При обследовании обращало на себя внимание повышение уровня D-димера, в 6 раз превышающее нормальные значения (0,5 мг/л), что свидетельствовало о чрезвычайно выраженном состоянии гиперкоагуляции. Отмечено 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  $\beta$ -фибриногена (-455G/A) и в гене фактора XII, а также в гене гликопротеина Gr-IIIa тромбоцитов (1565 T/C).

Был поставлен диагноз. Беременность 10 нед. на фоне отягощенного анамнеза (катастрофическая форма АФС с ПОН и некрозом головки бедренной кости), сочетанная форма тромбофилии (сочетание приобретенной и наследственной формы тромбофилии), гипергомоцистеинемия.

Было принято решение оценить эффективность антикоагулянтной, антиоксидантной и витаминотерапии в I триместре беременности. Была назначена терапия: фолиевая кислота (4 мг/сут), магне В6,  $\omega$ -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 оценивали по уровню D-димера и состоянию маточно-плацентарного кровотока путем доплерографии. Уже через 1 нед. уровень D-димера снизился до 1,5 мг/л. Нарушения кровотока матери и плода выявлено не было.

В связи с возможным развитием гепарининдуцированной тромбоцитопении проводили постоянную оценку количества тромбоцитов. За весь период применения клексана признаков гепарининдуцированной тромбоцитопении отмечено не было. В связи с тем, что уже к 10-му дню терапии наблюдали снижение уровня D-димера до нормальных значений и отсутствовали признаки патологии плода, было принято реше-

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

**Патогенез КАФС.** На сегодняшний день критериями АФС являются венозные и/или артериальные тромбозы и/или акушерские осложнения (1 случай или более внутриутробной гибели морфологически здорового плода при сроке гестации более 10 нед., 1 случай или более преждевременных родов морфологически здорового плода при сроке менее 34 нед. при наличии тяжелой формы гестоза или плацентарной недостаточности, 3 спонтанных аборта и более при сроке менее 10 нед. беременности при отсутствии анатомических патологий матки, гормональных нарушений и хромосомных аномалий у отца и матери) в сочетании с лабораторными критериями: тромбоцитопенией, положительным тестом на ВА, антикардиолипиновые антитела (аКЛ) или антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I ( $\beta_2$ -GPI) [6,7]. АФА 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 [8].

Возникает вопрос: с чем связано мгновенное прогрессирующее развитие КАФС? Ведь долгие годы у пациентов возможна лишь бессимптомная циркуляция АФА 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 [9]. 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, РХПГ, кюретаж матки, биопсия), отмена антикоагулянтов, использование некоторых лекарственных препаратов (чаще всего оральных контрацептивов), онкологические заболевания.

Большое значение имело открытие связи между АФС с инфекционным процессом. Одним из механизмов развития КАФС может быть молекулярная мимикрия [10]. Показано, что целый ряд микроорганизмов содержит в генетическом материале последовательности, гомологичные последовательностям в сайте связывания  $\beta_2$ -GPI 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.

На сегодняшний день все больше данных свидетельствуют 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 (ОРДС) является одним из наиболее частых проявлений 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 TNF- $\alpha$ , IL-1, фактор активации тромбоцитов PAF, вазодилатирующие простагландины, наличие активации комплемента и суперэкспрессия молекул адгезии на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

Ключевую роль в патогенезе КАФС, так же как и при ССВО, играет эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением антирботической и противовоспалительной активности эндотелия. Активирует эндотелиальные клетки и, вероятно, способствует образованию подготовительного сигнала для КАФС комплекс иммунных стимулов, включающий цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), компоненты комплемента (C3b, C3b и C5a, мембранатакующий комплекс C5 $\beta$ -9) и аутоантитела. АФА обладают прокоагулянтной и провоспалительной активностью, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровне (см. таблицу). Анти- $\beta_2$ -GPI обеспечивают транслокацию фактора транскрипции NF-kB в ядро эндотелиальной клетки, что приводит к активации экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) и прокоагулянтных факторов (тканевого фактора TF, ингибитора активатора плазминогена PAI-1) [12]. 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 ЛПС взаимодействуют с toll-подобными рецепторами на поверхности эндотелиоцита и активируют внутриклеточный каскад p38 MAPK, TRAF6 и MyD88, завершающийся транслокацией NF-kB 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 ПОН [13]. Декомпенсированный ДВС-синдром выявляется примерно у 20% пациентов с КАФС [14], что вероятно является отражением процессов системного воспаления. Кроме того, АФА часто обнаруживаются у пациентов с ДВС-синдромом [15]. 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 — ССВО. Как при КАФС, так и при ДВС-синдроме выявляются сходные провоцирующие факторы (травма, онкологические заболевания, акушерские осложнения, инфекции), наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции. Для КАФС и ДВС-синдрома характерны и сходные патогенетические механизмы. Так, нарушение функции антикоагулянтного пути протеина С и состояния гипофибринолиза характерно как для КАФС, так и для ДВС-синдрома [13, 16, 17].

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 [13]. Таким образом, у пациентов

с клиническими и лабораторными признаками ДВС-синдрома весьма важным является определение АФА.

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 тромбофилического 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 APC;
- через ингибицию кофакторов APC — 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 CВ4b и не обладает биологической активностью. АФА повышают аффинность протеина S к CВ4b, что может приводить к приобретенному дефициту свободных уровней протеина S. Хотя в целом снижение уровней пртеинов 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 APC. Замедленная деградация фактора Va обуславливает так называемый фенотип APC-резистентности. В этом случае отсутствует истинная Лейденовская мутация, но фактор Va, связанный с АФА, не ингибируется APC, сохраняя свою прокоагулянтную активность. При этом нарушается не столько активация протеина С, сколько возникает резистентность к APC.

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 проявляются преимущественно активация протеина С и его антирботические 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 циркулируют в крови здоровых людей и поддерживают исходную активацию протеина С. АФА ингибируют тромбин и, следовательно, снижает 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 гепарином и гепарином сульфатом в условии 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: ингибицию синтеза простаглицина и/или повышение продукции тромбоксана А<sub>2</sub> тромбоцитами, а также повышение уровня Р-селектина и количества микрочастиц тромбоцитов.

Тромбоцитопения при АФС является по механизму развития тромботической и иммунной. Впервые теория о механизмах тромбоцитопении была предложена Aronow. Однако иммунная тромбоцитопения встречается не только при АФС; механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом схожи и, возможно, универсальны. Основным момент 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 мишени, равно как и антитела, различны. Так, при гепарининдуцированной 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. Фосфолипидсвязывающие 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 А<sub>2</sub>, что приводит к интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям микроциркуляции. Остается не ясным, почему у одних пациентов развивается типичная клиническая картина АФС (тромбозы крупных сосудов), тогда как у других наблюдается развитие прогрессирующих микротромбозов и ПОН, т. е. КАФС. Согласно теории «тромботического шторма» Kitchens (1998 г.) массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза [18]. 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, гепарининдуцированную тромбоцитопению, для кото-

рых характерны разные патогенетические механизмы и этиологические факторы.

**Роль генетических форм тромбофилии в патогенезе КАФС.** Помимо уже известных провоцирующих факторов КАФС (инфекция, оперативное вмешательство, опухоли, отмена антикоагулянтов, акушерские осложнения) роль в его развитии могут играть до сих пор неидентифицированные факторы. У 45% провоцирующий фактор развития КАФС остается неизвестным. Возможно, КАФС развивается при наличии генетической предрасположенности, определяющей развитие чрезмерно сильного ответа в ответ на различные провоцирующие факторы. Так, была доказана связь аллеля Val 247 β<sub>2</sub>-GPI с увеличением продукции и реактивности АФА [19].

У обследованных нами 6 пациенток с КАФС генетические формы тромбофилии были выявлены в 100% случаев. В этой связи представления о патогенетических механизмах КАФС и ПОН 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.) 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 [20]. Вместе с тем 100% случаев. В этой связи представления о патогенетических механизмах КАФС и ПОН 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.) 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 [20]. 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 фактора, усугубляющего подавление антикоагулянтной системы в условиях АФС и способствующего развитию его катастрофической формы.

Доказано, что генетические тромбофилии являются ведущей причиной развития тромбозомболических осложнений и в 80% ответственны за развитие акушерской патологии: синдрома потери плода, внутриутробной задержки развития 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 [21].

В то же время в ряде исследований не было выявлено связи КАФС и наличием генетических форм тромбофилии (FV Leiden, мутация протромбина G20210A, MTHFR C677T) [9, 22]. 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 [23]. Так, у последней описанной нами пациентки удалось выявить мультигенную тромбофилию, затрагивающую преимуществен-

## Механизмы патогенетической активности АФА

Гуморальные	Клеточные
<p>Резистентность к активированному протеину С Угнетение активности протеина С и S Нарушение баланса простаглицлина/тромбоксана A2 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</p>	<p>Эндотелий сосудов: • апоптоз эндотелиоцитов • экспрессия клеточных молекул адгезии • продукция провоспалительных цитокинов (TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6), моноцитарного хемоаттрактанта (MCP-1) • экспрессия тканевого фактора (TF) • деградация тромбомодулина • высвобождение частиц эндотелиоцитов • экспрессия синтазы NO (iNOS) Тромбоциты: активация Моноциты: индукция TF</p>

но фибринолитическое звено гемостаза. При этом повреждение фибринолитической системы у пациентки связано сразу с несколькими механизмами: дисфибриногенемия, Хагеман-зависимый гипофибринолиз (мутация гена FXII), уменьшение активности эндогенного фибринолиза вследствие наличия наследственного дефицита t-PA и активации экспрессии 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 циркуляцией АФА, сопровождается нарушением продукции t-PA и увеличением экспрессии PAI-1. АФА, реагирующие с плазмином, способны связываться с t-PA и препятствовать его фибринолитической активности [24].

Кроме того, доказана роль нарушения фактор XII-зависимой активации фибринолиза в патогенезе акушерских осложнений (гестоз, внутриутробная задержка развития плода). У пациенток с осложненной беременностью выявляется увеличение маркеров тромбофилии F1+2, FVIIa при пониженном уровне фактора XIIa и активатора плазминогена урокиназного типа u-PA [25]. Выраженное нарушение функций фибринолитической системы в условиях сочетания АФС с генетическими формами тромбофилии может приводить к невозможности адекватного ответа на протромботические стимулы, проявляться повышенной склонности 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. АФС обладает синергичным эффектом с генетически обусловленными тромбофилиями в отношении развития акушерской патологии, тромботических осложнений и связанной с ними ПОН при КАФС. При этом наиболее неблагоприятным представляется сочетание АФС и мультигенных форм тромбофилии. Мультигенные формы тромбофилии были выявлены у 4 (66,7%) из 6 обследованных нами пациенток с КАФС.

В рамках теории «двойного удара» генетические формы тромбофилии могут служить предрасполагающим 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 фактору, существенно утяжеляющему течение АФС и дальнейшее изучение роли генетических тромбофилий в патогенезе КАФС.

#### Критерии классификации КАФС 10-й Международной Конференции по антифосфолипидному синдрому в г. Таормина (Сицилия, 2002 г.) [4]

1. Клинические проявления окклюзии сосудов 3 органов и систем или более\*.

2. Развитие клинических проявлений одновременно или с промежутком не более 1 нед.

3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра по меньшей мере в одном органе\*\*.

4. Серологическое подтверждение наличия АФА (волчаночный антикоагулянт и/или аКЛ и/или анти- $\beta_2$ -GPI)\*\*\*.

\* Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливается при увеличении уровня креатинина в сыворотке в 2 раза, артериальной гипертензии на уровне артериального давления более 180/110 мм рт.ст., протеинурии более 500 мг в сут.

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

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

Диагнозу КАФС соответствует наличие всех 4 указанных критериев.

*Диагноз КАФС оценивается как вероятный при обнаружении:*

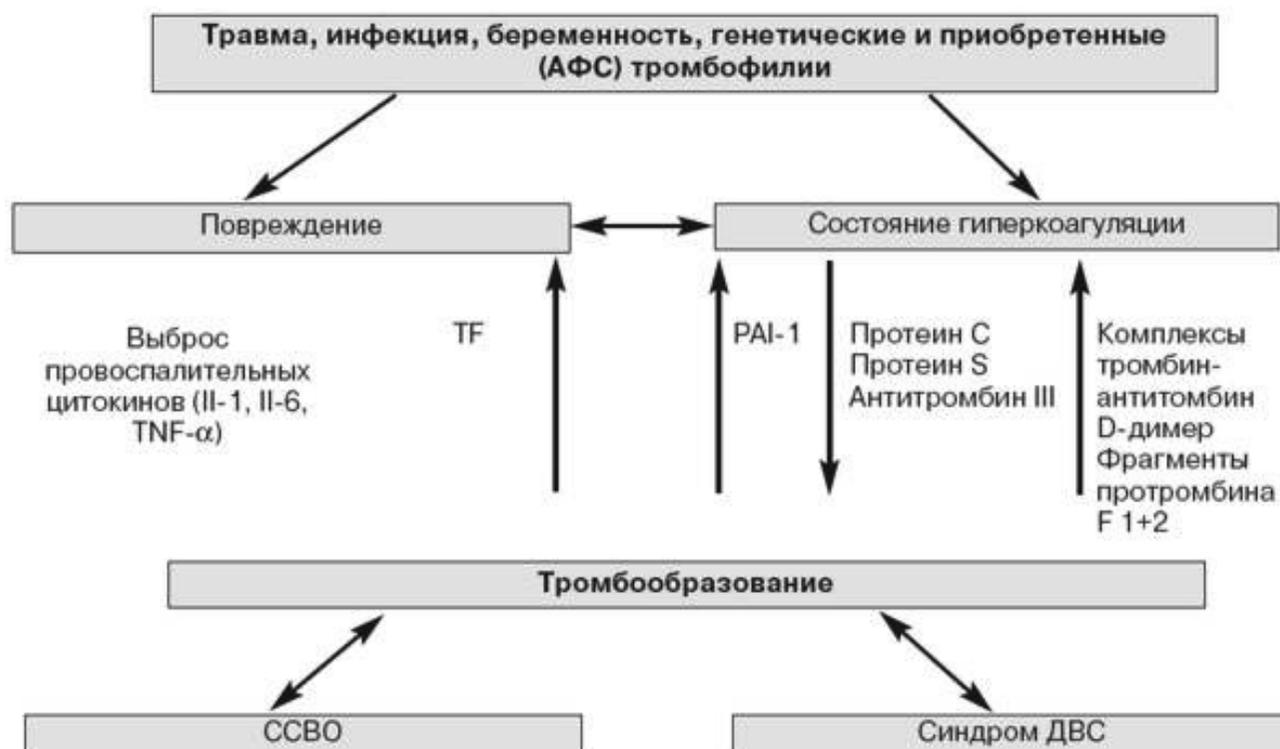
• всех 4 критериев с вовлечением 2 органов или систем органов;

• всех 4 критериев при невозможности лабораторного подтверждения наличия АФА по истечении 6 нед. после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС);

• 1,2,4 (если окклюзию мелких сосудов не возможно подтвердить гистологически);

• 1,3,4 (если третий эпизод развивается позже 1 нед), но в течение 1-го месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию).

Рисунок 1  
Гипотеза «тромботического шторма» (Kitchens и соавт., 1998)



АФС 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 являются причиной развития акушерских осложнений: гестозов, HELLP-синдрома, отслойки плаценты. АФА выявляются у большинства пациенток с HELLP-синдромом и ассоциируется с более ранним сроком развития акушерских осложнений [26]. Развитие 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 ПОН и КАФС. В связи с тем, что КАФС является системной патологией, наблюдается поражение не только материнского организма и плаценты; КАФС может иметь место и у 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 ССВО у матери развивается ССВО у плода [27]. Согласно нашим исследованиям, в патогенезе осложненного течения беременности и репродуктивных потерь патогенетическая роль принадлежит не только тромбофилии матери, но и плодовой тромбофилии [28]. Возможно, развитие КАФС у плода является одним из важнейших факторов, обуславливающих развитие осложнений беременности и осложнений со стороны плода (внутриутробная задержка развития плода, синдром потери плода, преждевременные роды).

Суммируя современные знания о патогенезе КАФС, можно сделать вывод, что при наличии АФС 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 воспалительного ответа и протромботического фенотипа с развитием системной эндотелиальной дисфункции и ДВС-синдрома. Эти процессы являются патогенетической основой для развития полиорганной недостаточности (рис. 2).

**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, что 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 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, цитокины, продукты активации компле-

мента, антиэндотелиальные анти-тела). Анализ комбинированной терапии показал, что лучшие результаты были получены (68% выживаемости) при комбинации антикоагулянтов, кортикостероидов, заместительной терапии свежезамороженной плазмой и внутривенного иммуноглобулина. В связи с этим на X Международном конгрессе по АФС в г. Таормина был выработан алгоритм ведения больных с КАФС (рис. 3).

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

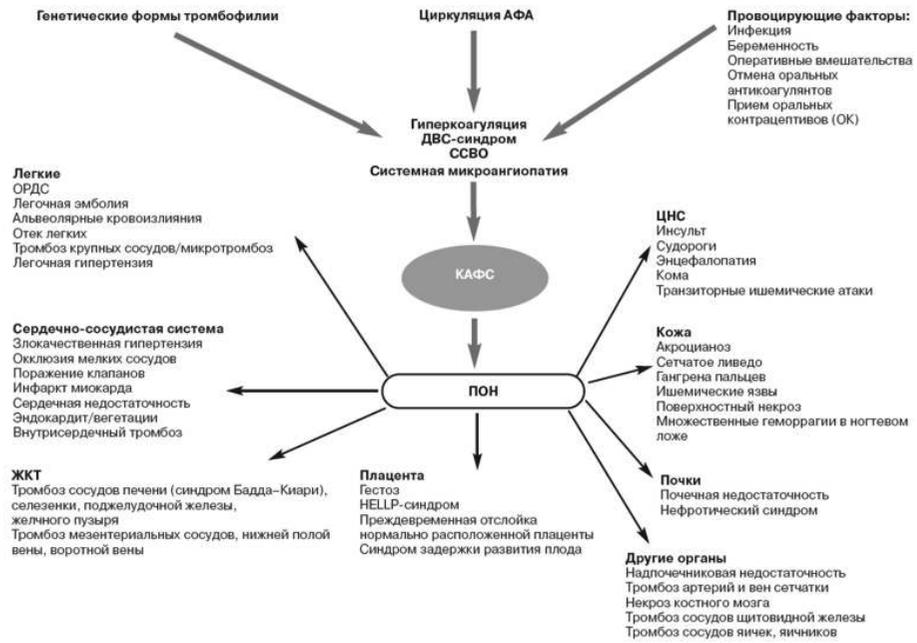
Гепарин в 1000 раз увеличивает активность антитромбина АТ III, что приводит к эффективному ингибированию тромбина, фактора Ха и IXa. В достаточно высоких концентрациях гепарин способен оказывать дополнительное ингибирующее влияние на тромбин через гепаринкофактор II. Некоторые ограничения антикоагулянтного 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 (НМГ), 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) меньше опасность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении, так как НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и фактором 4 тромбоцитов. Кроме того, НМГ обладает еще

**Рисунок 2**  
**Схема патогенеза КАФС (модифицированная и дополненная схема по RA Asherson [29])**



**Рисунок 3. Алгоритм лечения КАФС, предложенный на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, сентябрь 2002 г.) [4]**



\* исключить другие микроангиопатические синдромы (прежде всего тромботическую тромбоцитопеническую пурпuru и гепарининдуцированную тромбоцитопению/тромбозы);  
\*\* в сочетании со свежезамороженной плазмой при наличии шистоцитов (фрагментов эритроцитов).

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 АТ III и на 70% через эффекты, связанные с эндотелием, в частности с высвобождением естественного ингибитора внешнего пути свертывания TFPI. 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 тромбозов, так и целого ряда акушерских осложнений: невынашивания беременности, гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, внутриутробной задержки развития плода, антенатальной гибели плода, фетоплацентарной недостаточности. Недавно были опубликованы результаты исследования LIVE-ENOX [21]. 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. По нашим данным, лучшие исходы имеют место у пациентки, которые получали терапию с ранних сроков беременности и в фертильном цикле.

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 II-1 $\beta$  монослою эндотелиальных клеток, экспрессии TF на эндотелии под действием провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . 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- $\alpha$ .

Эффективность глюкокортикоидов при КАФС обусловлена их способностью ингибировать развитие системного ответа на воспаление вследствие блокирования экспрессии NF-kB-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 антител с рецепторами макрофагов, увеличивать Т-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 на сегодняшний день 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 остальная 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 — восполнение уровня естественных антикоагулянтов и в первую очередь АТ III и протеина С.

Весьма эффективно применение концентратов антитромбина III и протеина С. Так, рекомбинантный APC обладает мощным антитромботическим (снижает уровень D-димера), противовоспалительным (снижает концентрацию IL-6) и фибринолитическим эффектом. Его эффективность доказана у пациентов с тяжелым сепсисом [30]. 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 тромботических осложнений в периперационном периоде. Даже минимальные инвазивные вмешательства (биопсия, кюретаж, экстракция зуба) могут спровоцировать развитие КАФС. У 40% пациентов КАФС был спровоцирован хирургическим вмешательством [31]. Основными причинами развития тромботических осложнений в связи с хирургическими вмешательствами является 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 несмотря на применение стандартных адекватных схем антикоагулянтной терапии;
- применять антикоагулянты в дозах выше стандартных, так как 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 НМГ, 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.

Безусловно, сохранение беременности при наличии в анамнезе КАФС с развитием ПОН представляет большой риск. Однако на основании нашего опыта мы можем утверждать, что патогенетическая терапия с применением НМГ 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 определение АФА должно быть обязательным у всех беременных с гестозами, привычным невынашиванием, начальными проявлениями гнойно-септических заболеваний.

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 нед после родов. Указанный подход позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты, провести профилактику развития внутриутробной задержки развития плода, а также предотвратить развитие самого грозного осложнения АФС-катастрофической формы АФС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta J.A, Espinosa G et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 1205-9.
2. Asherson R. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 1992; 19: 508-12.
3. Asherson R. A. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Immunobiology*, 2005; 210: 727-33.
4. Asherson R. A., Cervera R, de Groot P.G.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, 2003; 12: 530-4.
5. Wiedermann F.J., Mayr A., Schobersberger W. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med*, 2000; 247: 723-30.
6. Asherson R.A., Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Immunobiology*, 2005; 210: 727-33.
7. Баркаган З. С., Момот А. П., Сердюк Г. В. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. М.: Ньюдиамед. 2003.
8. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера. 2004.
9. Vora S. K., Asherson R. A., Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensive Care Med*, 2006; 21: 144-59.
10. Asherson R. A., Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome — molecular mimicry? *J Rheumatol* 2000; 27: 12-4.
11. Gharavi A. E., Pierangeli S. S., Harris E. N. New developments in viral peptides and APL induction. *J Autoimmun*, 2000; 15: 227-30.
12. Raschi E., Testoni C., Bosisio D. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood*, 2003; 101: 3495-500.
13. Ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med*, 2000; 28: 9-11
14. Asherson R.A., Espinosa G, Cervera R et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 943-46.
15. Karmochkine M., Mazoyer E., Marcelli A. et. al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, 1996; 75: 971.
16. de Groot P. G., Horbach D. A., Derksen RH. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus*, 1996; 5: 488-93.
17. Lu C. S., Horizon A. A., Hwang K. K. Identification of polyclonal and monoclonal antibodies against tissue plasminogen activator in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 4018-27.
18. Kitchens C. S. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med*, 1998; 104: 381-5.
19. Yasuda S., Atsumi T., Matsuura E. Significance of valine/leucine247 polymorphism of  $\beta_2$ -glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\beta_2$ -glycoprotein I autoantibodies to the valine247  $\beta_2$ -glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 2005 Jan;52(1): 212-8.
20. Katzav A., Evert T., Pick C. G. Induction of antiphospholipid syndrome in Factor V Leiden mice. *Immunobiology*, 2005; 209: 10-11.
21. Brenner B., Hoffman R., Carp H et al.; LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost*, 2005; 3: 227-29.
22. 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; 55: 144-49.
23. Makatsariya A., Asherson R. A., Bitsadze V., Baimuradova S., Akinshina S. Catastrophic antiphospholipid (asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics. *Autoimmun. Rev.*, 2006. Article in press.
24. Lu C. S., Horizon A. A., Hwang K. K. Identification of polyclonal and monoclonal antibodies against tissue plasminogen activator in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 4018-27.
25. Carmona F., Lazaro I., Reverter J. C. Impaired factor XIIa-dependent activation of fibrinolysis in treated antiphospholipid syndrome gestations developing late-pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 194: 457-65.
26. Le Thi Thuong D., Tieulie N. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 273-8.
27. Bashiri A., Burstein E., Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med*, 2006; 34(1): 5-12.
28. Makatsariya A., Bitsadze V., Baimuradova S., Khizroeva D. K., Akinshina S. Fetal thrombophilia and obstetrics complications. Pathophysiology of haemostasis and thrombosis. Proceeding and abstracts from the 19th International Congress on Thrombosis. Tel-Aviv, Israel, May 140-18, 2006: A10.
29. Asherson R. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome). Monograph collected papers. 1992-2005.
30. Bernard G. R, Vincent J. L, Laterre P. F; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001. 344(10): 699-709.
31. Erkan D., Leibowitz E., Berman J., Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J Rheumatol*, 2002; 29(4): 843-9.