

Ю.В. Дельва
Р.І. Яцишин
О.І. Дрогомерецька
Х.М. Федорович

Івано-Франківський
національний медичний
університет

Ключові слова:

антифосфоліпідний
синдром, катастрофічний
антифосфоліпідний синдром,
антифосфоліпідні антитіла.

КАТАСТРОФІЧНИЙ АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКУ, ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ

Катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС) є найважчою, швидкопрогресуючою та агресивною клінічною формою антифосфоліпідного синдрому, яка супроводжується численними тромбоемболіями і характеризується генералізованими вісцеральними ураженнями, розвитком поліорганної недостатності, високою смертністю. **Мета дослідження:** використавши матеріали публікацій, узагальнити інформацію щодо походження, механізмів розвитку, клінічних проявів, методів діагностики, прогнозу, рекомендацій щодо лікування КАФС. **Результати.** АФС є системним аутоімунним захворюванням, яке найчастіше проявляється тромбозами або акушерськими проблемами, відмічається в осіб із персистенцією антифосфоліпідних антитіл. КАФС розвивається нечасто, але є надзвичайно загрозливою щодо життя патологією. Смертність у осіб із КАФС сягає 50%. Причиною смерті у таких хворих стають інфекції, поліорганна недостатність, інсульти, інфаркти. Для лікування пацієнтів із КАФС рекомендують комплекс препаратів із включенням антикоагулянтів, кортикостероїдів, внутрішньовенне введення імуноглобуліну (IVIG), сеанси плазмаферезу. Доведено лікувальну ефективність при КАФС біологічних агентів, таких як анти-TNF- α моноклональні антитіла (адаліумаб, цертолізумаб), анти-CD38 моноклональні антитіла (даратумумаб), BAFF / Blyс-інгібіторів та ВТК-інгібіторів (беліумаб та занубрутиніб). **Висновки.** Для КАФС характерним є швидкий дебют тромбозу одразу в багатьох судинних руслах, що зумовлює поліорганну недостатність та високий ризик смертності. Таке ускладнення вважається системним тромбозапальним станом. КАФС слід відрізняти від інших системних тромботичних розладів, таких як тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітикоуремічні синдроми й індукована гепарином тромбоцитопенія. Необхідна розробка додаткових потенційних терапевтичних стратегій, спрямованих на компоненти вродженої імунної системи, зокрема, систему комплементу, можливостей імунomodуючої терапії.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) — це найпоширеніша набута форма тромбофілії, для якої характерна наявність рецидивуючого венозного або артеріального тромбозу та/або патології вагітності, а також персистенція хоча б одного типу антитіл до фосфоліпідів (АФЛ) клітинних мембран тромбоцитів, клітин ендотелію та нервової тканини [1, 2, 5, 7, 9]. Первинний АФС може розвинути як самостійна патологія, а вторинний АФС — в процесі перебігу деяких аутоімунних захворювань, зокрема системного червоного вовчака (СЧВ) [9, 22, 27, 49]. Поширеність АФС у популяції становить 40–50 випадків на 100 тис. осіб. Основна частина хворих — люди молодого віку (лише в 12,7% випадків — віком старше 50 років).

Катастрофічний АФС (КАФС), або синдром Ашерсона, описаний у 1992 р. [1, 2, 4]. Він є найтяжчою, швидкопрогресуючою й агресивною клінічною

формою АФС, яка проявляється численними тромбоемболіями і генералізованими вісцеральними ураженнями із наступним розвитком тяжких поліорганних дисфункцій [9, 22, 27, 49]. Незважаючи на те що КАФС відмічають відносно рідко, останнім часом його виявляють все частіше, він є надзвичайно загрозливим для життя, потребує невідкладного інтенсивного лікування. КАФС характеризується множинними тромбозами в судинах життєво важливих органів та розвитком поліорганної недостатності при високому титрі АФЛ. Найбільш характерними клінічними проявами КАФС є ураження дрібних кровоносних судин, однак нерідко воно доповнюється тромбозом великих кровоносних судин [4, 7, 8, 13, 19].

Як відомо, аутоімунний процес розпочинається у випадках, коли природні сили захисту організму (антитіла, лімфоцити) замість того, щоб бороти-

ся із чужорідними шкідливими агентами і факторами, розпочинають уражувати цілком здорові власні тканини. Встановлено, що генетичні механізми та стан навколишнього середовища відіграють суттєву роль в ініціації аутоімунного процесу [6, 10, 22, 42, 44]. КАФС може розвиватися у пацієнтів як з первинним, так і вторинним АФС, а також у цілком здорових, уражувати людей різного віку, частіше молодих осіб. Жінки хворіють частіше (69%), ніж чоловіки [9, 35, 36].

До етіологічних факторів розвитку КАФС належать інфекції, травми, хірургічні втручання, призупинення антикоагулянтної терапії, якщо така попередньо проводилася, вагітність, пухлини, вакцинація, а також дефіцит системи антикоагулянтної регуляції, зокрема численні форми мутацій у регуляторних генах комплексу [27, 28, 36, 40, 46]. Отже, тригерні фактори КАФС ініціюють бурхливий процес утворення внутрішньосудинних згустків — «тромботичний шторм» [21], що найбільш виразно визначає клінічну картину цієї патології.

Провідні класи АФЛ при АФС — це антитіла до від'ємно заряджених або нейтральних фосфоліпідів і фосфоліпідотропних білків крові (β_2 -глікопротеїн I та протромбін). Дія цих антитіл також спрямована проти кардіоліпіну, фосфохоліну та фосфатдилсерину. Так, антитіла до кардіоліпіну являють собою імунологічно гетерогенну групу антитіл до різних класів імуноглобулінів: A (IgA), M (IgM), G (IgG) [3, 5, 6, 34].

У хворих на АФС на ґрунті СЧВ виявляють вовчачковий антикоагулянт, який у парадоксальний спосіб підвищує частоту розвитку тромбозів. АФЛ взаємодіють із фосфоліпідами мембран клітин ендотелію судин, а також тромбоцитів, нейтрофілів, дисрегулюють гомеостаз, стимулюють гіперкоагуляцію. Встановлено, що у складному патогенезі гіперкоагуляційного синдрому при КАФС задіяні численні фактори [6, 33, 34, 47]: активація клітинних сигнальних шляхів, транскрипція кланного фактора та молекул адгезії, активація комплексу, зниження продукції оксиду азоту, інактивація фібринолізу АФЛ, вивільнення системи neutrophil extracellular traps (NETs). Множинне і генералізоване тромботворення провокує розвиток критичного стану.

Тяжкість перебігу КАФС визначається також ступенем прогресуючої активації утворення тромбіну і пригніченням фібринолізу під впливом зниження дії окремих факторів крові (C і S, AT III), розвитком масивної тканинної деструкції і викидом прозапальних цитокінів, прогресуванням симптоматики синдрому системної запальної відповіді (SIRS) та синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) [33, 34, 47].

КАФС у своїх клінічних проявах дуже нагадує декомпенсований ДВЗ-синдром [23, 26], насамперед стазом у мікроциркуляторному руслі та мікротромбозами, змінами згортальних властивостей крові. Це пояснюють подібністю патогенетичних механізмів зазначених хвороб, оскільки при обох станах збільшується вираженість ендотеліальної дисфункції, підвищується викид прозапальних цитокінів та активується гемокоагуляція.

КАФС відмічають у близько 1% пацієнтів з АФС, причому більшість (понад 90%) випадків виникає при первинному АФС, значно рідше — при вторинному (при таких аутоімунних захворюваннях, як СЧВ, синдром Шегрена, системна склеродермія, ревматоїдний артрит, неспецифічний виразковий коліт). Для КАФС характерними є гострий початок та збільшення вираженості тромбозу впродовж декількох днів одночасно в багатьох судинних руслах, частіше в дрібних та середніх артеріях, інколи також у глибоких венах, що провокує тяжку поліорганну недостатність та високу смертність. Цей системний тромбозопальний стан стає фатальним, катастрофічним, тому рівень смертності дуже високий і сягає 48%, особливо у хворих із СЧВ, а також із ураженнями серця, легень, нирок, селезінки [3, 13, 18, 33, 34]. Масивний тромбоз може розвинути впродовж кількох годин, днів і тижнів. Клінічна картина КАФС може бути досить варіабельною і мати різну симптоматику в кожному конкретному випадку залежно від того, судини яких органів переважно були уражені тромбозом. Найчастіше уражуються судини нирок, шлунка, легень, центральної нервової системи, серця, шкіри [9, 25, 35, 41, 44, 50]. На шкірі пацієнта з КАФС можуть з'являтися плямисті червонуваті лінії на тлі блідих покривів (ліведо), крововиливи, виразкування шкіри, ішемія пальців та навіть гангренозні ділянки [5, 9, 12, 37, 40, 41].

Інсульты (церебральні інфаркти) є найбільш загрозливим ускладненням КАФС. Ураження ЦНС, залежно від об'єму та локалізації процесу, викликають певну неврологічну симптоматику, різні прояви енцефалопатії. Часом при інсульті може збільшуватися зона ураження, що виражається у збільшенні вираженості у хворого неврологічних ознак патології. Найбільш характерними проявами [9, 17, 29, 41, 50] стають ураження периферичної нервової системи (множинна периферична нейропатія).

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 [9, 29].

Ураження нирок [25, 35, 39, 47] супроводжуються 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. Тромботична мікроангіопатія 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.

Ураження легень [9, 17] при КАФС проявляється генералізованими пошкодженнями паренхіми, інколи у поєднанні з інтраальвеолярним набряком та альвеолярною геморагією, емболією або тромбозом гілок легеневої артерії, гострим респіраторним дистрес-синдромом та легеневою кровотечею.

У частини хворих на КАФС відмічають ураження кісткового мозку: майже у 70% випадків розвива-

ється тромбоцитопенія (менше ніж 100 000/мкл), у 25% — гемолітична анемія [15, 16, 23, 33].

Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у таких хворих [9, 11, 17] можуть проявлятися гострим болем та спазмами в черевній порожнині, здуттям живота та м'язовим напруженням. В інших випадках клінічна симптоматика дуже нагадує ураження стравоходу, печінки, кишечника, селезінки, тому інколи доводиться проводити діагностичну лапаротомію.

При КАФС виявлено випадок крововиливів у надниркові залози [30]. У чоловіків синдром може також проявлятися інфарктом яєчка та інтенсивним болем і запальними реакціями в калитці і передміхуровій залозі, у жінок — в яєчниках.

У цілому [5, 8, 13] дані клінічних спостережень засвідчують, що при КАФС симптоматика ураження нирок відмічається в 78%, легень — в 66%, ЦНС — в 56%, ураження шкіри — в 50%, ШКТ — в 38%, печінки — в 38%, сечовидільної системи — в 6%.

Велику увагу приділяють КАФС в акушерській практиці [6, 7, 26, 43]. Плацента уражується в різних ступенях тяжкості із явищами ендотеліальної дисфункції, ішемії та плацентарних мікротромбозів, що загрожує різноманітними ускладненнями та прееклампсією. КАФС слід запідозрювати у молодих жінок із важкими системними ураженнями, тромбоцитопенією або панцитопенією, гемолітичною анемією (часто з позитивною пробою Кумбса). У мазках периферичної крові виявляють фрагменти еритроцитів — шистоцити (характерні для ангіопатичного гемолізу), виражену гіперкоагуляцію.

КАФС слід відрізнити від інших системних тромботичних розладів, таких як тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітикоуремічні синдроми й індукована гепарином тромбоцитопенія [34, 47, 49].

У процесі аналізу перебігу КАФС встановлено [9, 18, 47], що найвища смертність (за різними даними, 30–50%) реєструвалася у пацієнтів із СЧВ, легеневою та нирковою недостатністю, віком старше 36 років та високим титром АФЛ. Гострий початок КАФС має порівняно кращий прогноз, ніж повільно прогресуючий. У подальшому наслідками перенесеного синдрому інколи були гемолітична анемія та тромбози. Рецидиви КАФС виникали рідко. Прогноз у кожному конкретному випадку суттєво залежить від ранньої діагностики та вчасно розпочатої терапії [9].

Стандартизація критеріїв діагностики КАФС є дуже важливою для можливого раннього початку лікування, що покращує прогноз. Уважне спостереження за станом хворого і виявлення у нього типових для синдрому клінічних симптомів (множинний внутрішньосудинний тромбоз із ураженням хоча б трьох різних органів та систем упродовж 1 тиж), а також виявлення АФЛ дозволяють впевнено діагностувати КАФС. Для більш точної діагностики доцільно провести аналізи на антикардіоліпінові антитіла, антитіла до β_2 -глікопротеїну ($\alpha\beta_2$ GPI), вочасний антикоагулянт. Ці тести слід провести одночасно і бажано повторити через 12 тиж. Однак у деяких клінічних випадках проведення додаткового тестування не є обов'язковим, бо при низьких титрах антитіла з часом повністю зникають. Напри-

клад, тільки впродовж короткого часу (транзиторно) АФЛ можуть виявлятися у хворого за наявності інфекції або під час застосування певних ліків. Іноді при АФС перші тести на АФЛ є негативними. Якщо ж діагноз АФС лабораторно не підтверджується (але у пацієнта наявні клінічні критерії АФС) для висновку щодо КАФС рекомендується провести пошук АФЛ упродовж хоча б 6 тиж.

Наявність у хворого судинної оклюзії підтверджується додатковими засобами діагностики — комп'ютерною томографією (КТ) (ангіо-КТ), дуплекс ультразвуковим дослідженням (УЗД) артеріальних та венозних судин, магнітно-резонансною томографією (МРТ) (ангіо-МРТ) та артеріографічним обстеженням [5, 6, 19, 24, 35, 49]. Клінічні прояви судинних оклюзій можуть бути підтверджені відповідними морфологічними дослідженнями.

Критерії діагностики КАФС [34, 36, 44, 49]:

а) верифікованого діагнозу:

- наявність оклюзії судин або внутрішньоорганного судинного ураження не менше ніж 3 внутрішніх органів, тканин та систем організму, одночасно чи швидше, ніж за тиждень, як сталася подія;
- морфологічно підтверджена оклюзія судин малого діаметра хоча б в одному органі чи тканині;
- постійна наявність АФЛ / люпус-антикоагулянту упродовж як мінімум 6 тиж;

б) ймовірного діагнозу:

- ураження хоча б 2 органів та систем, якщо ураження виникли упродовж менш ніж 1 тиж, а третє — не раніше ніж за 4 тиж до цього;
- відсутність лабораторного підтвердження патології як мінімум за 6 тиж до передчасної смерті хворого.

Принципи терапії КАФС. Рекомендації щодо лікування КАФС все ще залишаються нечітко сформульованими, ефективність деяких препаратів досліджується [8, 13, 16, 20, 22, 39]. Враховуючи особливості патогенезу, вагома частина лікування спрямовується на зниження утворення та циркуляції в крові хворого медіаторів системної запальної відповіді та тканинних деструкцій (АФЛ, антиендотеліальних антитіл, цитокінів, продуктів активації комплементу). У лікувальний комплекс доцільно включати антикоагулянти, кортикостероїди, внутрішньовенне введення імуноглобуліну та замісну терапію свіжозамороженою плазмою крові.

Хворі на КАФС, враховуючи особливості його клінічного перебігу, потребують постійного спостереження та інтенсивного лікування: необхідно налагодити доступ в артеріальну та венозну кровоносні системи, кероване дихання, безперервний контроль артеріального тиску, водного балансу, концентрації в плазмі крові електролітів [42, 49].

Необхідно невідкладно розпочати антикоагулянтну терапію, в якій перевагу надають низькомолекулярним гепаринам (такі антикоагулянти меншою мірою потребують дії специфічних кофакторів, а це знижує ризик розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії) [20, 23, 47]. Антикоагулянтну терапію рекомендовано розпочати із болюсного вве-

дення 5 тис. Од. гепарину, а в подальшому вводили хворому по 1,5 тис. Од. гепарину під постійним моніторингом стану згортальної системи крові. Якщо лікування супроводжується позитивним ефектом, можна в подальшому застосовувати варфарин (орієнтуючись на показники міжнародного нормалізованого відношення 3–4,5) або еноксапарин в орієнтовній дозі 1 мг/кг маси тіла на добу [13, 16, 47]. Питання щодо можливості застосування інших антикоагулянтів (тиклопідин, клопідогрель, дипіридамом, гірудин, аргатробан та ін.) є недостатньо опрацьованим і потребує подальшого вивчення.

Одночасно із антикоагулянтною призначається терапія глюкокортикоїдами. Пульсову терапію найкраще проводити метилпреднізолоном (через його потужну лікувальну дію та відносно слабші побічні ефекти) у дозах 15 мг/кг на добу із наступним зниженням дози до підтримувальної (1–2 мг/кг маси тіла на добу).

Якщо така терапія не дає очікуваного ефекту, варто додати до лікування гамма-глобулін 400 мг/кг маси тіла на добу упродовж 5 днів (близько 25–30 г на добу); рекомендована швидкість інфузійного введення 0,5 мл/кг/год. Такий курс можна повторити через 1 міс, якщо стан пацієнта покращується.

Можливе також призначення цитостатика циклофосфаміду в дозі 0,5–1,0 г/м² (площа шкіри), завжди в комбінації із зазначеною терапією гамма-глобуліном. Вказується про доцільність використання при КАФС плазмаферезу [31], терапевтичний ефект якого пов'язаний зі зниженням рівня АФЛ, прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин (TNF), інтерлейкін (IL)-1, IL-6), компонентів комплементу та інших медіаторів запалення, гальмуванням SIRS, гіперкоагуляції та пошкодження тканин (3–5 сеансів зі швидкістю 100–150 мл/хв [8, 9]). Повторні сеанси плазмаферезу рекомендовані у тяжких клінічних випадках із недостатньою ефективністю стандартних лікувальних заходів.

Замісна терапія свіжозамороженою плазмою крові поповнює рівень природних антикоагулянтів (АТ 111 та протеїну С) і насамперед необхідна при явних ознаках ДВЗ-синдрому та мікроангіопатичної гемолітичної анемії, які нерідко супроводжують КАФС [45]. Комбіноване використання терапії свіжозамороженою плазмою крові та плазмаферезу покращує ефект лікування [31].

Існує досвід успішного застосування екулізумабу та ритуксимабу у пацієнтів із тяжкими клінічними формами АФС [14, 16, 38, 49]. Екулізумаб — гуманізоване моноклональне антитіло, яке запобігає розщепленню комплементу С5, схвалено для лікування атипичного гемолітико-уремічного синдрому, пароксизмальної нічної гематурії. Дослідження [14, 24, 38, 45] свідчать про ефективність екулізумабу в лікуванні рефрактерного АФС і КАФС. Пілотне дослідження також продемонструвало ефективність терапії ритуксимабом [16, 48]. Подальше і детальніше клінічне вивчення необхідно провести щодо ефективності даратумумабу, а також деяких дієтичних добавок (коензим Q10, імбир і вітамін D), які продемонстрували обнадійливі результати в попередніх дослідженнях [32].

Таким чином, ключовими напрямками в лікуванні КАФС є препарати, які впливають на 2 провідні патогенетичні механізми клінічних проявів синдрому — прокоагулянтний та прозапальний.

Актуальним питанням залишається проблема діагностики КАФС, для якої важливе лабораторне виявлення АФЛ. Тому цей тест обов'язково необхідно призначати усім вагітним із гестозами, звичним невиношуванням, початковими проявами гнійно-септичних захворювань. У всіх вагітних із АФС та спадковою тромбофілією доцільно проводити ранню патогенетичну антитромботичну і протизапальну терапію із застосуванням низькомолекулярних гепаринів як у період вагітності, так і упродовж як мінімум 6 тиж після пологів. Це забезпечить кращий прогноз щодо виношування плода, здоров'я вагітної та попередить розвиток КАФС.

КАФС є складною проблемою сьогодення, зважаючи на кількість та різноманітність проявів, які можуть бути ознаками або симптомами хвороби. Раннє та своєчасне встановлення правильного діагнозу може бути досягнуте за умови ретельно зібраного анамнезу, детального фізикального обстеження, а також застосування сучасних лабораторних та інструментальних методик відповідно до діагностичних критеріїв та рекомендацій щодо менеджменту таких пацієнтів. Хворі на КАФС, враховуючи специфіку хвороби, мають бути під наглядом спеціалістів різного профілю — ревматолога, гематолога, нефролога, пульмонолога, інфекціоніста, якщо необхідно — акушера. Для більш глибокого розуміння природи та механізмів КАФС необхідне подальше дослідження різноманітних факторів ризику (спадкових та набутих) його виникнення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Asherson R.A. (1992) The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 19: 508–512. PMID: 15935681.
2. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. et al. (2003) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, 12: 530–534. doi: 10.1191/0961203303lu394oa. PMID: 12892393.
3. Asherson R.A., Cervera R. (2004) The catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome): Review of an uncommon and fatal complication of the antiphospholipid syndrome. *Progress. Rheumatol.*, 5: 151–160.
4. Asherson R.A., Cervera R. (2008) Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes ('MAPS'): Semantic or antisemantic? *Autoimmun. Rev.*, 7: 164–167. doi.org/10.1016/j.outrev.2007.11.009.
5. Barbhaiya M., Zuily S., Naden R. et al. (2023) The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.*, 75: 1687–1702. PMID: 37640450. doi: 10.1136/ard-2023-224609.
6. Bitsadze V.O., Khizroeva D.K., Makatsariya et al. (2014) Antiphospholipid anti-bodies, their pathogenetic and diagnostic issues obstetric practice. *Obstet. Gynecol. Reprod.*, 8: 39–60.
7. Bitsadze V., Yakubova F., Khizroeva J. et al. (2024) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(1): 668–672. doi.org/10.3390/ijms25010668.
8. Carmi O., Beria M., Shoenfeld Y. et al. (2017) Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert. Rev. Hematol.*, 10(4): 365–374. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522.
9. Cervera R., Piette J., Font J. et al. (2002) Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of dis-

ease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum.*, 46: 1019–1027. doi.org/10.1002/art.10187.

10. **Chaturvedi S., Braunstein E.M., Yuan X. et al.** (2020) Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*, 135(4): 239–251. doi: 10.1182/blood.2019003863.

11. **Christiansen T.K., Nilsson A.C., Madsen G.I. et al.** (2022) Small intestine necrosis in catastrophic antiphospholipid syndrome: A rare and severe case. *Lupus*, 31: 754–758. doi.org/10.1177/09612033221093496.

12. **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. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.5221.

13. **Erkan D.** (2021) Expert Perspective: Management of Microvascular and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Arthritis Rheum.*, 73: 1780–1790. doi: 10.1002/art.41891.

14. **Frederick R., Zolio L., Romas E. et al.** (2024) Eculizumab therapy and complement regulation in a case of resistant catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMJ Case Reports*, 05 Mar; 17(3): e254449. doi.org/10.1136/bcr-2022-254449. PMID: 38442982.

15. **Gansner J.M.** (2018) The rheumatology/hematology interface: CAPS and MAS diagnosis and management. *Hematol. Am. Soc. Educ. Program*, (1): 313–317. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.313.

16. **Hasan H., Surjancev I., Arnason J.A. et al.** (2023). Corticosteroids, Plasmapheresis, Argatroban, Rituximab, and Sirolimus Provided Clinical Benefit for Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in a Patient with a History of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Case Rep. Rheumatol.*: 3226278. doi.org/10.1155/2023/3226278.

17. **Hyde R., Chung J., Faruqi I.** (2020) A 36-Year-Old Woman Presenting With Left Upper Quadrant Discomfort, Encephalopathy and Respiratory Failure. *Chest. Apr.*, 157(4): 127–130. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.038.

18. **Rodríguez-Pintó I., Espinosa G., Erkan D. et al.** (2018) The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic antiphospholipid syndrome patients, *Rheumatology (Oxford)*, Jul 1; 57(7): 1264–1270. PMID: 29660074. DOI: 10.1093/rheumatology/key082.

19. **Jacobs L., Wauters N., Lablad Y. et al.** (2024) Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies (Basel)*. Mar 12; 13(1): 21. doi: 10.3390/antib13010021.

20. **Kazzaz N.M., McCune W.J., Knight J.S.** (2016) Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 28: 218–27. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269. PMID: 26927441.

21. **Kitchens C.S., Erkan D., Brandão et al.** (2011) Thrombotic Storm Revisited: Preliminary Diagnostic Criteria Suggested by the Thrombotic Storm Study Group. *Am. J. Med.*, 124: 290–296.

22. **Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.** (2023) Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*: 380. doi: 10.1136/bmj-2021-069717.

23. **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. doi.org/10.1111/jth.14192.

24. **López-Benjume B., Rodríguez-Pintó I., Amigo M. et al.** (2022) Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the «CAPS Registry». *Autoimmun. Rev.*, 21: 103–110. doi.org/10.1016/j.ourev.2022.10305.

25. **Maillard N., Wyatt R.J., Julian B.A. et al.** (2015) Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 26(7): 1503–1512. doi: 10.1681/ASN.

26. **Makatsariya A.D., Khizroeva J., Bitsadze V.O.** (2018) Catastrophic antiphospholipid syndrome (Ronald Asherson syndrome) and obstetric pathology. *J. Perinat. Med.*, 46: 387–400. doi.org/10.1515/jpm-2017-0092.

27. **Martínez-Flores J.A., Serrano M., Serrano A.** (2019) Antiphospholipid immune complexes as thrombosis risk marker. *Oncotarget*, 10: 805–806. doi: 10.18632/oncotarget.26612. PMID: 30783510.

28. **Mendoza-Pinto C., García-Carrasco M., Cervera R.** (2018) Role of infectious diseases in the antiphospholipid syndrome (including its catastrophic variant). *Curr. Rheumatol. Rep.*, 20: 62–67. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x. PMID: 30123926.

29. **Mittal N., Abohelwa M., Rubayat-Rahman M. et al.** (2022) Cardiovascular complications of catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and review of literature. *European Heart Journal – Case Reports*, Volume 6, Issue 5, May, ytac199. doi.org/10.1093/ehjcr/ytac199.

30. **Oredegebe A.A., Robledo F.M.S., Hongalgi K. et al.** (2023) Bilateral adrenal hemorrhage: A rare presentation of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Am. J. Med. Sci.*, 365: 104–108. Patient-Centered Focused Review. doi.org/10.1016/j.amjms.2022.08.010.

31. **Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqil N. et al.** (2019) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J. Clin. Apher.*, 34: 171–354. doi.org/10.1002/jca.21705.

32. **Pleguezuelo D.E., Díaz-Simón R., Cabrera-Marante O. et al.** (2021) Case Report: Resetting the Humoral Immune Response by Targeting Plasma Cells with Daratumumab in Anti-Phospholipid Syndrome. *Front. Immunol.*, 12: 667515. doi.org/10.3389/fimmu.2021.667515.

33. **Rangel M.L., Alghamdi I., Contreras G. et al.** (2013). Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Lupus*, 22: 855–864. doi.org/10.1177/0961203313491024.

34. **Rodríguez-Pintó I., Espinosa G., Cervera R.** (2015). Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 17: 482. doi:10.1007/s11926-014-0482-z. PMID: 25604575.

35. **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. doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.010.

36. **Rodríguez-Pintó I., Espinosa G., Cervera R.** (2024) What we know and what we don't know about catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. Feb 6; 63(SI): i46–i53. doi: 10.1093/rheumatology/kead556.

37. **Roit Z., Weil J., Llovera I.** (2019) More Than Skin Deep: A Case of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J. Emerg. Med.*, 57(6): 880–882. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.08.030.

38. **Rovere-Querini P., Canti V., Erra R. et al.** (2018) Eculizumab in a pregnant patient with laboratory onset of catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine*, 97: e12584. doi.org/10.1097/MD.00000000000012584.

39. **Ruffatti A., De Silvestro G., Marson P. et al.** (2018) Catastrophic antiphospholipid syndrome: lessons from 14 cases successfully treated in a single center. A narrative report. *J. Autoimmun.*, 93: 124–130. doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.001.

40. **Sadick V., Lane S., Fischer E. et al.** (2018) Post-partum catastrophic antiphospholipid syndrome presenting with shock and digital ischaemia – A diagnostic and management challenge. *J. Intensive Care Soc.*, 19(4): 357–364. doi: 10.1177/1751143718762343.

41. **Sanchez J.M., Davila M., Amer R.** (2022) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Skin, Eye and Brain Involvement. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 30: 986–988. doi.org/10.1080/09273948.2020.1830122.

42. **Shiber S., Yair M.** (2013) Catastrophic antiphospholipid syndrome: A case series. *Isr. Med. Assoc. J.*, 15: 481–484. PMID: 24340837.

43. **Silver R.M.** (2018) Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Semin. Perinatol.*, 42: 26–32. doi.org/10.1053/j.semperi.2017.11.006.

44. **Sinisalchi C., Basaglia M., Riva M. et al.** (2024) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Immuno.*, 4(1): 1–13. doi.org/10.3390/immuno4010001.

45. **Skoczynska M., Crowther M.A., Chowaniec M. et al.** (2020) Thrombotic microangiopathy in the course of catastrophic antiphospholipid syndrome successfully treated with eculizumab: case report and systematic review of the literature. *Lupus*, 29(6): 631–639. doi: 10.1177/0961203320917460.

46. **Stammler R., Legendre P., Cacoub P. et al.** (2020) Catastrophic antiphospholipid syndrome following the introduction of rivaroxaban. *Lupus*, 29(7): 787–790. doi: 10.1177/0961203320914363.
47. **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. doi.org/10.1016/j.jtha.2023.02.007.
48. **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. doi.org/10.3390/medicina57090912.
49. **Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al.** (2019) EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78 (10): 1296–1304. doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213.
50. **Man Y.L., Sanna G.** (2022) Neuropsychiatric Manifestations of Antiphospholipid Syndrome—A Narrative Review. *Brain Sci.*, 12(1): 91. doi.org/10.3390/brainsci12010091.

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS, CLINICS, DIAGNOSIS, TREATMENT

**Yu.V. Delva, R.I. Yatsyshyn,
O.I. Drogoмерetska, H.M. Fedorovych**

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) is the most severe, rapidly progressive and aggressive clinical form of antiphospholipid syndrome (APS), which is accompanied by numerous thromboembolisms and is characterized by generalized visceral lesions, the development of multiple organ failure, and high mortality. **The purpose of the study:** using the materials of the publications, to summarize information about the origin, mechanisms of development, clinical manifestations, methods of diagnosis, prognosis,

recommendations for the treatment of CAFS. The results. APS is a systemic autoimmune disease, most often manifested by thrombosis or obstetric problems, observed in individuals with persistence of antiphospholipid antibodies (APL). CAFS develops infrequently, but is an extremely life-threatening pathology. Mortality in persons with CAFS reaches 50%. The cause of death in such patients are infections, multiple organ failure, strokes, heart attacks. For the treatment of patients with CAFS, a complex of drugs including anticoagulants, corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG), and plasmapheresis sessions are recommended. Biological agents, such as anti-TNF- α monoclonal antibodies (adalimumab, certolizumab), anti-CD38 monoclonal antibodies (daratumumab), BAFF/Blys inhibitors and BTK inhibitors (belimumab and zanubrutinib), have been proven to be therapeutically effective in CAFS. **Conclusions.** CAFS is characterized by the rapid onset of thrombosis in many blood vessels at once, which leads to multiple organ failure and a high risk of mortality. Such a complication is considered a systemic thrombosed state. CAFS should be distinguished from other systemic thrombotic disorders such as thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndromes, and heparin-induced thrombocytopenia. It is necessary to develop additional potential therapeutic strategies aimed at components of the innate immune system, in particular, the complement system, the possibilities of immunomodulatory therapy.

Key words: antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

Відомості про авторів:

Дельва Юрій Вікторович — кандидат медичних наук, доцент кафедри, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: delwayuriy52@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1668-2870

Яцишин Роман Іванович — доктор медичних наук, професор, ректор, Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: yatshyyn25@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609

Дрогомерецька Оксана Ігорівна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: drogomoksana@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9393-1434

Федорович Христина Миколаївна — завідувачка ревматологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Івано-Франківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», кандидатка медичних наук, Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: fkristina1610@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-8363-0558