

Г.П. Кузьміна¹
Л.О. Мудра²
Т.В. Хакімова²

¹Дніпровський державний
медичний університет,
Кривий Ріг

²КНП «Криворізька міська
лікарня № 5» Криворізької
міської ради, Кривий Ріг

Ключові слова: АНЦА-
асоційовані васкуліти,
гранулематоз із поліангітом,
мікроскопічний
поліангіт, еозинофільний
гранулематоз із поліангітом,
клінічні рекомендації,
імуносупресивна терапія.

ОБҐРУНТУВАННЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИХ ОЗНАК ПРИ КАТАСТРОФІЧНОМУ АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ ТА ЇХ НАСЛІДКИ

Анотація. Антифосфоліпідний синдром (АФС) — це тромботично-запальне захворювання аутоімунного генезу, при якому в крові хворих відзначається стійке підвищення вмісту вовчакового антикоагулянта, антитіл до β_2 -глікопротеїну-1 (β_2 GPI) та кардіоліпіну. Катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС) є рідкісною та потенційно летальною формою АФС, що характеризується тяжкими тромботичними ускладненнями, які виникають у кількох органах протягом короткого періоду або одночасно. Набуває актуальності комплементопосередкований механізм у генезі тромбозапального захворювання. Комплемент, порушуючи нейтрофіли, шляхом утворення екструзії ДНК, яка має протизапальні та протромботичні характеристики, впливає на розвиток тромботичного стану. КАФС може викликати венозний, артеріальний або мікросудинний тромбоз у глибоких венах нижніх кінцівок, а також у мозковому артеріальному кровообігу. Тромбоз може виникати в печінкових, вісцеральних венах або церебральному венозному кровообігу. Метою цієї роботи є аналіз порушень коагуляційного гемостазу з різними фенотипами КАФС.

Катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС) є небезпечним для життя варіантом антифосфоліпідного синдрому (АФС), що характеризується поліорганным ураженням за короткий проміжок часу, головним чином через множинні оклюзії дрібних судин. Низька захворюваність (менше ніж 1% серед усіх пацієнтів із АФС) виключає проведення проспективних рандомізованих досліджень. Останнім часом відмічають збільшення кількості випадків КАФС, який потребує невідкладного інтенсивного лікування [1, 2].

Найтяжча швидкопрогресуюча агресивна клінічна форма АФС приписують до численної тромбоемболії та генералізованих вісцеральних уражень. Поліорганна недостатність життєво важливих органів на тлі високого титру антитіл до фосфоліпідів (аФЛ) є наслідком зрушень. Найчастіше відзначаються ураження нирок, легень, центральної нервової системи, серця та шкіри [3].

За визначенням Американської медичної асоціації (American Medical Association — АМА), надзвичайні ситуації — це ситуації, які ставлять життя пацієнта або функцію органа під безпосередню загрозу. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) стверджує, що невідкладна допомога стосується випадку, коли її ненадання може призвести до смерті пацієнта за лічені хвилини, а надання першої допомоги — будь-якою особою — є життєво важливим. На противагу цьому, поняття невідклад-

ної допомоги за АМА — це будь-який стан, який, на думку пацієнта, його сім'ї або того, хто несе відповідальність, потребує негайної медичної допомоги. Однак хвороба може бути повільною в еволюції і не обов'язково летальною, але її слід лікувати протягом максимум 6 год, щоб запобігти серйозним ускладненням [4, 5].

Враховуючи високий рівень смертності, Європейським форумом з АФС у 2000 р. створений міжнародний реєстр пацієнтів з КАФС (CAPS Registry). Аналіз реєстру дозволив досягти значних успіхів у лікуванні КАФС. Згідно з отриманими результатами, підтверджено, що комбінація високих доз глюкокортикоїдів (ГК) та антикоагулянтів (АК) з гепарином як терапія 1-ї лінії, у поєднанні з плазмаферезом (ПА) та/або внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ) у пацієнтів із КАФС забезпечила кращі результати при загрозливих для життя ситуаціях. Застосування внутрішньовенного циклофосфаміду (СУС) знижувало смертність у пацієнтів із КАФС у поєднанні з системним червоним вовчаком (СЧВ), а додавання ритуксимабу (РТХ) виявляло ефективність при рефрактерності до терапії 1-ї лінії. Однак незважаючи на те що смертність від цього захворювання знизилася протягом останніх двох десятиліть з 50 до 30%, це все ще неприйнятний показник. Ця незадоволена потреба змушувала клініцистів шукати інші варіанти лікування [6, 7].

Мета дослідження: на основі аналізу документованих випадків АФС визначити провідні лабораторні ознаки коагуляційних порушень та обґрунтувати механізми впливу.

Критерії включення випадків до розгляду: ознаки оклюзії судин або оклюзійного впливу на понад 3 органи, системи та/або тканини.

Нами визначені наступні тригерні фактори в розвитку КАФС: інфекції, хірургічні втручання, травми, відміна антикоагулянтної терапії, пухлини, вакцинація, дефіцит системи антикоагулянтної регуляції, асоціація з аутоімунними процесами (СЧВ, синдром Шегрена, системна склеродермія, ревматоїдний артрит, неспецифічний виразковий коліт). Саме тригерні фактори КАФС ініціювали «тромботичний шторм», потужність якого найбільш виразно визначала клінічну картину КАФС.

Тромботично-запальне захворювання аутоімунного генезу супроводжується стійким підвищенням вмісту β_2 GP1 та антифосфоліпідів (аФЛ). Антитіла до від'ємно заряджених або нейтральних фосфоліпідів (ФЛ) і фосфоліпідотропних білків крові (β_2 GP1 та протромбін) є провідними [8].

Розвиток та збільшення вираженості гіперкоагуляційного синдрому зумовлювали численні фактори: активація клітинних сигнальних шляхів, транскрипція тканинного фактора та молекул адгезії, активація комплементу, зниження продукції оксиду азоту, інактивація фібринолізу аФЛ, вивільнення нейтрофільних пасток (NETs). Наслідком гіперкоагуляційного синдрому (76%) було множинне генералізоване тромбоутворення з розвитком критичного стану. Ступінь прогресуючої активації утворення тромбіну і пригнічення фібринолізу (під впливом зниження дії окремих факторів крові С і S, анти-тромбін III), розвиток масивної тканинної деструкції, викид прозапальних цитокінів в русло крові зумовлюють прогресування симптоматики синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) та синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) [9].

Патофізіологія КАФС лише частково вивчена й обґрунтована. Набуває чинності гіпотеза «потрійного удару». Для трансформації гіперкоагуляційного стану при КАФС мають бути наявні додаткові протромботичні фактори. Стимуляції ендотеліальних клітин аФЛ, а також імунних клітин за допомогою взаємодії з аніонними детермінантами сприяє кофактор β_2 GP1. Це призводить до прокоагулянтного стану, пригнічення фібринолітичних систем, активації нейтрофілів, NETs, сигнальних шляхів, таких як ядерний фактор-кВ (NF-кВ), що пов'язано з прозапальним та прокоагулянтним профілем ендотеліальних клітин. Експресія молекул адгезії та інтенсивне вироблення цитокінів викликають запалення та тромбоз. Крім того, аФЛ зумовлюють зниження активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, погіршення розширення судин і адгезію тромбоцитів. В активації тромбоцитів беруть участь макрофаги, нейтрофіли та інші клітинні утворення, ймовірно, разом з деякими ще не виявленими генетичними факторами. Отримані дані свідчать про активацію

як класичних, так і альтернативних шляхів комплементу при КАФС. Це може бути пояснено більш високою частотою варіантів у генах, що кодують білки, які регулюють альтернативний шлях комплементу у пацієнтів із КАФС. Прояви системних хвороб сполучної тканини на тлі надмірного викиду цитокінів в кров ураженими і некротизованими тканинами запускають каскад коагуляційних порушень [10, 11].

Нові дослідження *in vitro* зосереджені на ролі підкласів $\alpha\beta_2$ GP1 IgG у патогенезі КАФС. Дійсно, $\alpha\beta_2$ GP1 IgG пацієнтів з КАФС показали помітне збільшення бісекції, аґалактозилюваних глікопептидів, фукозилювання та сіалізації, що натякає на патогенну роль глікозилювання $\alpha\beta_2$ GP1 IgG в патогенезі АФС і ймовірну їх роль як маркерів КАФС. Фукозилювання ядра підкласів $\alpha\beta_2$ GP1 IgG1/2 тісно пов'язано з КАФС і потрійною позитивністю аФЛ. Описані процеси можуть змінювати функції автоантитіл, наприклад, впливати на зв'язування C1q, запалення, опосередковане C5a, та антитілозалежну цитотоксичність клітин при КАФС. Дійсно, змінене N-глікозилювання IgG Fc $\alpha\beta_2$ GP1 демонструє прозапальний характер при АФС [5, 12].

У зв'язку з надзвичайною рідкістю та відсутністю моделей *in vitro/in vivo* патофізіологія КАФС все ще слабо вивчена. Причина відсутності досліджень патофізіологічних механізмів СЧВ в основному пов'язана з труднощами збору зразків сироватки крові під час гострих епізодів. Ці труднощі пов'язані з низькою поширеністю захворювання, складністю диференціації його від інших мікроангіопатичних станів та високим рівнем смертності. Більшість патофізіологічних гіпотез випливають з ретроспективних даних реєстру КАФС, а також екстраполяцій з фізіопатології АФС.

Специфічною характеристикою КАФС є те, що у 60% пацієнтів виявляють один або кілька провокувальних факторів, особливо інфекції, які наявні в 30–50% випадків. Інші виявлені тригери включають вагітність (22%), хірургічне втручання або травму (17%), новоутворення (16%), прийом контрацептивів (10%) або припинення прийому антикоагулянтів. У одного і того самого пацієнта може бути кілька провокувальних факторів (наприклад відміна антикоагулянта з подальшим хірургічним втручанням або біопсією у пацієнтів із неоплазією та аФЛ). Основні мутації в генах регуляції комплементу можуть служити «другим поштовхом», що призводить до неконтрольованої активації комплементу і більш тяжкого тромботичного фенотипу. Ця гіпотеза «подвійного» або «потрійного удару» може бути застосована до будь-якого пацієнта з поліорганною недостатністю. У зв'язку з труднощами діагностики в гострих ситуаціях точне вивчення факторів, що провокують КАФС, ймовірно, поки ще недосконале [13].

Гострий початок та генералізація процесу тромбоутворення (артерії середнього калібру, глибокі вени) впродовж декількох днів провокують тяжку поліорганну недостатність та високу смертність. Системність тромбозапального стану стає фатальною, катастрофічною, а рівень смертності становить майже 48% [14].

Обґрунтування тромбоцитопенії у половини пацієнтів із КАФС є складною проблемою. Тромбоцитарний фактор 4 (PF4), член сімейства хемокінів, секретується активованими тромбоцитами та має численні протромботичні ефекти, зокрема інгібування інактивації тромбіну антитромбіном, потенціювання агрегації тромбоцитів і прискорення розщеплення активованого білка С. Саме PF4 є антигенною мішенню АФС. Антитіла PF4 беруть участь у гепарин-індукованій тромбоцитопенії. Частка пацієнтів з АФС мала тромбоцитопенію за рахунок нещодавнього контакту з гепарином. Рівні анти-PF4 Abs корелювали з рівнями IgM аФЛ і IgM anti-b2 GPI Abs, але мали активність незалежно від обох [15].

Головний лабораторний парадокс цього стану — це *подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ)* (табл. 1, 2). За звичай довгий час згортання означає ризик кровотечі. Проте при КАФС це свідчить про найвищий ризик *тромбозу*.

Таблиця 1

Ключові показники коагуляції при КАФС

Показник	Зміни при КАФС	Що це означає
Вовчаковий анти-коагулянт (ВА)	Різно позитивний	Головний тригер хвороби. Автоантитіла змушують кров активно згортатися.
АЧТЧ	Подовжений (парадокс)	У пробірці кров згортається довше через вплив антитіла, але в тілі пацієнта йде бурхливе утворення тромбів.
Тромбоцити	Значно знижені (тромбоцитопенія)	Клітини крові масово витрачаються на створення тисяч мікротромбів.
D-димер	Різно підвищений	Організм намагається розчинити величезну кількість тромбів, що утворилися.
Фібриноген	Знижений або в нормі	Білок швидко витрачається, оскільки з нього будуються тромби (особливо при ДВЗ-синдромі).
Протромбіновий час (ПЧ) / міжнародне нормалізоване відношення (MNV)	Подовжений	Показує дефіцит факторів згортання крові, які виснажуються через генералізований процес тромбоутворення.
Антитіла до кардіоліпіну/ β_2 -глікопротеїну	Високий рівень	Підтверджує імунну природу катастрофи та атаку на власні судини.

Таблиця 2

Типові числові значення АЧТЧ та пов'язаних із ним тестів для цього парадоксального стану АФС

Тест / показник	Норма	Значення при КАФС	Чому так відбувається
АЧТЧ	25–35 с	Понад 45–80 с	Антитіла блокують реагенти у пробірці, штучно подовжуючи час.
Тест змішування (Mixing study)	Корекція до норми	Не коригується	Додавання здорової плазми не виправляє часу, бо антитіла пацієнта руйнують її.
dRVVT (тест із отрутою Расаєла)	Співвідношення <1,2	Понад 1,5–2,0+	Специфічний тест на ВА, який підтверджує парадокс.

Дійсно, може бути незрозуміло, чи відбувається в особи з позитивними аФЛ та діагнозом АФС або без нього прогресія до КАФС. КАФС може проявлятися на пізній стадії захворювання, коли вже наявні множинні тромбози та тромбоцитопенія. В осіб, у яких в кінцевому підсумку розвивається КАФС, зазвичай проявляються множинні тромбози і, як правило, тромбоцитопенія. У більшості пацієнтів відмічають поліорганне ураження (і часто поліорганну недостатність) на момент звернення (рисунк). Практично кожна система органів може бути уражена [6, 16].

У звичайних хворих АЧТЧ вище **70 с** вказує на загрозу тяжкої кровотечі. При КАФС такі цифри супроводжуються масовим утворенням тромбів у нирках, легенях та головному мозку.

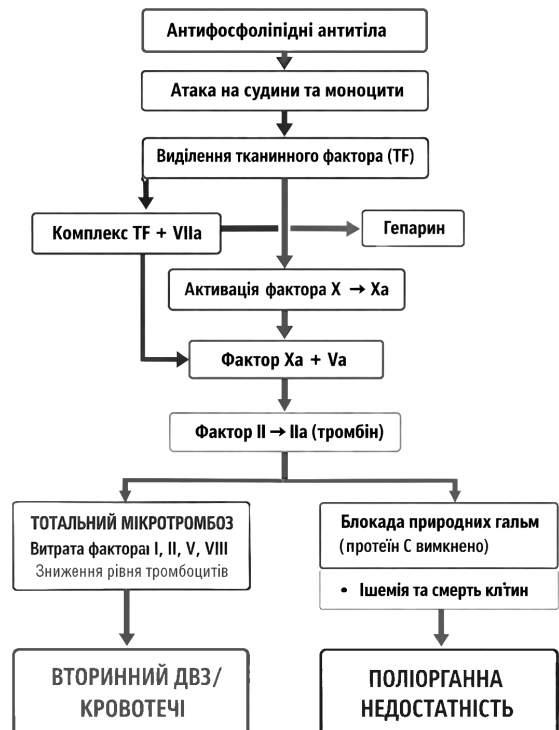


Рисунок. Механізм розвитку вторинного ДВЗ-синдрому, кровотечі, поліорганної недостатності

Примітки: тканинний фактор і фактор VII є головним «ключем запалювання», який антитіла повертають для старту «шторму»; фактор Xa та тромбін (IIa) — головні двигуни катастрофи. Вони працюють, як конвеєр, що без зупинки виробляє тромби. На етап фактора Xa зазвичай намагаються діяти ліками (гепарином), щоб зупинити процес; фактор I (фібриноген) — кінцева речовина, яка перетворюється на фібрин — сітку.

У здорової людини антитромбін III працює як природне гальмо. Він не дає крові застигати всередині судин. Але при КАФС тромбів стає так багато, що цей білок витрачається повністю. Коли його рівень знижується нижче половини, організм втрачає здатність самостійно зупинити утворення нових тромбів. Через це хвороба починає розвиватися ще швидше. Надходить повне виснаження антитромбіну III [17].

Шизоцити — це не окрема речовина, а шматочки зруйнованих червоних клітин крові (еритроцитів). Коли судини органів забиваються сітками з тромбів, а простір усередині них сильно звужується. Еритро-

цити на великій швидкості натикаються на ці гострі фібринові сітки і буквально розриваються навпіл. Поява шизоцитів у мазку крові — це прямий доказ того, що в органах прямо зараз іде масове руйнування капілярів.

Продукти деградації фібрину (ПДФ) та розчинні фібринмономерні комплекси (РФМК) — це хімічні «уламки»:

- РФМК показують, що в крові є величезна кількість «будівельного матеріалу», який готовий будь-якої секунди перетворитися на новий тромб;
- ПДФ показують, що організм намагається розчинити вже існуючі тромби [18].

Високий рівень цих обох маркерів одночасно каже про те, що в судинах йде справжня війна між утворенням тромбів та їх руйнуванням (табл. 3).

Таблиця 3

Лабораторні ознаки порушень при КАФС

Показник	Зміна при ураженні органів	Що це означає в організмі
Рівень анти-тромбіну III	Знижується нижче 50%	Головний природний захисник від тромбів повністю виснажений. Організм беззахисний.
Шизоцити (у мазку крові)	З'являються у великій кількості	Це уламки еритроцитів. Вони руйнуються, коли на шаленій швидкості пролітають крізь забиті тромбами судини.
Продукти деградації фібрину (ПДФ)	Різко зростають	Показують, що пухкі тромби постійно розпадаються і забивають дрібні капіляри нирок та легень.
Час згортання плазми крові	Подовжений у рази	Свідчить про настання фази гіпокоагуляції (кров втрачає здатність згортатися).

Парадокс часу згортання. Подовження часу згортання плазми крові вказує на початок найнебезпечнішої фази. Кров пацієнта витратила абсолютно всі фактори згортання на створення тромбів в органах. У результаті сама рідина крові стає «порожньою». Якщо у пацієнта виникне навіть маленька подряпина або внутрішня тріщина судини, кров не зможе запитися. Це створює ситуацію, коли пацієнт одночасно потерпає від закупорки судин усередині органів та від сильних кровотеч ззовні [17].

Феномен запуску тромбозу (гіперкоагуляція). Антитіла атакують стінки судин, через що клітини починають активно виділяти «ворота» для тромбів:

- TF / фактор III: виділяється uszkodженими судинами у величезній кількості. Він є головним тригером усієї катастрофи;
- фактор VIIa: зв'язується з TF. Разом вони утворюють потужний комплекс, який запускає ланцюгову реакцію;
- фактор Ха: активується цим комплексом. Він працює як головний множник тромбів у крові.

Феномен вимкнення захисту (блокада гальм). У нормі організм має білки, які зупиняють ріст тромбів. Антитіла при АФС повністю вимикають цей захист:

- фактор IIa (тромбін): стає некерованим. Зазвичай білок С за допомогою тромбомодулі-

ну стримує тромбін. При АФС антитіла блокують цей процес, і тромбін починає без зупинки ліпити нові тромби;

- фактори Va та VIIIa: зазвичай їх руйнує білок С, щоб зупинити згортання. Через блокаду захисту ці фактори залишаються активними занадто довго і посилюють тромботичний «шторм».

Феномен виснаження та кровотечі (коагулопатія споживання). Коли тромбів стає занадто багато, ресурси крові закінчуються. Розвивається ДВЗ-синдром:

- фактор I (фібриноген): масово перетворюється на фібрин для побудови сіток тромбів. Його рівень у плазмі крові стрімко знижується;
- фактори II, V, VIII, X: повністю витрачаються на мікротромби в органах. Через їх дефіцит кров у великих судинах втрачає здатність згортатися, що призводить до кровотеч [3, 9, 17].

Гострий початок та генералізація процесу тромбоутворення (артерії середнього калібру, глибокі вени) впродовж декількох днів провокують тяжку поліорганну недостатність та високу смертність. Системність тромбозопального стану стає фатальною, катастрофічною, а рівень смертності становить майже 48% [5].

Інсульт (церебральні інфаркти) є найбільш загрозливим ускладненням КАФС. Ураження центральної нервової системи (ЦНС) залежно від об'єму та локалізації процесу викликають певну неврологічну симптоматику, різні прояви енцефалопатії. Часом при інсульті може збільшуватися зона ураження, що характеризується збільшенням вираженості у пацієнта неврологічних ознак патології. Найбільш характерними проявами стають ураження периферичної нервової системи (множинна периферична нейропатія) [8].

Ураження легень при КАФС проявляється генералізованими ушкодженнями паренхіми, інколи у поєднанні з інтраальвеолярним набряком та альвеолярною геморагією, емболією або тромбозом гілок легеневої артерії, гострим респіраторним дистрес-синдромом та легеневою кровотечею [4].

У разі ураження серця симптоматика може проявлятися вальвулітами, змінами структури серцевих клапанів, інколи із формуванням недостатності мітрального клапана. У інших хворих серцева патологія може характеризуватися нападами стенокардії і, хоч і рідко, інфарктом міокарда та серцевою недостатністю [4, 8].

Ураження нирок супроводжується підвищенням рівня креатиніну в плазмі крові (до 50%), вираженою артеріальною гіпертензією (180/100 мм рт. ст. і вище) та/або добовою протеїнурією понад 500 мг/24 год [3].

Тромботична мікроангіопатія (табл. 4, 5) з обструкцією судин виявляється утворенням тромбів у ренальних артеріях, артеріолах, венах та капілярах ниркових клубочків. У всіх випадках КАФС

необхідно дослідити стан нирок, оскільки цей орган уражується часто, зокрема й на ранніх етапах розвитку синдрому. У частини хворих на КАФС відмічають ураження кісткового мозку: майже у 70% випадків розвивається тромбоцитопенія (<100 000/мкл), у 25% — гемолітична анемія [12].

Таблиця 4

Окремі клінічні ознаки мікрovasкулярного АФС на тлі коагуляційних зсувів

Орган / сис-тема	Стан / опис
Серце	Хвороба міокарда: невеликі тромби в серці, що призводять до дисфункції серця.
Головний мозок	Гостра ішемічна енцефалопатія: невеликі згустки, що викликають сплутаність свідомості та/або симптоми, схожі на інсульт.
Надирники	Недостатність надиркових залоз: згустки крові та кровотеча в надиркових залозах призводять до недостатнього вироблення гормонів, розвитку таких симптомів, як втома, слабкість, зменшення маси тіла та низький артеріальний тиск.

Таблиця 5

Окремі клінічні ознаки мікрovasкулярного АФС на тлі коагуляційних зсувів

	КАФС	ТПП-ГУС	ДВЗ	HELLP
Нозологічна форма				
Мікросудинний тромбоз	+	+	+	+
Макросудинний тромбоз	+	—	—	+
Крововилив	—	—	+	+/-
Поліорганна недостатність	++	+/-	+/-	+/-
Ниркова недостатність	+/-	++	+/-	+/-
Порушення психічного стану	+/-	+/-	—	+/-
Захворювання легень	++/-	—	+/-	+/-
Серцеві захворювання	+/-	—	—	—
Вагітність	+	—	+/-	+
Інфекція	+/-	+/-	+/-	—
Злоякісні стани	+/-	—	+/-	—
Гемолітична анемія	+/-	++	+/-	+
Шистоцити	+/-	++	+/-	+
Тромбоцитопенія	+/-	++	+	+
Тривалий ЧТПЧ	+/-	—	+	—
Фібриноген	Норма	Норма	↓	Норма
Печінкові ферменти	↑	Норма	Норма	↑↑
АФС	++	—	—	—
ADAMTS13	Норма	↓↓↓	↓	Норма
Anti-PF4	—	—	—	—

Примітки: ТПП — тромботична тромбоцитопенічна пурпура; ГУС — гемолітико-уремічний синдром; HELLP — гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів; СНК — склеродермічна ниркова криза; ЧТПЧ — частковий тромбопластиновий час; ADAMTS13 — дезінтегрин і металопротеїназа з мотивом тромбоспондину 1-го типу, член 13; Anti-PF4 — антиагрегантний фактор 4.

Ураження шлунково-кишкового тракту у таких хворих можуть проявлятися гострим болем та спазмами в черевній порожнині, здуттям живота та м'язовим напруженням [6].

Гіперферитинемія стає біомаркером, який може допомогти відрізнити КАФС від класичного АФС (~800 нг/мл vs ~100 нг/мл; $p < 0,001$); однак поки що нез'ясовано, чи допоможе підвищений рівень феритину відокремити КАФС від інших причин критичних захворювань. КАФС може проявлятися мікроангіопатичною гемолітичною анемією (21,7% пацієнтів у реєстрі КАФС, і диференціюється від ТПП). При ТПП рідко наявні аФЛ, а якщо вони і виникають,

то майже завжди знаходяться на рівні нижче 40 Од./мл. Також корисним для диференціації КАФС від ТПП є кількість шистоцитів: при КАФС рівні нижчі, ніж при ТПП. Крім того, ураження легень викликає підозру на КАФС, а не ТПП. Звичайно, що обидва ці стани можуть проявлятися досить подібно в деяких випадках, що потребує багато профільного підходу до розгляду питання диференційної діагностики.

Нами з'ясовано, що на додаток до профілю аФЛ, тромботичне навантаження пацієнта може мати значення для прогнозування майбутніх тромбоемболічних подій. Частота рецидивуючих тромбозів у пацієнтів з АФС та ізольованими венозними проявами нижча, ніж у пацієнтів з АФС в цілому, включаючи пацієнтів з високим ризиком. Ураховуючи ризики, з обережністю розглядається призначення коригувальної терапії у пацієнтів з різною кількістю варіантів антитіл.

ВИСНОВКИ

1. КАФС слід підозрювати у пацієнта з АФС, який має кілька місць тромбозу, включаючи мікросудинний тромбоз, що призводить до органної недостатності.

2. Пропонується антикоагулянтна терапія спочатку з внутрішньовенним введенням нефракціонованого гепарину та моніторингом антикоагулянтного ефекту з використанням рівнів гепарину анти-Ха, а не АЧТЧ у пацієнтів із КАФС.

3. Пацієнтів, які звертаються з приводу КАФС, слід лікувати за допомогою мультидисциплінарного підходу за участю гематолога, лікаря інтенсивної терапії та інших відповідних спеціалістів.

4. Виявлення та корекція, де це можливо, провокувальних факторів повинні бути важливою частиною лікування пацієнтів, які звертаються з приводу КАФС.

5. Пропонується використовувати потрібну терапію терапевтичними дозами гепарину, високими дозами ГК, а також ВВІГ та/або плазмаферез у пацієнтів, які звертаються з приводу КАФС.

6. Розглядається можливість застосування ритуксимабу та звернень за консультацією до спеціалізованого центру для пацієнтів — носіїв антитіл, які не відповідають на терапію 1-ї лінії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Barbhuiya M., Zuily S., Naden R. et al. (2023) ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.*, 82: 1258–1270.
2. Rodríguez-Pintó I., Moitinho M., Santacreu I. et al. (2016) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun. Rev.*, 15: 1120–1124.
3. Sevim E., Zisa D., Andrade D. et al. (2022) Characteristics of Patients with Antiphospholipid Antibody Positivity in the APS ACTION International Clinical Database and Repository. *Arthritis Care Res.*, 74: 324–335.
4. Serrano R., Pons-Estel G.J., Espinosa G. et al. (2020) Long-term follow-up of antiphospholipid syndrome: Real-life experience from a single center. *Lupus*, 29: 1050–1059.
5. Cervera R., Rodríguez-Pintó I., Legault K., Erkan D. (2020) 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force

Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Lupus*, 29: 1594–1600.

6. **Stammler R., Nguyen Y., Yelnik C. et al.** (2023) Precipitating factors of catastrophic antiphospholipid syndrome: The role of anticoagulant treatment in a series of 112 patients. *J. Thromb. Haemost.*, 21: 1258–1265.

7. **Dupré A., Morel N., Yelnik C. et al.** (2023) Cutaneous Involvement in Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in a Multicenter Cohort of 65 Patients. *JAMA Dermatol.*, 159: 62–67.

8. **Erkan D.** (2021) Expert Perspective: Management of Microvascular and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol.*, 73: 1780–1790.

9. **Legault K., Schunemann H., Hillis C. et al.** (2018) McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 16: 1656–1664.

10. **Rodríguez-Pintó I., Espinosa G., Erkan D. et al.** (2018) The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic antiphospholipid syndrome patients. *Rheumatology*, 57: 1264–1270.

11. **Stanescu C., Andronesi A.G., Jurcut C. et al.** (2021) Successful Treatment of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Using Rituximab: Case Report and Review of the Literature. *Medicina*, 57: 912.

12. **López-Benjume B., Rodríguez-Pintó I., Amigo M.C. et al.** (2022) Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the «CAPS Registry». *Autoimmun. Rev.*, 21: 103055.

13. **Barbhaiya M., Zuily S., Naden R. et al.** (2023) 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.*, 75: 1687–1702.

14. **Tian J., Zhang D., Yao X. et al.** (2023) Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann. Rheum. Dis.*, 82: 351–356.

15. **Taghavi M., Jabrane A., Jacobs L. et al.** (2024) Antiphospholipid Antibodies Associated with Native Arteriovenous Fistula Complications in Hemodialysis Patients: A Comprehensive Review of the Literature. *Antibodies*, 13: 1.

16. **Bitsadze V., Yakubova F., Khizroeva J. et al.** (2024) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.*, 25: 668.

17. **Stammler R., Nguyen Y., Yelnik C. et al.** (2023) Precipitating factors of catastrophic antiphospholipid syndrome: The role of anticoagulant treatment in a series of 112 patients. *J. Thromb. Haemost.*, 21: 1258–1265.

18. **Ponce A., Rodríguez-Pintó I., Espinosa G. et al.** (2023) CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies (supplementary material 3). Pulmonary involvement

in catastrophic antiphospholipid syndrome: A descriptive analysis from the «CAPS Registry». *Semin. Arthritis Rheum.*, 63: 152265.

RATIONALE OF HEMOCOAGULATION FEATURES IN CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND THEIR CONSEQUENCES

G.P. Kuzmina¹, L.O. Mudra², T.A. Khakimova²

¹Dnipro State Medical University, Kryvyi Rih

²NCE «Kryvyi Rih City Hospital No. 5» of Kryvyi Rih City Council, Kryvyi Rih

Abstract. *Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune thrombo-inflammatory disease characterized by a persistent elevation of lupus anticoagulant, anti-β2-glycoprotein-1 (β2GPI), and anti-cardiolipin antibodies in the patient's blood. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is a rare and potentially lethal form of APS, characterized by severe thrombotic complications occurring in multiple organs within a short period or simultaneously. The complement-mediated mechanism in the genesis of this thrombo-inflammatory disease is gaining relevance. By activating neutrophils through the formation of DNA extrusions (neutrophil extracellular traps), which possess pro-inflammatory and prothrombotic characteristics, the complement system influences the development of a thrombotic state. CAPS can cause venous, arterial, or microvascular thrombosis in the deep veins of the lower extremities, as well as in the cerebral arterial circulation. Thrombosis can also occur in the hepatic or visceral veins, or within the cerebral venous circulation. The aim of this study is to analyze the disorders of coagulation hemostasis associated with various CAPS phenotypes.*

Keywords: ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, clinical guidelines, immunosuppressive therapy.

Відомості про авторів

Кузьміна Ганна Петрівна — докторка медичних наук, професорка кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, Кривий Ріг.

E-mail: revmatologymedd@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3455-8427

Мудра Лариса Олександрівна — генеральна директорка КНП «Криворізька міська лікарня № 5» Криворізької міської ради, Кривий Ріг.

E-mail: pjataja_doktor@ukr.net

Хакімова Тетяна Василівна — медична директорка КНП «Криворізька міська лікарня № 5» Криворізької міської ради, Кривий Ріг.

E-mail: hakimova.t70@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 28.05.2026

Прийнято до друку/Accepted: 22.07.2026