

# Катастрофический антифосфолипидный синдром у молодой больной системной красной волчанкой

Н.Л. Козловская<sup>3</sup>, Н.А. Томилина<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>1</sup>, Л.С. Бирюкова<sup>1</sup>,  
И.А. Скрябина<sup>4</sup>, Е.В. Кальянова<sup>2</sup>, В.В. Варясин<sup>4</sup>, М.Е. Жукова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

<sup>2</sup> Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

<sup>3</sup> Кафедра нефрологии и гемодиализа ММА им. И.М. Сеченова

<sup>4</sup> ГКБ № 52, г. Москва

## Catastrophic antiphospholipid syndrome in young woman with the systemic lupus erythematosus

N.L. Kozlovskaya<sup>3</sup>, N.A. Tomilina<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>1</sup>, L.S. Birukova<sup>1</sup>,  
I.A. Skryabina<sup>4</sup>, E.V. Kalyanova<sup>2</sup>, V.V. Varyasin<sup>4</sup>, M.E. Zhukova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Federal Health Agency

<sup>3</sup> Moscow Sechenov Medical Academy, chair of nephrology and hemodialysis

<sup>4</sup> Moscow City Hospital № 52

**Ключевые слова:** катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), системная красная волчанка (СКВ), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая микроангиопатия, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность.

В статье приводятся сведения о КАФС, в том числе основные концепции патогенеза, клинические проявления, морфологические особенности, подходы к диагностике и лечению, подчеркиваются его отличия от классических вариантов АФС – первичного и вторичного при СКВ. Обзор иллюстрирован клиническим наблюдением больной КАФС, развившимся как основное проявление СКВ. На примере представленного случая разбираются некоторые аспекты дифференциальной диагностики КАФС с другими микроангиопатическими синдромами – ГУС/ТТП и ДВС.

A review of literature on catastrophic antiphospholipid syndrome (CAS) including the basic concepts of pathogenesis, clinical displays, morphological features, diagnostics and treatment is presented. The difference between classical variants of CAS – primary and secondary, at systemic lupus erythematosus, is emphasized. The review is illustrated by a clinical case of a patient with CAS which has developed as the main manifestation of SLE. Some aspects of differential diagnostics of CAS with others microangiopathic syndromes – GUS/TTP and DIC-syndrom – are presented.

**Key words:** catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS), systemic lupus erythematosus (SLE), thrombotic thrombocytopenic purpura, trombotic microangiopathies, disseminated intravascular coagulation syndrome.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) – редкий, но почти в половине случаев фатальный вариант АФС, в основе которого лежит генерализованная тромботическая окклюзия сосудов малого калибра, ассоциированная, как правило, с высоким титром антител к фосфолипидам (аФА) [6]. КАФС может развиваться как при первичном (ПАФС), так и при вторичном антифосфолипидном синдроме (ВАФС) и чаще у больных системной красной волчанкой (СКВ).

В редких случаях развитие КАФС возможно и при других аутоиммунных заболеваниях – ревматоидном артрите, системной склеродермии, синдроме Шегрена, язвенном колите и др. [8, 27]. Более чем в половине известных сегодня случаев катастрофический эпизод развился у пациентов с установленным ранее диагнозом первичного или вторичного АФС. Однако у 46% больных КАФС возникает *de novo*, становясь первым клиническим проявлением АФС [27].

## История вопроса

Таблица

Первые описания случаев ПАФС и ВАФС с «острой распространенной невоспалительной висцеральной сосудистой окклюзией, ассоциированной с высоким титром антител к фосфолипидам», клинически проявлявшейся симптомами ишемического поражения конечностей, головного мозга, сердца, почек, легких, органов ЖКТ, а также сетчатым ливедо, относятся к 1987 и 1991 гг. [40, 43]. R.A. Asherson, описавший 10 таких больных в 1992 г., предложил назвать эту патологию, характеризующуюся генерализованной тромботической окклюзией преимущественно мелких сосудов внутренних органов и развивающуюся в течение короткого периода у пациентов с аФА, термином «катастрофический АФС» [4]. Через 10 лет в знак признания роли ученого в выделении и изучении этой новой формы ургентной патологии человека КАФС получил название синдрома Asherson (Ашерсона). До настоящего времени КАФС остается редкой патологией, на долю которой в структуре АФС приходится около 1%. Однако число таких больных быстро увеличивается, и сегодня в Международном регистре КАФС, созданном Европейским форумом по антифосфолипидным антителам в 2000 г. для изучения различных аспектов КАФС, числится более 300 пациентов с этим диагнозом [22].

## Классификационные критерии КАФС

От классического АФС КАФС отличают несколько особенностей, главными из которых являются калибр пораженных сосудов, темп развития и распространенность тромбообразования. В клинической картине «классического» ПАФС и ВАФС преобладают артериальные или венозные тромбозы сосудов среднего и большого калибра, которые, как правило, имеют единственную локализацию и в случае адекватной антикоагулянтной терапии могут не рецидивировать. Для КАФС характерна быстро развивающаяся генерализованная тромботическая окклюзия сосудов малого калибра, преимущественно микроциркуляторного русла паренхиматозных органов, приводящая к развитию полиорганной ишемии и полиорганной недостаточности в сроки от нескольких часов до нескольких дней [4, 5, 33]. Морфологической основой КАФС является распространенная тромботическая микроангиопатия (ТМА), аналогичная таковой при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), HELLP-синдроме, а также синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). В связи с этим поначалу под КАФС понимали много достаточно разнородных клинических и серологических состояний, что создавало путаницу в трактовке диагноза. Чтобы избежать этого, в 2002 г. на 10-м Международном конгрессе по аФА были приняты предварительные классификационные критерии КАФС [10] (табл.)

В соответствии с этими критериями были введены понятия «достоверного» и «вероятного» КАФС. Несмотря на то что критерии разрабатывались, главным образом, с классификационной целью, сегодня они успешно применяются для постановки корректного диагноза, поскольку наряду с клиническими и лабораторными

## Предварительные классификационные критерии КАФС (Taormina, 2002)

**Достоверный КАФС:** обязательны следующие 4 критерия

1. Признаки поражения  $\geq 3$  органов, систем и/или тканей
2. Появление симптомов одновременно или в срок до 1 нед.
3. Гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов, по крайней мере, в одном органе или ткани
4. Лабораторное выявление аФА: аКЛ и/или ВА и/или анти- $\beta 2$ -ТП1-АТ

**Вероятный КАФС:**

- Все 4 критерия, но при поражении только 2 органов, систем и/или тканей
- Все 4 критерия, но при отсутствии лабораторного подтверждения аФА при повторном определении не менее чем через 6 нед. после первого положительного результата (из-за ранней смерти пациента, у которого до развития КАФС никогда не определяли аФА)
- 1, 2 и 4
- 1, 3 и 4 плюс развитие третьего эпизода тромбоза в сроки более 1 нед., но менее 1 мес., несмотря на антикоагулянтную терапию

*Примечание. аКЛ – антитела к кардиолипину, ВА – волчаночный антикоагулянт, анти- $\beta 2$ -ТП1-АТ – антитела к  $\beta 2$ -ТП1*

характеристиками содержат также морфологическую составляющую. Наличие всех 4 критериев позволяет диагностировать достоверный КАФС. Однако диагностику последнего нередко затрудняет невозможность получения гистологического подтверждения ТМА у тяжелых больных, клинические признаки поражения только 2 органов и систем, превышающий 1 неделю срок между развитием повторных тромботических эпизодов с увеличением числа пораженных органов. В этих случаях диагностируют вероятный КАФС.

## Этиология

Причины развития КАФС неизвестны. Вместе с тем при анализе данных 280 пациентов, включенных в Международный регистр к сентябрю 2008 г., у 53% из них были выявлены предрасполагающие факторы, которые, по-видимому, можно рассматривать в качестве триггерных механизмов КАФС [27]. Наиболее частыми из них являются инфекции (в 25% случаев) [6, 11, 54], вызванные разнообразными возбудителями, в т. ч. и редкими. В большинстве случаев ими являются кишечная палочка, стрепто- и стафилококки, шигеллы и сальмонеллы, хотя описано развитие КАФС после перенесенного брюшного тифа, малярии и даже лихорадки Денге. Чаще всего КАФС предшествуют инфекции верхних дыхательных путей, мочевого и желудочно-кишечного трактов, желчного пузыря, кожи, пневмония, инфицирование центрального венозного катетера. В последнее время появляются исследования о связи КАФС с сепсисом [36]. У 13% больных КАФС развился после травм (например, переломы конечностей) и хирургических операций. При этом катастрофическому эпизоду предшествовали не только «большие», но и так называемые «малые» операции: биопсия органов, удаление катаракты, экстракция зуба, а также использова-

ние инвазивных методов исследования (ретроградная холангиопанкреатография). Отмена антикоагулянтов или низкое международное нормализованное отношение (МНО) как пусковой фактор КАФС отмечены у 7% пациентов. Почти у стольких же его развитие было ассоциировано со злокачественными опухолями. Реже КАФС развивался во время беременности и в раннем послеродовом периоде, а также во время обострения СКВ [6], при применении различных лекарств (каптоприл, тиазидные диуретики, оральные контрацептивы). У значительной части больных присутствовали 2 или даже 3 триггерных фактора (например, инфекция, хирургическая операция и отмена антикоагулянтов), что согласуется с гипотезой «двойного/тройного удара», предложенной для объяснения причины индукции тромбозов при АФС. Особенно часто по несколько «триггеров» выявляют у пациентов с быстро развивающейся полиорганной недостаточностью [8, 11].

### Концепции патогенеза

Патогенез КАФС до конца не расшифрован. Сегодня существуют несколько основных гипотез, появившихся в последнее десятилетие. Гипотеза молекулярной мимикрии логично объясняет роль инфекции в развитии КАФС [7]. Полагают, что возбудители инфекции обладают способностью индуцировать синтез  $\beta 2$ -ГП1-зависимых аФА благодаря феномену молекулярной мимикрии – гомологии (структурной и конформационной) некоторых вирусных и бактериальных антигенов с антигенными эпитопами  $\beta 2$ -ГП1. Гипотеза «тромботического шторма» предложена в 1998 г. C.S. Kitchens, который назвал этим термином процесс непрерывного самовоспроизводства тромбообразования у пациентов с выраженным гиперкоагуляционным состоянием свертывающей системы крови [45]. Согласно этой гипотезе, первый тромбоз у больного с АФС может нарушить гемостатический баланс в результате продолжающейся генерации тромбина, вызывающей активацию внутрисосудистого свертывания крови (рост концентрации F1+2 фрагментов протромбина и комплексов тромбин – антитромбин) с одновременными депрессией фибринолиза вследствие увеличения концентрации ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) и потреблением естественных антикоагулянтов (протеин С, антитромбин), что, в свою очередь, приводит к генерализации тромбообразования в органном сосудистом русле и запускает своеобразный порочный круг непрерывно генерируемой тромбинемии. Гипотеза о роли активации эндотелиальных клеток в развитии КАФС основана на установленной недавно способности  $\beta 2$ -ГП1-зависимых аФА вызывать этот процесс [50]. Активация эндотелиальных клеток приводит к утрате их естественной тромборезистентности и к изменению фенотипа на протромботический (за счет усиления экспрессии тканевого фактора) и провоспалительный (в результате синтеза и секреции адгезивных молекул и провоспалительных цитокинов) [37, 53]. Принимая во внимание связь повреждения эндотелия с микроциркуляторными тромбозами при классических формах ТМА (ГУС и ТТП), сходство их клинических проявлений с КАФС, концепция ведущей роли активации эндотелиальных клеток в патогенезе последнего представляется

вполне убедительной. Наконец, совсем недавно предложена гипотеза, отводящая основную роль в патогенезе КАФС системному воспалительному ответу, который, как предполагают, обусловлен избыточной продукцией и освобождением цитокинов из поврежденных некротизированных тканей [36, 37]. Предложившие ее авторы исходят из сходства КАФС с сепсисом. Последний сегодня рассматривают как системный воспалительный ответ на инфекцию, значительная выраженность которого приводит к полиорганной недостаточности с гипоперфузией и гипоксией тканей и коагуляционными нарушениями [48]. Оказалось, что системный воспалительный ответ может быть обусловлен также неинфекционными причинами, в том числе иммуноопосредованным повреждением органов и тканей [17, 18]. КАФС характеризуется распространенными микрососудистыми тромбозами, остро развивающимися и быстро приводящими к полиорганной недостаточности, что напоминает септический шок при мощном системном воспалительном ответе. В основе нарушения свертывания крови при КАФС, как и при системном воспалительном ответе вообще, по-видимому, лежит гиперпродукция основных провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  и интерлейкина-1 (IL-1). Они индуцируют экспрессию тканевого фактора на моноцитах и эндотелиальных клетках, ингибируют фибринолиз и подавляют естественные антикоагулянтные пути [28]. Несмотря на то что сегодня имеются факты, согласующиеся с каждой из приведенных гипотез, все они нуждаются в дальнейших доказательствах.

### Клинические проявления

Клиническая картина КАФС определяется двумя факторами: 1) локализацией и протяженностью микроциркуляторных тромбозов; 2) проявлениями синдрома системного воспалительного ответа. Сочетание симптомов, зависящих от выраженности как тромботической окклюзии сосудистого русла различных органов, так и системного воспалительного ответа, формирует чрезвычайно полиморфную клиническую картину, часто существенно различающуюся у разных пациентов, что затрудняет диагностику КАФС [8, 11]. Катастрофический АФС в большинстве случаев манифестирует признаками полиорганного поражения [8]. При этом наиболее часто в дебюте КАФС отмечают поражение сердца и легких, центральной нервной системы, органов ЖКТ и почек. Тромбозы крупных вен или артерий развиваются реже, и хотя их частота составляет 15–25%, это все же значительно реже, чем тромботическая окклюзия мелких внутриорганных сосудов.

Почки являются наиболее частым органом-мишенью КАФС. Признаки нефропатии, в виде протеинурии, гематурии, прогрессирующей, нередко злокачественной артериальной гипертензии (АГ) и ОПН, в 25% случаев требующей срочного проведения гемодиализа (ГД), выявляют более чем у 70% пациентов [8]. При исследовании биопсийного и аутопсийного материала острую ТМА обнаруживают в 65–100% случаев, хотя более чем в 50% почечных биоптатов она сочетается с фиброзной гиперплазией интимы междольковых артерий и фокальной атрофией коры, что свидетельствует о

развитии острого эпизода на фоне уже существующей АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН). У 15% пациентов, умерших от КАФС, обнаружены инфаркты почек [21, 58]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую частоту нефропатии и ее тяжелое течение у большинства пациентов с КАФС, смерть от уремии, по данным Регистра КАФС, не зафиксирована ни в одном случае [22].

Поражение легких отмечают у 60–66% больных КАФС. У большинства пациентов (около 30% в структуре поражения) развивается острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДС), имеющий неблагоприятное прогностическое значение и рассматриваемый как проявление синдрома системного воспалительного ответа [11, 61]. По данным Международного регистра КАФС, 40% пациентов с ОРДС умерли. Более чем у половины из них отмечена картина тромботической микроангиопатии легких [20]. Другие варианты поражения легких включают в себя тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого или без них, геморрагический альвеолит, множественный тромбоз легочных сосудов разного калибра *in situ* [35]. Основным и ранним проявлением всех перечисленных видов легочной патологии является одышка. Кашель и кровохарканье отмечаются нечасто.

Поражение ЦНС отмечают у 62% больных КАФС [6, 22]. Интересно, что частота поражения головного мозга при КАФС неуклонно возрастает по мере увеличения количества описаний и числа пациентов в Регистре пациентов. В некоторых работах она достигает 100%, опережая частоту вовлечения всех других органов, в том числе и почек [52]. Наиболее часто развиваются инфаркты головного мозга (44%), энцефалопатия и судорожный синдром. Реже описывают геморрагические инсульты и тромбоз венозного синуса [25, 60], а также множественные мононевриты вследствие ишемии периферических нервов, обусловленной микроциркуляторными нарушениями [6]. Основным гистологическим проявлением патологии головного мозга является окклюзивное поражение сосудов малого калибра, в том числе ТМА. По данным Регистра КАФС, церебральные микротромбозы обнаружены у 49% умерших, которым проводилась аутопсия [22]. Проявления неврологической патологии весьма многообразны. Нередко именно она выходит на первый план в клинической картине КАФС, определяя прогноз. Наиболее тяжелым проявлением болезни является кома, вклад в развитие которой, кроме церебральной ТМА, вносит также отек головного мозга, обусловленный, как полагают, развитием синдрома системного воспалительного ответа [22]. Поражение ЦНС стало непосредственной причиной смерти у 27,2% из 250 больных КАФС, включенных в Регистр к февралю 2005 г. [21], причем большинство пациентов умерли от ишемического инсульта.

Поражение сердца имеется у 51% пациентов с КАФС и чаще всего представлено острой дисфункцией клапанов (митрального или аортального) и острым инфарктом миокарда вследствие коронарного тромбоза. На долю обоих видов патологии в структуре поражения сердца приходится по 25%. Реже отмечают сердечную недостаточность, миокардиальный микротромбоз, внутрисердечный тромбоз (тромбоз предсердий или

желудочков), эндокардит Либмана–Сакса [8, 22, 62]. Острая дисфункция миокарда, сопровождающаяся резким снижением фракции выброса и артериальной гипотензией, у больных КАФС обусловлена, наряду с миокардиальной ТМА, избыточной продукцией цитокинов в рамках синдрома системного воспалительного ответа [6, 60]. В последнее время всем больным с подозрением на КАФС рекомендуют определять уровень тропонина в крови: оказалось, что наиболее высокие показатели этого маркера миокардиальной поврежденности, когда-либо зафиксированные, получены именно у пациента с КАФС и инфарктом миокарда [47]. Таким образом, миокардиальный тропонин, который сегодня рассматривают как независимый предиктор смерти пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии по причинам иным, чем острый коронарный синдром [42], может оказаться дополнительным прогностическим фактором у больных КАФС. Поражение сердца является второй по частоте причиной смерти таких больных, составляя 19,8% в структуре смертности при КАФС [21].

Частым проявлением КАФС является поражение кожи, развивающееся у 50% пациентов. Дерматологические симптомы КАФС включают в себя генерализованное сетчатое ливедо, дигитальную ишемию с развитием в ряде случаев настоящей гангрены, поверхностный некроз кожи и ишемические язвы конечностей. У некоторых больных могут наблюдаться несколько видов поражения кожи одновременно [6].

Почти у трети больных КАФС в дебюте отмечают абдоминальный болевой синдром, обусловленный тромбозами сосудов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): преимущественно микроциркуляторного русла печени, кишечника, поджелудочной железы, резе мезентериальных артерий [6, 8, 22]. По данным Регистра КАФС, клинико-лабораторные признаки поражения печени были обнаружены у 34% больных (трансаминаземия как проявление печеночной ТМА, реже – инфаркты), кишечника (ишемические язвы тонкой и толстой кишок) – у 24%, поджелудочной железы (острый панкреатит) – у 8% пациентов [21, 26, 59]. Описаны также необычные желудочно-кишечные проявления КАФС: ишемическое изъязвление пищевода с его разрывом, гигантские язвы желудка, некроз желчного пузыря, ишемический колит [6, 22, 23, 30, 44]. Поражение ЖКТ в редких случаях может привести к смерти больных КАФС. В Регистре КАФС имеются сведения о 2 пациентах, умерших от острой печеночной недостаточности, и 1 – при явлениях острого живота без уточнения причины [21].

К редким проявлениям КАФС относятся поражение селезенки и надпочечников (у 19 и 12% больных соответственно), в большинстве случаев – инфаркты органов [6, 21]. Нарушение функции надпочечников у пациентов с КАФС клинически выражено не отчетливо и, как правило, является компонентом полиорганной недостаточности. В ряде случаев единственным проявлением поражения надпочечников могут быть боли в животе. У женщин с послеродовым КАФС описано двустороннее кровоизлияние в надпочечники, приводящее к острой надпочечниковой недостаточности. Полагают, что причиной этого осложнения является окклюдующий тромбоз надпочечниковой вены,

часто билатеральный, что вызывает отек органа и вторичное нарушение артериального кровоснабжения с последующим геморрагическим инфарктом [11]. Возможны также тромбозы сосудов половых органов, что может привести к инфарктам яичников/яичек, некрозу предстательной железы. Наиболее редким и малоизученным проявлением КАФС является некроз костного мозга, причина развития которого у этого контингента больных остается неизвестной [11].

### Лабораторные данные

У большинства больных КАФС выявляют ВА (у 76%) и/или АКЛ класса IgG (у 84%) в высоком титре, реже обнаруживают аКЛ IgM (у 41%), а также антитела к  $\beta$ 2-ГП1 [6, 25]. Наиболее трудны для диагностики случаи КАФС, протекающие без серологических маркеров АФС. Их связывают с потреблением ВА и АКЛ в процессах генерализованного тромбообразования [31, 60]. В таких ситуациях рекомендуют повторное определение ВА и АКЛ после купирования острой полиорганной недостаточности, чтобы избежать диагностических ошибок [9].

У ряда больных КАФС отмечают гематологические нарушения – анемию и тромбоцитопению. Тромбоцитопения с количеством тромбоцитов ниже  $100 \cdot 10^9$ /л выявляется в 50–60% случаев [6, 8, 21]. Анемия при КАФС имеет сложный генез, сочетающий компоненты анемии хронических заболеваний, постгеморрагический и гемолитический. О последней следует сказать особо. Гемолитическая анемия диагностирована у 39% больных КАФС и в большинстве случаев носит аутоиммунный характер (положительный тест Кумбса) [6, 8, 55]. Однако по данным Регистра КАФС, около 9% пациентов имеют признаки микроангиопатического гемолиза, что совпадает с результатами других исследований, в которых шизоциты в мазках периферической крови были обнаружены со сходной частотой [8, 21].

У большинства пациентов с КАФС, независимо от клинического варианта (первичный или вторичный), выявляют антиядерные антитела (ANA). Однако при ПАФС их титр значительно ниже, чем при СКВ, у больных которой, кроме того, выявляют антитела к двуспиральной ДНК [6, 8].

Нередким осложнением КАФС, отмеченным у 13–22% больных, является ДВС-синдром [6, 8, 12, 25]. Его диагностируют на основании снижения в крови концентрации фибриногена, повышения – продуктов деградации фибриногена (ПДФ), удлинения протромбинового и тромбинового времени, тромбоцитопении. Последняя оказалась единственным симптомом, частота которого различается при КАФС, осложненном и не осложненном ДВС-синдромом. Анализ клинической картины и лабораторных проявлений 173 пациентов с КАФС – в том числе 23 (13%) с ДВС-синдромом, – полные данные о которых имелись к октябрю 2003 г. в Регистре, не выявил различий между этими двумя группами больных КАФС ни по одному признаку (демографическому, клинико-лабораторному, иммунологическому), кроме тромбоцитопении, которая была обнаружена у 100% больных КАФС с ДВС-синдромом и 59% – у больных КАФС без него ( $p < 0,001$ ) [12]. Достаточно высокая частота развития

ДВС-синдрома при КАФС дала R.A. Asherson и соавт. основание обсуждать сходство патофизиологических механизмов и триггерных факторов обоих состояний. Среди последних особое значение придается дисфункции основных антикоагулянтных систем организма (системе протеина С и фибринолиза), присущей как ДВС, так и АФС, и инфекции. Авторы предлагают даже проводить скрининг на аФА всем больным с ДВС-синдромом, причина которого не ясна, и, с другой стороны, при развитии последнего у пациентов с АФС исключать его катастрофический вариант.

### Лечение КАФС

При подозрении на развитие КАФС необходимо незамедлительно начинать агрессивную многокомпонентную терапию, основу которой составляют антикоагулянты, кортикостероиды, плазмообмен и/или внутривенный иммуноглобулин [21, 22, 33, 60]. Ранняя диагностика и своевременная начатая адекватная терапия позволили в последнее время уменьшить смертность от КАФС на 20%: если в период 1992–2000 гг. во время острого эпизода умирали 53% больных, то в период 2001–2005 гг. летальность составила 33% [21]. В значительной степени улучшение прогноза при КАФС стало возможным благодаря появлению международных рекомендаций по его диагностике и лечению [10]. В соответствии с ними лечение КАФС должно включать в себя профилактическую терапию, направленную на его предотвращение у пациентов с АФС и высоким риском генерализованных микроциркуляторных тромбозов, а в случае их развития – специфическую и неспецифическую терапию.

### Профилактическая терапия

Поскольку основными триггерными факторами КАФС являются инфекции, хирургические операции и беременность, профилактическую терапию целесообразно проводить у больных АФС, имеющих эти факторы риска. При любой, даже банальной, инфекции рекомендовано назначение соответствующих антибиотиков. В плане подготовки к любым, в том числе и «малым», оперативным вмешательствам показан перевод больных с непрямыми антикоагулянтами на парентеральное лечение гепаринами – нефракционированными или низкомолекулярными. Женщинам с АФС после родов следует продолжать лечение гепаринами еще как минимум 6 нед.

### Неспецифическая терапия

Больных, у которых диагностирован достоверный или вероятный КАФС, следует лечить в отделениях интенсивной терапии в связи с развивающейся полиорганной недостаточностью. Таким пациентам может понадобиться применение гемодиализа при развитии ОПН, искусственная вентиляция легких – при развитии ОРДС, инотропная поддержка – при развитии острой сердечной недостаточности. Необходимо немедленно устранить возможные пусковые факторы КАФС, особенно инфекционные, для чего рекомендуют назначать антибиотики при малейшем подозрении на инфекцию,

иногда до получения результатов бактериологического анализа. Больным, у которых имеется тканевый некроз, необходима немедленная операция некрэктомии или даже ампутации, которые могут существенно улучшить прогноз [2, 33, 60]. При развитии тяжелой АГ вследствие почечной ТМА или, реже, тромбоза артерии/вены показана агрессивная антигипертензивная терапия, включая хирургические методы. Для профилактики стрессовых язв ЖКТ рекомендуют применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов или ингибиторов протонной помпы.

### **Специфическая терапия**

Специфическая терапия КАФС направлена на подавление основных его патогенетических механизмов: активации свертывающей системы крови, провоцирующей непрерывное тромбообразование, избыточной продукции цитокинов, а также удаление аФА. В соответствии с этими целями терапией «первой линии» при КАФС считают комбинацию антикоагулянтов, кортикостероидов и плазмообмена, в случае недостаточной их эффективности рекомендуют добавлять внутривенный иммуноглобулин [21]. Применение циклофосфана оправдано у пациентов с «вторичным» КАФС при СКВ или васкулитах. Использование фибринолитиков (тканевой активатор плазминогена, стрептокиназа, урокиназа) может играть важную роль при лечении КАФС, рефрактерного к методам «первой линии», когда не удастся воздействовать на процессы непрерывного тромбообразования. Однако в настоящее время эта группа препаратов применяется редко из-за опасности тяжелых геморрагических осложнений [21, 22, 33, 60].

#### **Антикоагулянты**

Основным методом антикоагулянтной терапии во время острого периода КАФС является внутривенное введение гепарина. Препарат ингибирует образование тромбов за счет активации антитромбина и вызывает лизис сгустков. Суточная доза гепарина составляет 20 000 ЕД, продолжительность лечения – 7–10 дней. Возможно также применение низкомолекулярных гепаринов. Вслед за этим назначают варфарин в дозе, позволяющей поддерживать целевой уровень МНО 3–3,5 на длительный срок, возможно пожизненно. Антикоагулянтная терапия является основным фактором благоприятного прогноза при КАФС: смертность больных, получавших антикоагулянты, оказалась почти втрое ниже по сравнению с теми, кому не проводилось такое лечение (26,9 и 77,8% соответственно) [21].

#### **Кортикостероиды**

Применение кортикостероидов при КАФС направлено на купирование проявлений синдрома системного воспалительного ответа, поскольку они ингибируют избыточную продукцию цитокинов, подавляя гуморальный и клеточный иммунный ответ. Кроме того, кортикостероиды могут ингибировать медиаторы аФА-опосредованного тромбообразования, что позволяет рекомендовать их всем пациентам с КАФС [22, 60]. Препараты следует назначать только в комбинации с антикоагулянтами, поскольку, как было показано, монотерапия кортикостероидами не предотвращает дальнейшего тромбообразования и, следовательно, ухудшает прогноз больных КАФС. Наиболее распространенным методом лечения при

КАФС является пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг/сут), которую проводят в течение 3–5 дней, после чего внутрь назначают высокие дозы преднизолона (1–2 мг/кг/сут).

#### **Плазмообмен**

Плазмообмен с замещением удаленной плазмы адекватным объемом свежесмороженной плазмы (СЗП) при КАФС стали применять по аналогии с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), где это лечение является методом выбора. Хотя точный механизм действия плазмообмена при КАФС до сих пор неизвестен, полагают, что его эффективность обусловлена удалением аФА, а также цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) и комплемента. С другой стороны, вводимая СЗП содержит в сбалансированном количестве основные антикоагулянты – антитромбин, протеины С и S, необходимые для подавления тромбообразования у больных КАФС. Плазмозамещающую терапию рекомендуют проводить в течение как минимум 5–7 дней, удаляя по 2–3 л плазмы ежедневно. Общая продолжительность лечения плазмообменом не определена и зависит от ответа пациента.

#### **Внутривенный иммуноглобулин**

Внутривенный иммуноглобулин блокирует синтез патологических аутоантител и увеличивает катаболизм циркулирующего патологического IgG, подавляет продукцию цитокинов. Антиидиотипическое действие внутривенного иммуноглобулина, направленное против аФА, способствует уменьшению их продукции и нейтрализации патогенетического потенциала [22, 60]. Рекомендованная доза препарата составляет 0,4 г/сут/кг массы тела в течение 4–5 дней. Лечение внутривенным иммуноглобулином предпочтительнее проводить больным с тромбоцитопенией и пациентам с КАФС и инфекцией благодаря его выраженной антибактериальной и антивирусной активности. Эффективность изолированного применения внутривенного иммуноглобулина при КАФС не доказана, однако сочетание его с плазмообменом, антикоагулянтами и кортикостероидами улучшало выживаемость больных [21]. Своевременно начатая, такая терапия способна изменить прогноз даже в очень тяжелых случаях КАФС [39].

#### **Ритуксимаб**

Ритуксимаб – химерические моноклональные антитела к CD20-антигену – мембранному белку, экспрессируемому на поверхности В-лимфоцитов. Недавно была продемонстрирована его эффективность в лечении рефрактерной к плазмозамещающей терапии и рецидивирующей ТТП, обусловленной выработкой антител к ADAMTS 13 [38]. В настоящее время, по аналогии с ТТП, предпринимаются попытки лечения ритуксимабом других микроангиопатических синдромов, в том числе некоторых вариантов АФС [34]. В единичных наблюдениях показана эффективность препарата при КАФС [34, 56].

### **Прогноз при КАФС**

Исследования прогноза больных КАФС немногочисленны и основаны на изучении данных Международного регистра [21, 22]. Из 250 больных, включенных в Регистр к февралю 2005 г., 114 (46%) умерли во время острого эпизода, 54% больных выжили. Наиболее частыми при-

чинами смерти оказались: поражение головного мозга (преимущественно ишемический инфаркт) – у 27,2% пациентов, поражение сердца – у 19,8%, инфекции – у 19,8%, полиорганная недостаточность – у 17,3%, поражение легких – у 9,9% и поражение ЖКТ – у 4,9% больных. Для идентификации прогностических факторов у пациентов с КАФС были проанализированы демографические, клинические и иммунологические данные, а также сведения о режимах лечения. Между умершими и выжившими пациентами не было выявлено различий по полу, возрасту, числу пораженных органов, лабораторным параметрам, включая уровень аФА и наличие признаков ДВС-синдрома. С высокой смертностью оказались ассоциированы диагноз СКВ (59% против 37,9% при ПАФС), наличие антинуклеарных антител, поражение легких и почек [15, 21]. Некоторые рассматривают в качестве неблагоприятного прогностического фактора также поражение ЦНС [52]. Практически единственным фактором благоприятного прогноза стало использование антикоагулянтов: смертность больных, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию, составила 36,9 и 77,8% соответственно ( $p < 0,0001$ ). Анализ различных режимов комбинированной терапии показал, что лучшая выживаемость больных была достигнута при сочетании антикоагулянтов, кортикостероидов и плазмообмена (77,8% выживших) [21]. Лечение циклофосфаном было ассоциировано с более низкой летальностью только у больных «вторичным» КАФС при СКВ, а при «первичном» КАФС оказалось неблагоприятным прогностическим фактором [15].

Долговременный прогноз пациентов, перенесших КАФС, практически не изучен. Сегодня имеется только одно исследование, в котором прослежен катамнез 58 больных, выживших после КАФС [32]. Период наблюдения составил в среднем 67 мес. К концу этого срока 66% больных были живы и не имели клинических признаков АФС. Еще у 19% из оставшихся в живых пациентов отмечены рецидивы венозных или артериальных тромбозов различных локализаций. Умерли 9 больных, причем 7 из них – от причин, связанных с АФС, в том числе 3 – от полиорганной недостаточности в исходе перенесенного КАФС. Ни в одном случае не наблюдалось рецидивов КАФС. Как полагают, последние развиваются крайне редко [13, 24].

Несмотря на то что количество больных с КАФС неуклонно увеличивается, до настоящего времени остаются неясными причины, приводящие к развитию полиорганных микроциркуляторных тромбозов у небольшой части пациентов с АФС. Сегодня очевидно, что КАФС представляет собой новую форму неотложной патологии, которую необходимо изучать представителям разных медицинских специальностей. Приводим собственное наблюдение вероятного КАФС, которым манифестировала СКВ.

**Больная Н.**, 26 лет. В 2001 г., в возрасте 20 лет, во время беременности впервые отмечено повышение АД. Роды в срок, без осложнений. В дальнейшем АД не измеряла, до 2006 г. считала себя здоровой.

Осенью 2006 г. появились боли в коленных, плечевых и локтевых суставах. В декабре 2006 г. отметила выпадение волос и слабость, с января 2007 г. стали беспокоить эпизодические боли в животе, не связанные с приемом пищи, тошнота и рвота. С мая того же года – усиление слабости, появление ощущения

«жара» и боли в поясничной области. Отметила короткий эпизод изменения цвета мочи (тогда же впервые выявлены изменения в анализах мочи, характер которых неизвестен). В течение следующего месяца слабость, диспепсия и боли в поясничной области нарастали, присоединились головные боли, ухудшение зрения, появилось двоение в глазах.

В связи с усилением болей в эпигастрии и рвотой 08.07.07 г. госпитализирована по каналу СМП. При поступлении острая хирургическая патология отвергнута, выявлены анемия, артериальная гипертензия (АГ). В стационаре в ближайшие сутки развился судорожный припадок с потерей сознания, сопровождавшийся повышением АД до 200/120 мм рт. ст. После припадка стала сонливой, заторможенной. Сохранялась выраженная АГ. Температура тела повысилась до 38 °С. В клиническом анализе крови Hb 108 г/л, лейкоциты 4100, лейкоцитарная формула без особенностей, СОЭ 27 мм/час. В анализе мочи: белок 0,24 г/л, лейкоциты 10–30 в п/зр, эритроциты 20–40 в п/зр. Амилаза крови 197 ЕД. Выполнена диагностическая спинномозговая пункция. В ликворе: белок 1 г/л, цитоз 4/3. При КТ и МРТ головного мозга в затылочных, теменных, лобных долях, полушариях мозжечка, подкорковых ядрах преимущественно по белому веществу выявлены зоны повышенного МР-сигнала с нечеткими, неровными контурами, местами сливающимися между собой, однородной структуры, без накопления контрастного вещества. Диффузный отек мозга. Желудочки мозга не расширены.

В связи с подозрением на энцефалит неясной этиологии либо рассеянный энцефаломиелит переведена в неврологическое отделение. При поступлении: следы прикуса языка. Отеков нет. Со стороны внутренних органов без существенных особенностей. АД 190/100 мм рт. ст. Меноррагия, расцененная как дисфункциональное маточное кровотечение. В неврологическом статусе: патологических знаков нет, двоение при взгляде в стороны, нарушения координационных проб (выполняются неуверенно, с миоподпаданием с обеих сторон). При ЭЭГ специфических форм активности не выявлено, при М-ЭХО признаков смещения структур мозга нет. Данные КТ и МРТ расценены как изменения сосудистой природы. Диагноз энцефалита отвергнут. Обращено внимание на быстро нарастающую анемию (Hb 73 г/л) и лейкопению (Л 3600). В биохимическом анализе крови: общий белок 53 г/л, креатинин 166 мкмоль/л. В анализе мочи: относительная плотность 1020, белок 0,09 г/л, лейкоциты 3–8 в п/зр, эритроциты 16–18 в п/зр. При Эхо-КГ патологии не обнаружено. УЗИ органов брюшной полости выявило диффузные изменения печени, ЭГДС – картину поверхностного гастрита.

На основании клинико-лабораторных данных заподозрена системная красная волчанка (СКВ) с поражением почек, ЦНС и системы крови, в связи с чем 22.07.07 г. больная была переведена в нефрологическую клинику ГКБ № 52 г. Москвы, где из-за тяжести состояния госпитализирована в ОРИТ нефрологического профиля.

При поступлении предъявляла жалобы на выраженную слабость, тошноту, боли в поясничной области, красный цвет мочи и уменьшение ее количества. При осмотре лежит низко, бледна, адинамична, заторможена, сонлива. Отеки ног, лица. Температура тела 38,8 °С. В легких на всем протяжении жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Одышка в покое нет. Границы сердца смещены влево (на 1 см кнаружи от среднеключичной линии). При аускультации сердца в области верхушки выслушивается систолический шум, тоны отчетливые, ритм правильный. АД 190/110 мм рт. ст., ЧСС 108 в 1 мин. Пальпация живота умеренно болезненна в эпигастрии. Печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка, периферические лимфоузлы не пальпируются.

При рентгенографии грудной клетки: легочный рисунок с признаками застоя, усилен больше в прикорневых отделах. УЗИ почек: контуры ровные, четкие. Размеры 110 × 42 и 109 × 43 мм, паренхима средней эхогенности, дифференциация коркового и мозгового слоев сохранена. ЧЛС не расширена. Нефроптоз справа. В анализе крови: Hb 67 г/л, эритроциты 2.250.000, лейкоциты 2400, тромбоциты 110 000 (в повторном анализе 58 000), СОЭ 22 мм/ч. В ан. мочи: белок 2,5 г/л, лейкоциты 2–4 в п/зр, эритроциты покрывают все поля зрения. В биохимическом анализе крови: креатинин 0,16–0,29 ммоль/л, мочевина 9 ммоль/л, билирубин 10,1 мкмоль/л, АСТ 67 Ед., АЛТ 14 Ед., СРБ 5,4 мг/л, общий белок 54 г/л, альбумины 25,5 г/л,  $\alpha_1$ -глобулины 12,9%,  $\alpha_2$ -глобулины 13,9%,  $\beta$ -глобулины 14,2%,  $\gamma$ -глобулины 22%. ЛДГ не исследована. Амилаза 189 ЕД. По данным серологического исследования крови: АНФ 1:320 (остальные тесты по техническим причинам выполнить не удалось).

Полученные данные позволили подтвердить диагноз СКВ с поражением почек, ЦНС и системы крови. Характер течения почечного процесса давал основания трактовать его как быстро прогрессирующий волчаночный нефрит (ВН), однако от выполнения биопсии почки пришлось воздержаться из-за выраженной тромбоцитопении.

В связи с тяжестью состояния через сутки после поступления начато лечение кортикостероидами: проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг внутривенно трижды (23–25.07.07 г.), назначен преднизолон внутрь в дозе 60 мг/сут. Предпринятая в это же время попытка лечения микофенолатами (майфортик) не удалась из-за появления болей в животе и диареи. Поэтому через 17 дней после поступления начаты болюсные внутривенные введения циклофосфана по 200 мг с интервалом 48–72 часа (всего введено 2000 мг). Одновременно проводились антигипертензивная терапия, гемотрансфузии, назначены препараты эритропоэтина (рекормон по 6000 Ед./нед.). После первого введения метипреда температура тела нормализовалась, состояние больной несколько улучшилось, но общая заторможенность сохранялась. Боли в животе прекратились, однако отмечено бессимптомное повышение амилазы крови до 750 ЕД с последующей спонтанной нормализацией.

Через 2 недели от начала терапии рецидивировали боли в животе, возобновилась рвота, что сопровождалось повторным повышением амилазы крови до 1094 ЕД. Диагностирован панкреатит, доза преднизолона быстро снижена до 50 и далее до 40 мг/сут. После введения ингибиторов протеаз и октреотида явления панкреатита регрессировали, но общее состояние больной оставалось тяжелым. Беспокоили головные боли, прогрессирующая слабость, сохранялась общая заторможенность. Несмотря на продолжавшуюся патогенетическую терапию, нарастала почечная недостаточность, АГ с трудом и лишь частично уступала антигипертензивной терапии, оставались выраженные протеинурия (3,0–1,4 г/сут) и гематурия (эритроциты покрывали все поля зрения). Сохранялись тяжелая анемия (Hb 75 г/л) и тромбоцитопения (74 000 в 1 мкл), что не позволяло выполнить биопсию почки. Обращали на себя внимание множественные, разных размеров подкожные кровоизлияния на туловище и конечностях, гематомы в местах пункции периферических вен. Возобновились двоение в глазах, и 09.08.07 г., через 2,5 недели после начала терапии, на фоне уменьшения диуреза и нарастания отеков, повышения уровня креатинина крови до 0,58 ммоль/л и гиперкалиемии (K плазмы 6,1 моль/л) повторился большой судорожный приступ с потерей сознания.

В связи с показаниями к экстренному гемодиализу предпринята попытка катетеризации подключичной вены, осложнившаяся образованием обширной подкожной гематомы (тромбоциты

крови 51 000 в 1 мкл). С 10.08.07 г. после наложения сосудистого доступа катетеризацией бедренной вены начато лечение программным гемодиализом, на фоне которого быстро развилась олигоанурия. Дальнейшее течение болезни характеризовалось стабильно тяжелым общим состоянием, нарастающей резчайшей слабостью, из-за которой больная практически не могла встать с постели, АГ, резистентной к интенсивной антигипертензивной терапии. Персистировали анемия (Hb 66–75 г/л) и тромбоцитопения (57 000–86 000). Часто рецидивировали боли в животе, сопровождавшиеся тошнотой, рвотой и транзиторным повышением уровня амилазы крови (10–15-кратным), которые рассматривали как проявления панкреатита. Этот диагноз ограничивал возможность проведения адекватной иммуносупрессивной терапии СКВ, поскольку требовал применения сниженной дозы кортикостероидов. При ЭГДС в этот период была выявлена картина фибринозного эзофагита, хронического гастродуоденита и дуодено-гастрального рефлюкса.

Дальнейшее ухудшение состояния больной наступило 26.09.07 г. Отмечен новый эпизод лихорадки с повышением температуры тела до 38 °С, сохраняющейся на этом уровне в течение 10 дней и сопровождающейся болями в грудной клетке при дыхании, кашлем с трудно отделяемой мокротой, усилением геморрагических высыпаний на коже голеней и стоп, появлением макрогематурии. Тогда же развилось нагноение гематомы левой стопы. Клинически диагностирована двусторонняя пневмония, осложнившая течение СКВ. Диагноз подтвержден рентгенологически: определялись избыточность легочного рисунка в медиальных отделах, справа неравномерное понижение прозрачности легочной ткани, увеличение размеров сердца. В посевах крови и отделяемого из раны обнаружена синегнойная палочка, в посевах мокроты – грибы рода Кандида, что свидетельствовало о развитии септического состояния. На фоне продолжающегося лечения преднизолоном (40 мг/сут) проводилась массивная антибактериальная терапия с внутривенным введением цефтазидима, а затем тиенама в сочетании с дифлюканом, что способствовало стабилизации состояния и некоторому улучшению самочувствия больной. При контрольном рентгеновском исследовании грудной клетки 06.10.07 г. отмечена положительная динамика с уменьшением инфильтративных изменений в легких. Повторный посев крови не выявил бактериального роста.

Однако 09.10.07 г. внезапно развилась слабость в руках и ногах, сопровождавшаяся нарушением речи. Срочно консультирована неврологом: в сознании, в речевой контакт не вступает, команды не выполняет. Дифференциальный диагноз проводился между ОНМК и септическим поражением головного мозга. Выполнена люмбальная пункция – ликвор вытекает частыми каплями, прозрачный, белок 0,3 г/л, цитоз 3/3. Заключение: отек головного мозга, данные за септическое поражение последнего и ОНМК отсутствуют.

16.10.07 г. у пациентки развилось желудочно-кишечное кровотечение, продолжавшееся в течение 6 суток. При повторной ЭГДС – картина гастрита. Прием преднизолона внутрь заменен внутривенным введением (180 мг/сут). С этого момента активная иммуносупрессивная терапия практически прекращена. 20.10.07 г. развился повторный судорожный приступ с потерей сознания, а спустя примерно 2 недели (со 02.11.07 г.) судороги стали повторяться почти ежедневно. При повторном иммунологическом исследовании крови в этот период антитела к нативной ДНК 21 (норма до 20), криоглобулины 1+, ЦИК 56 ед. (N до 130), уровень в крови С3 85 мг/дл (N 70–120).

16.11.07 г. при КТ головного мозга выявлены объемное образование левой теменной доли, очаговые изменения правой теменной доли. По заключению нейрохирурга – гематома левой



теменной доли; оперативное лечение не показано. 20.11.07 г. на фоне повышения АД до 200/100 мм рт. ст., сопровождавшегося резкой головной болью с шумом в ушах, развилась атоническая кома. Диагностировано кровоизлияние в левую теменную долю с прорывом крови в желудочки. 24.11.07 наступила смерть больной.

#### **Клинический диагноз**

Системная красная волчанка с поражением почек, ЦНС, легких, системы крови, органов ЖКТ, кожи. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, нефротический синдром. Терминальная ХПН. Лечение гемодиализом.

Длительная иммуносупрессивная терапия. Двусторонняя пневмония. Сепсис.

Хронический панкреатит, обострение.

ОНМК по геморрагическому типу. Внутримозговая гематома левой теменной области. Отек головного мозга.

Анемия. Тромбоцитопения. ДВС-синдром.

Желудочно-кишечное кровотечение от 20.11.07 г.

#### **Патолого-анатомическое исследование**

В головном мозге очаговые кровоизлияния в корковом и мозговом слое разной давности. Вокруг кровоизлияний разрежение и отек белого вещества, повышенное количество микроглии, встречаются в небольшом количестве нейтрофильные лейкоциты. Вне кровоизлияний отмечается фибриноидный некроз стенок отдельных артериол, некоторые с тромбозом просвета. В твердой мозговой оболочке – пристеночный тромбоз сагиттального синуса, тромб с участками разной давности.

В поджелудочной железе отдельные артериолы в состоянии фибриноидного некроза с тромбозом либо облитерацией просвета. Отдельные мелкие артерии с частичным некрозом стенки и фибропластической реакцией, просветы стенозированы, встречаются небольшие очажки фибриноидного некроза стромы со скоплением нейтрофильных лейкоцитов.

В сердце субэндокардиально в левом желудочке поля некроза кардиомиоцитов без клеточной реакции либо со слабовыраженной очаговой лейкоцитарной инфильтрацией с явлениями кариорексиса. В зонах некроза – фибриноидный некроз и фибриноидное набухание стенок артериол с резко выраженным стенозом просвета.

В легких расширение межальвеолярных перегородок за счет слабовыраженной лейкоцитарной инфильтрации; единичные «волчаночные клетки». В просветах альвеол – мелкоочаговые скопления пенистого эозинофильного вещества (пневмоцисты). Изменения отдельных мелких артерий по типу фибриноидного некроза стенок с фибропластической реакцией и лимфоидными инфильтратами.

В толстой кишке и желудке очаговые кровоизлияния и участки геморрагического некроза слизистой. В очагах некроза видны изменения мелких артерий и артериол по типу фибриноидного некроза стенок, некоторые с тромбозом просвета.

**Патогистологическое исследование ткани почки** (световая микроскопия, окраски: гематоксилин-эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону)

Препарат представлен мозговым и корковым слоями, содержит более 100 клубочков. В большинстве клубочков отмечается коллапс капиллярных петель с их ретракцией к сосудистому полюсу. Во многих приносящих артериолах видны фибриновые тромбы (рис. 1). В нескольких клубочках отмечается небольшая мезангиальная и эндокапиллярная пролиферация с экстракапиллярной реакцией и образованием фиброзно-клеточных полулуний (рис. 2). Состояние канальцевого эпителия невозможно оценить из-за выраженных явлений аутолиза. Инфильтрация интерстиция практически отсутствует.

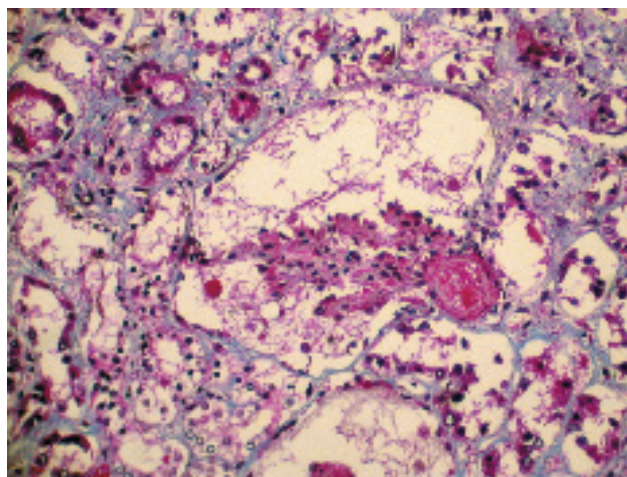
Сосуды: имеется большое количество артерий малого и среднего калибра с выраженным расширением субэндотелиального пространства и явлениями миоинтимальной пролиферации, ведущей к значительному сужению просвета сосудов, вплоть до полной его окклюзии (рис. 3, 4). В других артериях малого калибра – склероз интимы по типу «луковичной шелухи». Артериолы: просвет их сужен за счет отека эндотелия. Имеется много тромбированных артериол (в том числе приносящих), в нескольких из них отмечается фибриноидный некроз стенок.

#### **Патолого-анатомический диагноз**

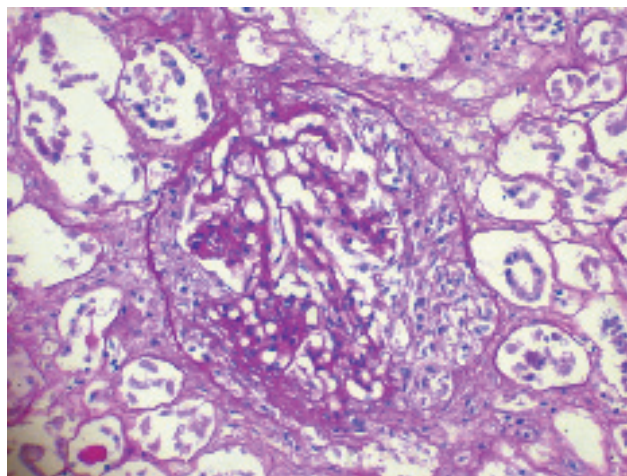
Основное заболевание: СКВ с висцеральными проявлениями и преимущественным поражением почек – волчаночный гломерулонефрит с терминальной почечной недостаточностью, лечение гемодиализом. Состояние на иммуносупрессивной терапии.

#### **Осложнения основного заболевания**

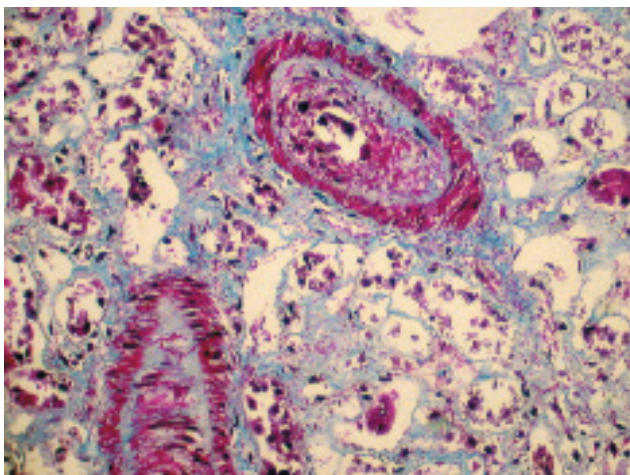
Кровоизлияния разной давности в левую теменную долю головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние по нижней поверхности мозжечка, дислокационные кровоизлияния в ствол мозга, тромбоз верхнего сагиттального синуса твердой мозговой оболочки. Отек головного мозга. ИВЛ. Гнойный бронхит. Двухсто-



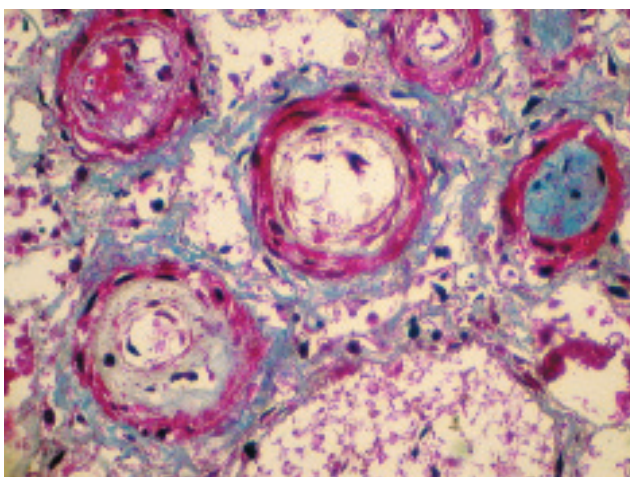
**Рис. 1. Тромбоз приносящей артериолы, ишемия капиллярных петель с их ретракцией к сосудистому полюсу (трихром по Массону. ×250)**



**Рис. 2. Клубочек с эндокапиллярной и экстракапиллярной пролиферацией с образованием циркулярного фиброзно-клеточного полулуния (PAS. ×250)**



**Рис. 3. Артерии малого калибра с мукоидным набуханием интимы и расширением субэндотелиального пространства, ведущими к значительному сужению просвета (трихром по Массону.  $\times 400$ )**



**Рис. 4. Артерии малого калибра с мукоидным набуханием интимы и интралюминальным тромбозом (трихром по Массону.  $\times 400$ )**

ронняя очагово-сливная пневмония смешанной этиологии – пневмоцистная и бактериальная. Очаговые субэндокардиальные некрозы миокарда левого желудочка. Очаговые расстройства кровообращения в стенке желудка, в толстой кишке, поджелудочной железе, почках.

### Обсуждение

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует развитие генерализованной ТМА у пациентки с СКВ. Выявленное при аутопсии микроангиопатическое поражение головного мозга, легких, ЖКТ, поджелудочной железы, почек, развившееся в относительно короткие сроки у больной с непродолжительным анамнезом СКВ, требует проведения дифференциального диагноза между ТТП, ДВС-синдромом и КАФС [51].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – редкая системная патология, характеризи-

рующаяся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, поражением ЦНС, в меньшей степени почек и лихорадкой. Ее развитие при СКВ описано в единичных наблюдениях. Число пациентов с СКВ и развернутой клинической картиной ТТП (включая морфологически верифицированную почечную ТМА) сегодня приближается к 100 [63]. Однако оказалось, что ренальная ТМА при СКВ может выявляться в биоптатах почки и в отсутствие основных симптомов ТТП – гемолитической анемии, тромбоцитопении и неврологических расстройств. Более того, в ряде случаев ТМА у больных СКВ существует как единственный вариант поражения почек, не сочетающийся с волчаночным нефритом (ВН) [19]. При этом клинические проявления в виде быстро нарастающей почечной недостаточности, тяжелой АГ, выраженной микрогематурии и даже массивной протеинурии не отличаются от таковых при БПВН, как это отмечалось у нашей пациентки. Возможны, однако, и обратные ситуации, когда у больных СКВ с признаками ТТП наблюдается массивный микроангиопатический гемолиз и выраженная тромбоцитопения, а прогрессирующее нарушение функции почек связано исключительно с гистологической картиной БПВН без тромбоза клубочков и внегломерулярных сосудов [16].

Сосудистая патология почек при СКВ стала привлекать к себе внимание относительно недавно, в конце XX века, когда было установлено ее неблагоприятное влияние на прогноз ВН [3, 14, 29, 57]. Интересно, что ТМА оказалась единственной формой сосудистого поражения, которое не коррелировало с выраженностью ВН, в отличие от волчаночного васкулита и так называемой волчаночной васкулопатии, которые развивались преимущественно у пациентов с IV классом ВН [29, 57], что давало основания высказать предположение об особых, самостоятельных механизмах ее развития, не связанных напрямую с развитием иммунокомплексного гломерулонефрита. Частота почечной ТМА при СКВ точно не установлена и колеблется, по разным данным, от 0,5 до 9% [14, 29, 49, 63]. Сегодня в качестве основных патогенетических механизмов ТМА при СКВ рассматривают опосредованное воздействием аФА повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [41, 50], а при отсутствии АФС – способствующий избыточному тромбообразованию дефицит фермента ADAMTS-13 (протеиназы, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда), который у больных СКВ связывают с выработкой анти-ADAMTS антител [46, 63].

У представленной нами пациентки, к сожалению, не были определены маркеры ни микроангиопатического гемолиза (шизоциты в периферической крови, уровень ЛДГ), ни АФС, ни (в связи с отсутствием в тот момент возможностей) уровень ADAMTS-13 и антитела к нему, что затрудняет проведение дифференциально-диагностического анализа при имеющихся у нее неврологических нарушениях, почечной недостаточности, анемии и тромбоцитопении. Однако генерализованный характер ТМА с тяжелым поражением головного мозга, почек, сердца, легких, поджелудочной железы и ЖКТ у больных ТТП при СКВ в литературе не описан, что дает нам достаточно веские основания для верификации диагноза КАФС. Дополнительным аргументом в

пользу данного диагноза можно считать выявленный при аутопсийном исследовании тромбоз венозного синуса твердой мозговой оболочки, сочетающийся с распространенной ТМА.

Что касается ДВС-синдрома, то его развитие у нашей пациентки возможно и не противоречит диагнозу СКВ с КАФС. Однако фатальный ДВС как единственное осложнение СКВ, приведшее к смерти больной, представляется нам маловероятным, главным образом потому, что у нее отсутствовал тяжелый ВН. Как было установлено И.Е. Таресовой и соавт., частота ДВС-синдрома напрямую связана с характером течения ВН и у больных БПВН достигает 36% [1]. При активном ВН без нарушения функции почек вероятность развития ДВС-синдрома существенно меньше. Обнаруженный у нашей больной на аутопсии очаговый пролиферативный ВН, даже при наличии фиброзно-клеточных полулуний в нескольких клубочках, вряд ли мог осложниться ДВС-синдромом с тяжелой полиорганной недостаточностью, а диффузная ТМА с практически тотальным поражением клубочков и внегломерулярных сосудов, в свою очередь, вряд ли могла быть следствием ДВС-синдрома. Таким образом, и с этой точки зрения наиболее вероятным представляется диагноз КАФС.

Последним аргументом в пользу этого диагноза, видимо, можно считать характер морфологических изменений, выявленных в головном мозге, поджелудочной железе, но главным образом в почках. Ренальная ТМА у нашей пациентки была представлена не только острым тромбозом приносящих артериол, что сближает КАФС с ТТП, но и хроническими изменениями в виде ретракции капиллярных петель большинства клубочков, миоинтимальной пролиферации и склероза интимы по типу «луковичной шелухи» в артериях малого и среднего калибров. Эти признаки убедительно свидетельствуют о наслоении острой ТМА на хронический микроангиопатический процесс, причиной которого, по всей вероятности, является АФС-ассоциированная нефропатия, предшествовавшая развернутой клинической картине СКВ и протекавшая бессимптомно. Давность хронической ТМА трудно определить точно, однако обоснованно предположение о том, что первым признаком АФС-нефропатии могла быть АГ, зафиксированная у больной во время беременности в 2001 г., причем благоприятный исход беременности не противоречит диагнозу АФС. В этом случае есть основания рассматривать АФС у нашей пациентки как дебют СКВ, обострение которой в 2006 г. привело к развитию КАФС [8]. Однако отсутствие серологического подтверждения АФС (поскольку аФА не определяли) у больной СКВ с признаками остро развившейся в течение нескольких дней полиорганной патологии, в основе которой лежит генерализованная ТМА, позволяет диагностировать не достоверный КАФС, а лишь вероятный.

В представленном наблюдении основными органами-мишенями микроангиопатического поражения были почки, головной мозг, ЖКТ и поджелудочная железа, что нашло отражение в соответствующих клинических симптомах. ТМА легких и миокарда, подтвержденная гистологически, тем не менее, не сопровождалась клиническими проявлениями. Упорную тахикардию, имевшуюся у больной, трудно однозначно трактовать как проявление ТМА миокарда, для которой

этот симптом характерен, поскольку у пациентки на всем протяжении болезни сохранялась выраженная анемия и рецидивировала лихорадка. Так же сложна трактовка увеличения размеров сердца, выявленного рентгенологически во время двусторонней пневмонии. Спектр органических поражений, обнаруженных при аутопсии, в данном случае сопоставим с таковым при наиболее тяжелом течении КАФС: у больной оказались поражены 6 органов, что встречается в настоящее время лишь у 6% пациентов. При этом наиболее частой морфологической находкой (в 84,5% аутопсий), как и в представленном наблюдении, являются микротромбозы [21].

Течение КАФС в приведенном наблюдении характеризуется несколькими особенностями. К ним относятся, во-первых, многообразная неврологическая симптоматика (головные боли, судорожные припадки, сонливость, нарушения сознания, расстройства зрения и др.), обусловленная, по-видимому, сочетанием «старых» и свежих ишемических и геморрагических очагов в головном мозге. И если ишемическое поражение ЦНС является наиболее характерным проявлением КАФС, то кровоизлияния в головной мозг отмечены лишь у 4 (4,9%) из 81 умершего больного с этой патологией [21]. Другой особенностью КАФС у нашей пациентки была быстро нарастающая почечная недостаточность, не уступающая иммуносупрессивной терапии (причем характер течения почечного процесса и его клинические проявления не отличались от таковых при БПВН) и потребовавшая лечения гемодиализом уже через 2 нед. от момента госпитализации. Причина резистентности к терапии стала понятна лишь после патоморфологического исследования, выявившего картину диффузной почечной ТМА при умеренных признаках ВН. Еще одной особенностью КАФС в представленном наблюдении следует считать поражение поджелудочной железы, протекающее в виде рецидивирующего панкреатита и сочетающееся с поражением ЖКТ практически на всем его протяжении (пищевод, желудок, толстая кишка), что ограничивало возможности патогенетической терапии СКВ. Интересно, что из всех органических поражений лишь поражение поджелудочной железы и головного мозга достоверно чаще встречалось при КАФС у пациентов с СКВ по сравнению с больными первичным АФС, причина чего неясна [15]. Последней особенностью, на которой хотелось бы остановиться, стало резкое ухудшение состояния больной с нарастанием тяжести неврологических расстройств, совпавшее по времени с перенесенным сепсисом (даже несмотря на то, что антибактериальная терапия не только сопровождалась положительной клинико-рентгенологической динамикой, но и привела к исчезновению возбудителя из крови), что подтверждает роль инфекции в развитии и прогрессировании КАФС [21, 36]. Принимая во внимание тяжесть этой категории больных, необходимость агрессивной иммуносупрессивной терапии, еще более усугубляющей имеющийся у них иммунодефицит, не вызывает удивления тот факт, что почти у пятой части умерших от КАФС пациентов основной причиной летального исхода являются инфекции, причем более чем у половины из них – сепсис [21].

К сожалению, КАФС у представленной пациентки не был своевременно диагностирован, в связи с чем

терапия антикоагулянтами и СЗП не проводилась. В отсутствие антикоагулянтов лечение преднизолоном оказалось неэффективным даже при добавлении циклофосфана, который улучшает общую выживаемость больных КАФС при СКВ [15], тогда как монотерапия кортикостероидами ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [21]. Следует отметить, что у нашей больной имелись практически все идентифицированные в настоящее время неблагоприятные прогностические факторы КАФС: системная красная волчанка, высокий титр АНФ, поражение легких и почек [15, 21], ЦНС [52], а также сепсис [22]. В этом случае даже антикоагулянтная терапия, своевременно добавленная к лечению кортикостероидами и цитостатиками, вряд ли могла оказаться эффективной, тем более что нарастающая тромбоцитопения не позволяла проводить ее в адекватных дозах.

### Заключение

Катастрофический АФС – новый вид ургентной патологии человека, представляющий собой редкую форму полиорганной недостаточности, в основе которой лежит фульминантно развивающаяся у пациентов с первичным и вторичным АФС генерализованная ТМА. Принимая во внимание тот факт, что почти в половине случаев КАФС может быть дебютом АФС, независимо от его клинического варианта, необходимо исследование серологических маркеров АФС у всех больных с остро возникшей и прогрессирующей полиорганной патологией, особенно при СКВ. Сочетание почечной дисфункции и поражения ЦНС с лихорадкой, гемолитической анемией и тромбоцитопенией требует проведения дифференциального диагноза между целым рядом микроангиопатических синдромов, в первую очередь КАФС и ТТП/ГУС. Основу терапии при КАФС составляют антикоагулянты, кортикостероиды и свежзамороженная плазма, к которым у больных СКВ следует добавлять циклофосфан.

### Литература

1. Тареева И.Е., Янушкевич Т.Н., Шилов Е.М., Милованов Ю.С., Романова М.Д. Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит // *Терапевтический архив*. 1990. № 6. С. 46–49.
2. Amital H., Levy Y., Davidson D. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: remission following leg amputation in 2 cases // *Semin Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 31. P. 127–132.
3. Appel G.B., Pirani C.L., D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus // *J Am Soc Nephrol*. 1994. Vol. 4. P. 1499–1515.
4. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome // *J Rheumatol*. 1992. Vol. 19. P. 508–512.
5. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment // *Lupus*. 1998. Vol. 7. P. S55–S62.
6. Asherson RA., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome // *Curr Opin Hematol*. 2000. Vol. 7. P. 325–329.
7. Asherson RA., Sboenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome – molecular mimicry? // *J Rheumatol*. 2000. Vol. 27. P. 12–14.
8. Asherson RA., Cervera R., Piette J.-C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients // *Medicine*. 2001. Vol. 80. P. 355–377.
9. Asherson RA., Espinosa G., Cervera R. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Proposed guidelines for diagnosis and treatment // *J Clin Rheumatol*. 2002. Vol. 8. P. 157–165.
10. Asherson RA., Cervera R., de Groot P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines // *Lupus*. 2003. Vol. 12. P. 530–534.
11. Asherson RA. Acute respiratory distress syndrome and other unusual manifestations of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome // *IMAJ*. 2004. Vol. 6. P. 360–363.
12. Asherson RA., Espinosa G., Cervera R. et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics in 23 patients // *Ann Rheum Dis*. 2005. Vol. 64. P. 943–946.
13. Asherson RA., Espinosa G., Menabon S. et al. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases // *Semin Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 37. P. 366–372.
14. Banfi G., Bertani T., Boery V. et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis // *Am J Kidney Dis*. 1991. Vol. 18. P. 240–248.
15. Bayraktar U., Erkan D., Bucciarelli S. et al. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus // *J Rheumatol*. 2007. Vol. 34. P. 346–352.
16. Blake J.S., Butani L. Rapidly progressive lupus glomerulonephritis and concomitant microangiopathy in an adolescent // *Lupus*. 2002. Vol. 11. P. 533–535.
17. Bone R.C. Why new definitions of sepsis and organ failure are needed? // *Am J Med*. 1993. Vol. 95. P. 348.
18. Breauly D., Singer M. Multi-organ dysfunction in the critically ill: effects on different organs // *R Coll Phys. London*. 2000. Vol. 34. P. 428–436.
19. Bridoux F., Vrtovnik F., Noel Ch. et al. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and long-term renal survival // *Nephrol Dial Transplant*. 1998. Vol. 13. P. 298–304.
20. Bucciarelli S., Espinosa G., Asherson RA. et al. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients // *Ann Rheum Dis*. 2006. Vol. 65. P. 81–86.
21. Bucciarelli S., Espinosa G., Cervera R. et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients // *Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 54 (8). P. 2568–2576.
22. Bucciarelli S., Espinosa G., Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome // *Lupus*. 2009. Vol. 18 (10). P. 905–912.
23. Cappell M.S. Esophageal necrosis and perforation associated with the anticardiolipin antibody syndrome // *Am J Gastroenterol*. 1994. Vol. 89. P. 1241–1245.
24. Cerveny K.C., Sawitzke A.D. Relapsing catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a mimic for thrombotic thrombocytopenic purpura? // *Lupus*. 1999. Vol. 8. P. 477–481.
25. Cervera R., Font J., Gomez-Puerta J.A. et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome // *Ann Rheum Dis*. 2005. Vol. 64. P. 1205–1209.
26. Cervera R., Espinosa G., Cordero A. et al. Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS // *Semin Arthritis Rheum*. 2007. Vol. 36. P. 287–296.
27. Cervera R., Bucciarelli S., Plasín M.A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the «CAPS Registry» // *J Autoimmun*. 2009. Vol. 32 (3–4). P. 240–245.
28. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis // *Nature*. 2002. Vol. 420. P. 885–891.
29. Descombes E., Droz D., Drouet L. et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis // *Medicine*. 1997. Vol. 76. P. 355–368.
30. Dessailoud R., Papo T., Vaneecloo S. et al. Acalculous ischemic gall bladder necrosis in the catastrophic antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum*. 1998. Vol. 41. P. 1318–1320.
31. Drencard C., Sanchez-Guerrero J., Alarcon-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at the time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol*. 1989. Vol. 16. P. 614–617.
32. Erkan D., Asherson RA., Espinosa G. et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors // *Ann Rheum Dis*. 2003. Vol. 62. P. 530–533.
33. Erkan D., Cervera R., Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Where do we stand? // *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48. P. 3320–3327.

34. *Erre GL, Pardini S, Faedda R, Passiu G.* Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature // *Lupus*. 2008. Vol. 17. P. 50–55.
35. *Espinosa G, Cervera R, Font J, Asberson RA.* The lung in the antiphospholipid syndrome // *Ann Rheum Dis*. 2002. Vol. 61. P. 195–198.
36. *Espinosa G, Cervera R, Asberson RA.* Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis. A common link? // *J Rheumatol*. 2007. Vol. 34 (5). P. 923–926.
37. *Espinosa G, Cervera R.* Antiphospholipid syndrome // *Arthritis Res Therapy*. 2008. Vol. 10. P. 230–238.
38. *Fakbouri F, Vernant JP, Veyradier A.* et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS 13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases // *Blood*. 2005. Vol. 106. P. 1932–1937.
39. *Garcia-Carrasco M, Escarcega R.O., Mendoza-Pinto C.* et al. Preventing death in the catastrophic antiphospholipid (Ascherson) syndrome // *IMAJ*. 2007. Vol. 9. P. 628–629.
40. *Greisman S.G., Thayaparan R.S., Godwin T.A.* et al. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus – association with anticardiolipin antibody // *Arch Intern Med*. 1991. Vol. 151. P. 389–392.
41. *Griffiths M.H., Papadaki L., Neild G.H.* The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: a distinctive form of endothelial injury. *Quart* // *J Med*. 2000. Vol. 93. P. 457–467.
42. *Gunnawiek J.M., Van Der Hoeven J.C.* Cardiac troponin elevations among critically ill patients // *Curr Opin Crit Care*. 2004. Vol. 10. P. 342–346.
43. *Ingram S.B., Goodnight S.H., Bennet R.M.* An unusual syndrome of a devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: a report of two cases // *Arthritis Rheum*. 1987. Vol. 30. P. 1167–1172.
44. *Jurgensen J.S., Kettritz R., Schneider W.* et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome masquerading as ischemic colitis // *Rheumatol Int*. 2003. Vol. 23. P. 204–206.
45. *Kitchens C.S.* Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis // *Am J Med*. 1998. Vol. 104. P. 381–385.
46. *Kwok S.K., Ju J.H., Cho C.S.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study // *Lupus*. 2009. Vol. 18. P. 16–21.
47. *Laterza O.F., Nayer H., Jo Bill M.* et al. Unusually high concentration of cTnI and cTnT in a patient with catastrophic antiphospholipid antibody syndrome // *Clin Chim Acta*. 2003. Vol. 337. P. 173–176.
48. *Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C.* et al. SCCM/ESICM/ACCPATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit Care Med*. 2003. Vol. 31. P. 1250–1256.
49. *Manadan A.M., Harris C., Schwartz M.M.* The frequency of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with systemic lupus erythematosus undergoing kidney biopsy // *J Rheumatol*. 2003. Vol. 30. P. 1227–1230.
50. *Meroni P.L., Raschi E., Camera G.* et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestation of the syndrome // *J Autoimmun*. 2000. Vol. 15. P. 237–240.
51. *Mizuno R., Fujimoto S., Fujimoto T.* et al. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in systemic lupus erythematosus: an autopsy case report of a young woman // *Internal Medicine*. 2000. Vol. 39. P. 856–859.
52. *Olguin-Ortega L., Jara L.J., Becerra M.* et al. Neurological involvement as a poor prognostic factor in catastrophic antiphospholipid syndrome: autopsy finding in 12 cases // *Lupus*. 2003. Vol. 12. P. 93–98.
53. *Pierangeli S.S., Vega-Ostertag M.E., Raschi E.* et al. Toll-like receptor and antiphospholipid thrombosis: *in vivo* studies // *Ann Rheum Dis*. 2007. Vol. 66. P. 1327–1333.
54. *Rojas-Rodriguez J., Garcia-Carrasco M., Ramos-Casals M.* et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical description and triggering factors in eight patients // *J Rheumatol*. 2000. Vol. 27. P. 238–240.
55. *Rottem M., Krause I., Fraser A.* et al. Autoimmune hemolytic anaemia in the antiphospholipid syndrome // *Lupus*. 2006. Vol. 15. P. 473–477.
56. *Rubenstein E., Arkefeld D., Metyas S.* et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome // *J Rheumatol*. 2006. Vol. 33. P. 355–357.
57. *Schwartz M.M.* Lupus vasculitis // *Contrib Nephrol*. 1992. Vol. 99. P. 35–45.
58. *Tektonidou M.G., Sotgiu F., Moutsopoulos H.M.* Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary and systemic lupus erythematosus-related APS // *J Rheumatol*. 2008. Vol. 35. P. 1983–1988.
59. *Uthman I., Khamashta M.* The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome // *Rheumatology*. 2007. Vol. 46. P. 1641–1647.
60. *Vora S.K., Asberson R.A., Ercan D.* Catastrophic antiphospholipid syndrome // *J Intensive Care Med*. 2006. Vol. 21. P. 144–159.
61. *Wiedermann F.J., Mayr A., Schobersberger W.* et al. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome // *J Intern Med*. 2000. Vol. 247. P. 723–730.
62. *Yamamoto H., Iwade T., Nakano R.* et al. Numerous small vegetations revealing Libman-Sacks endocarditis in catastrophic antiphospholipid syndrome // *Circulation*. 2007. Vol. 116. P. 531–535.
63. *Yu F., Tan Y., Zhao M.-H.* Lupus nephritis combined with renal injury due to thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome // *Nephrol Dial Transplant*. 2010. Vol. 25. P. 145–152.

Получено 24.05.2010 – принято к печати 10.08.2010