



Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19

Ю. С. ПОЛУШИН, Е. Г. ГАВРИЛОВА, И. В. ШЛЫК, С. В. ЛАПИН, О. Ю. ТКАЧЕНКО

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Тромбофилия, так же как и множественная органная дисфункция, – характерное проявление новой коронавирусной инфекции, протекающей в тяжелой форме, которое очень напоминает клиническую картину катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС).

Цель: оценить, является ли КАФС обязательным проявлением тяжелых форм COVID-19.

Материал и методы: 45 пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и тяжелым течением вирусной пневмонии (более 3 баллов по шкале NEWS на момент поступления, КТ 3–4, индекс оксигенации ниже 100, потребность как минимум в высокопоточной кислородотерапии). Основаниями для оценки развития у них КАФС являлась клиника прогрессирующей органной дисфункции, несмотря на проводимую интенсивную терапию; подозрение на тромбоэмболию легочной артерии и прогрессирующий тромбоз вен нижней конечности или подключичной вены. Обязательное условие – отсутствие признаков присоединения бактериальной инфекции (прокальцитонин в крови менее 0,5 мкг/л).

Диагностику антифосфолипидного синдрома осуществляли на основании выявления в крови антител к β-2-гликопротеину 1 (а/т β-2-ГП1 IgGAM, а/т β-2-ГП1 IgM, а/т β-2-ГП1 IgG) и к кардиолипину (а/т КЛ IgM, а/т КЛ IgG) методом иммуноферментного анализа. Течение заболевания контролировали с помощью иных рутинно выполнявшихся клинических (t°, общий анализ крови и мочи) и биохимических исследований, отражавших выраженность системного воспалительного ответа (ферритин, ЦРБ, интерлейкин-6 и -18), состояние систем гемостаза, дыхания, кровообращения, печени и почек.

Результаты. Антифосфолипидные антитела (аАФЛ), умеренно превышающие референсные значения, выявлены у 9 (20%) пациентов из 45 обследованных в основном за счет изотипов IgA и IgM к β-2-гликопротеину 1 и изотипа IgM к кардиолипину. Оценка титра антител у 5 пациентов в динамике (через 7 сут) выявила их снижение, однако это не сказалось на исходе (4 из них умерли). У 36 больных обнаружены следы аАФЛ, не достигающие нижней границы нормы, несмотря на однотипность клинической картины и схожесть биохимических показателей, отражающих тяжесть органических нарушений. Отсутствие антител не предотвратило развитие тромботических осложнений (тромбозы крупных сосудов и тромбоэмболия легочной артерии у 5 больных).

Не обнаружено других, часто ассоциируемых с КАФС проявлений (тромбоцитопении, гемолитической анемии, снижения концентрации фибриногена в крови).

Вывод. Катастрофический антифосфолипидный синдром не является обязательным при тяжелом течении COVID-19, но это, однако, не исключает вероятности его развития в качестве одного из проявлений тромбофилии, имеющей место у таких пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, антифосфолипидный синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, антитела к кардиолипину, антитела к β-2-гликопротеину 1

Для цитирования: Полушин Ю. С., Гаврилова Е. Г., Шлык И. В., Лапин С. В., Ткаченко О. Ю. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 17-26. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26

Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome

YU. S. POLUSHIN, E. G. GAVRILOVA, I. V. SHLYK, S. V. LAPIN, O.YU. TKACHENKO

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Thrombophilia, as well as multiple organ dysfunction, are typical manifestations of the severe new coronavirus infection that closely resemble the clinical signs of catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS).

The objective: to assess whether catastrophic antiphospholipid syndrome is an essential manifestation of severe forms of COVID-19.

Subjects and methods. 45 patients diagnosed with the new coronavirus infection (SARS-CoV-2) and a severe course of viral pneumonia (more than 3 points on the NEWS score by the admission, CT 3-4, oxygenation index below 100, the need for at least high-flow oxygen therapy). They were assessed for the development of CAPS due to signs of progressing organ dysfunction despite the ongoing intensive therapy, suspected pulmonary embolism and progressing venous thrombosis of a lower extremity or subclavian vein. It was an essential provision that they should have no signs of bacterial infection (blood procalcitonin should be below 0.5 µg/l).

The antiphospholipid syndrome was diagnosed based on the detection of antibodies to β-2-glycoprotein in the blood (A/t β-2-GP1 IgGAM, A/t β-2-GP1 IgM, A/t β-2-GP1 IgG) and to cardiolipin (A/t CL IgM, A/t CL IgG) by ELISA tests. The course of the disease was monitored using other routine clinical (temperature, complete blood and urine counts) tests and blood panel tests reflecting the severity of the systemic inflammatory response (ferritin, CRP, interleukins 6 and 18), and the state of the hemostatic, respiratory, circulatory, liver and kidney systems.

Results. Antiphospholipid antibodies (aAPL) moderately exceeding the reference values were detected in 9 out of 45 patients (20%), mainly due to IgA and IgM isotypes to β-2-glycoprotein and IgM isotype to cardiolipin. The assessment of the antibody titer in 5 patients over time (after 7 days) revealed a decrease, but it did not affect the outcome (four of them died). In 36 patients, some traces of aAPL were found that did not reach the lower limit of the norm, despite the uniformity of the clinical signs and similarity of biochemical parameters reflecting the severity of organ disorders. The absence of antibodies did not prevent the development of thrombotic complications (thrombosis of large vessels and pulmonary embolism in 5 patients).

There were no other manifestations often associated with CAPS (thrombocytopenia, hemolytic anemia, decreased fibrinogen concentration in the blood).

Conclusion. Catastrophic antiphospholipid syndrome is not inevitable in severe COVID-19 cases, however, it can develop as one of the manifestations of thrombophilia that occurs in such patients.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cardiolipin antibodies, β-2glycoprotein 1 antibodies

For citations: Polushin Yu.S., GavriloVA E.G., Shlyk I.V., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 17-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26

Для корреспонденции:Гаврилова Елена Геннадьевна
E-mail: egavrilova70@mail.ru**Correspondence:**Elena G. Gavrilova
Email: egavrilova70@mail.ru

Пандемия SARS-CoV-2 уже больше года терроризирует весь мир, но надо признать, что серьезных успехов в лечении больных с тяжелыми формами COVID-19 до сих пор не достигнуто. Отсюда любые публикации, будь то обобщающие исследования, обзоры и даже отдельные наблюдения, описывающие подходы к интенсивной терапии в разных учреждениях и коллективах, вызывают очень большой интерес. Стремление понять суть заболевания и проследить механизмы развития осложнений вполне объяснимы, поскольку подобрать ключ к болезни и получить в руки инструмент, способный кардинально повлиять на исход заболевания, пока еще не удалось. Вместе с тем определенные представления о патогенезе развития критического состояния при этом заболевании все же формируются; становятся понятными ключевые звенья патогенетической цепи дыхательной недостаточности и в целом множественной органной дисфункции. В частности, на сегодня известно, что преимущественное повреждение легких у пациентов с COVID-19 может одновременно сопровождаться нарушением функции мозга, печени, почек, желудочно-кишечного тракта вследствие выраженной ишемии, обусловленной коагуляционными нарушениями [4].

Состояние гиперкоагуляции, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, проявляющееся тромбозами и тромбоземболиями, описывается во многих работах. Выраженная коагулопатия – нередко основная причина органной недостаточности и летального исхода, и этот постулат сегодня не встречает особых возражений. Другое дело, что патогенетический механизм тромбообразования трактуется неоднозначно. Например, в литературе можно встретить обзоры, связывающие его с развитием тромботической микроангиопатии [13] или катастрофического антифосфолипидного синдрома (кАФС) [11].

Решением Министерства здравоохранения РФ часть клиники нашего Университета в течение 2020 г. дважды перепрофилировалась в инфекционный центр по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (350 коек с 28.04 по 13.07.2020 г. и 250 коек с 01.11.2020 г. по настоящее время). Как и многие другие коллективы, мы тоже в полной мере испытали чувство огорчения от неэффективности рекомендуемых официальными документами мер профилактики тромбообразования, а также от отсутствия значимого эффекта от проводимой тромболитической терапии при клинике явной тромбоземболии или нарастающего тромбоза. Поиск вариантов повышения эффективности проводимой интенсивной терапии подвиг нас на собственную оценку вероятности развития при COVID-19 катастрофического антифосфолипидного синдрома, учитывая схожесть его клинических проявлений и клиники крайне тяжелых форм коронавирусной инфекции. Кроме того, мы принимали во внима-

ние то, что при кАФС одним из методов лечения является плазмообмен, эффективность которого при COVID-19 отмечают некоторые специалисты (М. А. Петрушин, Тверь. *Плазмообмен и ЭКМО как компоненты интенсивной терапии при полиорганной дисфункции у пациентов с COVID-19. Доклад. Онлайн-конференция «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов»*, 20 21 октября 2020).

Цель: оценить, является ли кАФС обязательным проявлением тяжелых форм COVID-19.

Материал и методы

Обследовано 45 пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и тяжелым течением вирусной пневмонии (более 3 баллов по шкале NEWS), поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии Центра по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 1 ноября по 25 декабря 2020 г.

Все пациенты поступали в реанимацию с признаками цитокинового шторма, с обширным вирусным поражением легких (КТ 3–4); выраженными нарушениями газообмена (индекс оксигенации ниже 100), обусловливавшими необходимость использования высокопоточной кислородотерапии.

Основаниями для оценки развития у них кАФС являлись: клиника прогрессирующей органной дисфункции (прежде всего дыхательной недостаточности), несмотря на проводимую терапию, согласно временным методическим указаниям МЗ РФ; клиника тромбоземболии легочной артерии, подтвержденная при компьютерной томографии с ангиографией либо ультразвуковым и электрокардиографическим методами исследования; прогрессирующего тромбоза вен нижней конечности или подключичной вены (дуплексное сканирование). Обязательным условием являлось отсутствие у пациента признаков присоединения бактериальной инфекции (уровень прокальцитонина в крови менее 0,5 мкг/л).

Регистрируемые параметры: пол, возраст, исход заболевания, показатели D-димера, ферритина, С-реактивного белка, тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-18 (IL-18), фактора роста эндотелия (VEGF, vascular endothelial growth factor). Течение заболевания контролировали также с помощью иных рутинно выполнявшихся исследований, включавших клинические (t°, общий анализ крови и мочи) и биохимические показатели, отражавшие состояние систем гемостаза, дыхания, кровообращения, печени и почек.

Диагностику антифосфолипидного синдрома осуществляли на основании выявления в крови антифосфолипидных антител к β -2-гликопротеину 1 (β -2-ГП1 IgGAM, β -2-ГП1 IgM, β -2-ГП1 IgG) и к кардиолипину (КЛ IgM, КЛ IgG), определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА). Используются ИФА-тест-системы Anti-beta-2-Glycoprotein screen, Anti-Cardiolipin IgG (Euroimmun, Германия) и ИФА-тест-системы Anti-beta-2-Glycoprotein IgG, Anti-beta-2-Glycoprotein IgM (Orgentec Diagnostica, Германия). Полученные результаты измерений в оптических единицах с помощью фотометра для микропланшетов ELx808 (BioTek Instruments Inc., США) преобразованы в условные единицы на миллилитр (УЕ/мл).

Референсные значения и трактовка результата исследования: β -2-ГП1 Ig GAM тест отрицательный при < 20 RU/ml, β -2-ГП1 IgM тест отрицательный при < 5 U/ml, 5–8 U/ml – пограничные значения, > 8 U/ml – антитела обнаружены; β -2-ГП1 IgG тест отрицательный при < 5 U/ml, 5–8 U/ml – пограничные значения, > 8 U/ml – антитела обнаружены; КЛ IgM отрицательный при < 12 U/ml, 12–40 U/ml – низкая концентрация, > 40 – высокая концентрация антител; КЛ IgG < 12 – тест отрицательный, 12–40 U/ml – низкая концентрация, > 40 U/ml – высокая концентрация антител.

У 40 пациентов забор крови на данное исследование осуществили однократно, в 5 случаях (учитывая превышение уровня антифосфолипидных антител

по сравнению с нормой) выполняли его повторно через 7 сут.

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентилей. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, а также при неравных дисперсиях проводили с применением критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость для признаков, имевших различия между группами, определяли по уровню $p < 0,05$.

Результаты

Данные биохимических исследований на момент включения пациентов в исследование представлены в табл. 1. Они в целом соответствовали клинической картине и подтверждали обоснованность тревоги за исход заболевания абсолютно у всех больных независимо от возраста. Однако при получении результатов исследований на наличие антител в крови к β -2-ГП1 и кардиолипину 1 (это не всегда удавалось в день забора крови) подозрение на развитие КАФС подтверждено всего в 9 случаях из 45. У остальных больных антитела также выявлялись, но их уровень был ниже значений, позволявших считать тест положительным. При этом сопоставление по изучаемым параметрам пациентов, у которых количество

Таблица 1. Значения исследуемых показателей на момент включения пациентов в исследование

Table 1. The values of assessed parameters by the inclusion of patients in the study

| Показатель | Вся группа | Антитела к кардиолипину и β -2-ГП1 выше референсных значений | Антитела к кардиолипину и β -2-ГП1 ниже референсных значений |
|------------------------------|-------------------------|--|--|
| | $n = 45$ | $n = 9$ | $n = 36$ |
| Возраст, лет | 57,5 (38–92) | 55 (38–72) | 61 (44–92) |
| Мужчины, n (%) | 31 (75) | 5 (62,5) | 26 (78) |
| СРБ, мг/л | 155 (105,5–206,5) | 128 (158,0–226,0) | 163 (107,0–197,0) |
| Ферритин, мкг/л | 1 150,7 (585,5–1 566,3) | 1 028 (513,5–1 548,0) | 1 176,2 (590,0–1 557,0) |
| Интерлейкин-6, пк/мл | 161,6 (126–498) | 78,1 (37–250) | 186,4 (101–505) |
| Интерлейкин-18, пг/мл | 726,5 (493–783) | 874,5 (636–776) | 682,7 (487–761) |
| D-димер, мкг/л | 1 712 (520–1 117) | 1 765 (636–988) | 1 701 (515–1 178) |
| АЧТВ, с | 33 (30,3–40,5) | 29 (31,0–49,0) | 34 (30,5–40,0) |
| Фибриноген, г/л | 7,14 (4,3–9,4) | 7,00 (6,8–7,8) | 7,29 (5,7–7,4) |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 197,6 (141–232) | 177,3 (163–203) | 203,2 (140–240) |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 7,28 (4,3–11,2) | 6,74 (6,3–12,1) | 8,06 (4,4–10,9) |
| Гемоглобин, г/л | 144 (133–151) | 140 (134–146) | 133 (144–152) |
| Билирубин непрямой, мкмоль/л | 8,4 (6,6–11,4) | 7,5 (5,6–11,1) | 8,6 (7,5–11,4) |
| Терапия: | | | |
| - гормоны, n | 38 | 8 | 30 |
| - ингибиторы ИЛ-6, n | 15 | 3 | 12 |
| - ингибиторы янус-киназ | 4 | 1 | 3 |
| - сорбция цитокинов, n | 16 | 4 | 12 |
| - антиковидная плазма, n | 20 | 5 | 15 |

антител превышало и не превышало референсные значения, особых отличий не выявило. Собственно, это было неудивительно, так как ключевым посылом к исследованию на наличие антифосфолипидных антител являлось тяжелое состояние всех пациентов и стремление найти причину отсутствия эффекта от лечения. Некоторое различие в уровне IL-6 объяснялось неоднотипностью антицитокиновой терапии (в том числе разными сроками, проходившими от ее начала до включения больного в исследование).

Результаты исследования на наличие антифосфолипидных антител представлены в табл. 2, из которой видно, что в целом концентрация выявленных антител находилась в среднем диапазоне, а тромботические осложнения (тромбозы крупных сосудов, тромбоэмболия легочной артерии) встречались в том числе у больных с отрицательными тестами, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами в лечебной дозе. Обратила на себя внимание высокая активность фактора роста эндотелия сосудов у пациентов без антител к кардиолипину и β -2-ГП1, а также то обстоятельство, что из 9 пациентов с признаками КАФС умерло 6 (67%) человек. В связи с этим было интересно сопоставить «портрет» больных по регистрируемым показателям в категориях «выжившие/умершие».

Результаты этого сопоставления (табл. 3) не дали оснований связывать неблагоприятное течение заболевания с антифосфолипидным синдромом, хотя по некоторым показателям (уровень С-реактивного белка, интерлейкинов, D-димера, например) можно было бы говорить не только о более выраженных проявлениях цитокинового шторма, но и значимо более высоком уровне антител к кардиолипину в группе пациентов, которые в конечном итоге умер-

ли, а также о большей активации фактора роста эпителия у тех, кто выжил.

У 5 пациентов из 9, у которых выявлены антифосфолипидные антитела, их уровень повторно оценен через 7 сут. В остальных случаях это сделать не удалось в связи с наступлением летального исхода в более ранние сроки. В табл. 4 представлены данные, которые свидетельствуют об отсутствии одновременного повышения уровня в крови сразу всех антифосфолипидных антител. Кроме того, далеко не у всех пациентов концентрацию антител можно было считать высокой, причем повторное исследование через 7 сут практически во всех случаях демонстрировало отчетливое ее снижение. К сожалению, это обстоятельство не имело большого клинического значения (4 из 5 больных умерли). В качестве примера приведем следующее наблюдение.

Б-й Д, 38 лет, врач. Заболел 20.11.2020 г., заболевание манифестировало потерей обоняния, лихорадкой до 38°C , кашлем, одышкой при физической нагрузке; лечился дома (дексаметазон, цефтриаксон). На 4-е сут от момента появления первых клинических симптомов по данным МСКТ грудной клетки диагностирована вирусная пневмония (36% вовлечения легочной паренхимы), по поводу чего госпитализирован в районную больницу, откуда на 8-е сут заболевания переведен в Центр по лечению новой коронавирусной инфекции ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. В связи с тяжестью состояния (дыхательная недостаточность II ст., частота дыхательных движений (ЧДД) – 30/мин, SpO_2 – 75% при дыхании атмосферным воздухом, а на фоне кислородотерапии SpO_2 – 88%, PaO_2 – 49 мм рт. ст., по данным МСКТ ухудшение – поражение легочной паренхимы до 70%) сразу госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Учитывая высокий уровень биомаркеров

Таблица 2. Уровень антифосфолипидных антител в крови обследованных пациентов

Table 2. The level of antiphospholipid antibodies in the blood of the examined patients

| Показатель | Антитела к кардиолипину и β -2-ГП1 выше референсных значений | Антитела к кардиолипину и β -2-ГП1 ниже референсных значений | Референсные значения |
|--|--|--|--|
| | <i>n</i> = 9 | <i>n</i> = 36 | |
| β -2-ГП1 IgGAM, U/ml | 34,9 (23,50–46,75) | 7,4 (4,89–9,26) | < 20 U/ml – тест отрицательный |
| β -2-ГП1 IgM, U/ml | 10,47 (2,81–15,24) | 2,89 (1,21–4,08) | < 5 U/ml – тест отрицательный, 5–8 U/ml – пограничные значения, > 8 U/ml – антитела есть |
| β -2-ГП1 IgG, U/ml | 3,8 (1,54–4,93) | 2,6 (1,16–3,65) | < 5 U/ml – тест отрицательный |
| КЛ IgM, U/ml | 18,84 (4,50–20,28) | 3,4 (2,00–4,12) | < 12 – тест отрицательный, 12–40 – низкая концентрация |
| КЛ IgG, U/ml | 5,4 (2,58–5,26) | 2,4 (1,14–3,30) | < 12 – тест отрицательный |
| VEGF, пг/мл | 486,7 (464–847) | 1 516 (456,5–1 076,0) | 255,6–407,0 |
| Максимальные значения D-димера в процессе лечения, мкг/л | 11 682 (2 067,50–17 084,25) | 8 766,4 (736,0–14 669,7) | |
| Тромботические осложнения, <i>n</i> | 3 | 5 | |
| Кровотечения, <i>n</i> | 2 | 1 | |
| Летальность <i>n</i> (%) | 6 (66,7) | 15 (41,6) | |

Таблица 3. Сопоставление показателей, зафиксированных на момент включения пациентов в исследование, с учетом исхода

Table 3. Comparison of parameters documented by the inclusion of patients in the study with consideration of the outcome

| Показатель | Умершие, n = 21 | Выжившие, n = 24 | p |
|--|---------------------------|-------------------------|--------|
| Возраст | 69,1 (38–88) | 49,6 (36–82) | |
| Мужчины, n (%) | 15 (71,4) | 18 (75) | |
| СРБ, мг/л | 169,9 (108–243) | 120,9 (124,25–178,75) | 0,115 |
| Ферритин, мкг/л | 1 053,1 (606,5–1 703,5) | 1 099,6 (518,5–1 542,5) | 0,656 |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 705,9 (250–799) | 125,5 (159,25–427,75) | 0,481 |
| Интерлейкин-18, пг/мл | 1 032,4 (638,25–1 113,25) | 691,8 (403,50–646,25) | 0,009 |
| D-димер, мкг/л | 2 102 (599,75–5 643,0) | 1108 (877,75–1 209,50) | 0,086 |
| Фибриноген, г/л | 7,33 (6,59–8,50) | 6,89 (4,35–7,50) | 0,611 |
| АЧТВ, с | 34,2 (30,75–40,25) | 31,8 (30,62–33,75) | 0,566 |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л | 173,45 (124–203) | 222,3 (193–240) | 0,014 |
| Лейкоциты, ×10 ⁹ /л | 8,47 (4,32–8,23) | 7,7 (5,7–10,9) | 0,8 |
| Максимальные значения D-димера в процессе лечения, мкг/л | 16 601 (6 643–30 305) | 1183 (604,5–2 124,5) | 0,0001 |
| VEGF (фактор роста эндотелия), пг/мл | 374,4 (558–732) | 849,1 (439,5–1 033,0) | 0,03 |
| Наличие антител: | | | |
| β-2-ГП IgA, U/ml | 12,6 (4,17–16,75) | 12,7 (5,61–9,50) | 0,684 |
| β-2-ГП IgM, U/ml | 4,6 (1,14–7,47) | 2,9 (1,36–4,08) | 0,64 |
| β-2-ГП IgG, U/ml | 3,2 (1,31–4,51) | 2,5 (1,15–3,89) | 0,584 |
| КЛ IgM, U/ml | 10,5 (3,14–8,77) | 2,9 (1,19–3,56) | 0,001 |
| КЛ IgG, U/ml | 4,2 (2,25–4,87) | 1,9 (1,11–2,30) | 0,001 |

Таблица 4. Динамика концентрации антифосфолипидных антител

Table 4. Changes in antiphospholipid antibodies concentration

| Пациенты | Этап | Титр антифосфолипидных антител | | | | |
|--------------------|----------|--------------------------------|--------------|-------------|--------------|--------|
| | | β-2-ГП1 IgGAM | β-2-ГП1 IgM | β-2-ГП1 IgG | КЛ IgM | КЛ IgG |
| 1. Д. (38 лет)* | исходный | | 27,42 | 3,38 | 43,32 | 3,77 |
| | 7-е сут | | 3,56 | 4,12 | 3,46 | 3,41 |
| 2. М. (48 лет) | исходный | 55,82 | 12,79 | 2,05 | 12,03 | 2,03 |
| | 7-е сут | 9,14 | 2,81 | 0,73 | 1,97 | 3,36 |
| 3. М-ко (72 года)* | исходный | 16,75 | 7,29 | 4,28 | 12,19 | 5,11 |
| | 7-е сут | 11,07 | 2,14 | 4,19 | 4,5 | 4,45 |
| 4. М-ва (82 года)* | исходный | 31,42 | 9,45 | 3,31 | 20,28 | 3,61 |
| | 7-е сут | 22,32 | 8,21 | 3,98 | 14,4 | 7,69 |
| 5. В. (88 лет)* | исходный | 54,6 | 15,24 | 9,05 | 15,53 | 12,3 |
| | 7-е сут | 19,84 | 5,12 | 5,19 | 13,71 | 12,47 |

Примечание: * – летальный исход; жирным шрифтом выделены значения, превышающие референсные значения

воспаления (С-реактивный белок – 187 мг/л, ферритин – 1 158 мкг/л), отсутствие данных за бактериальную инфекцию (прокальцитонин – 0,07 мкг/л, лейкоциты – 6,9, лимфопения – 0,4 × 10⁹/л), начата интенсивная терапия, включавшая применение противовирусных препаратов (фавипиравир), моноклональных антител к рецептору IL-6 (тоцилизумаб 400 мг дважды), дексаметазона (20 мг/сут), антикоагулянтов, трансфузии антиковидной плазмы. Респираторная терапия – неинвазивная вентиляция легких с FiO₂ 80%, на фоне которой обеспечен приемлемый газообмен (SpO₂ – 92%). С целью коррекции синдрома цитокинового шторма в первые

же сутки пребывания в ОРИТ проведен первый сеанс продолжительной (24 ч) гемодиализации с селективной сорбцией цитокинов на сете «Oxigis» (повторен спустя 4 сут в связи с сохранением высоких значений острофазовых маркеров). Несмотря на лечение, состояние в течение первых 4 сут пребывания в ОРИТ оставалось крайне тяжелым. На 6-е сут все же наметился регресс дыхательной недостаточности, больной стал дышать самостоятельно на фоне высокопоточной кислородотерапии, сатурация при этом достигала 90%. Однако еще через 2 сут состояние вновь ухудшилось, что проявилось очередным эпизодом усугубления ды-

хательной недостаточности (стойкое снижение SpO_2 до 84% без увеличения ЧДД с эпизодами десатурации до 50% во время приема пищи). Возобновлена неинвазивная вентиляция легких. Явления прогрессии дыхательной недостаточности по времени совпали со значимым увеличением уровня D-димера (с 554 до 6 925 мкг/л). Оснований связывать ухудшение с присоединением бактериальной инфекции не было ни клинически, ни лабораторно (лейкоциты – $4,3 \times 10^9$ /л, прокальцитонин – 0,09 мкг/л). Исходя из накопленного опыта, возникло подозрение на усиление тромбообразования, хотя данных за явную тромбоэмболию легочной артерии не получено. Выполнено исследование на наличие антифосфолипидных антител. Результаты (табл. 4, б-й Д., № 1) позволили констатировать наличие антифосфолипидного синдрома, в связи с чем подключен плазмообмен (2 сеанса: на 14-е и 16-е сут пребывания в ОРИТ). При повторном исследовании – снижение уровня антител ниже референсных значений. Однако состояние так и не стабилизировалось, дыхательная недостаточность не разрешалась. На 17-е сут начата инвазивная искусственная вентиляция легких с FiO_2 100%, однако в артериальной крови сохранялась выраженная гипоксемия, появилась гиперкапния. В течение последующих 2 сут показатели газообмена приблизились к критическому уровню, подключена вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). На фоне проведения ЭКМО с постепенно нарастающими параметрами скорости кровотока с 3 500 до 4 500 мл/мин, потока кислорода до 10 л/мин, FiO_2 100% в течение 2 нед. показатели газообмена в легких не улучшались. При этом уровень провоспалительных маркеров снижался, были получены отрицательные результаты полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 не только со слизистых, но и из крови, отсутствовали признаки присоединения бактериальной инфекции. При контрольной компьютерной томографии легких отмечено практически тотальное уплотнение легочной ткани по типу консолидации в задних и нижних отделах и по типу матового стекла в передних отделах (протяженность изменений – 100% легочной ткани). Консилиумом принято решение о включении пациента в лист ожидания на трансплантацию легких. Однако через 14 сут поиск подходящего донора прекращен в связи с присоединением бактериальной инфекции и развитием сепсиса. Больной скончался от септического шока на 37-е сут от поступления в ОРИТ (45-е сут от начала заболевания). При патолого-анатомическом исследовании диагноз COVID-19 подтвержден, тромбоэмболии и тромбоза крупных сосудов не обнаружено. Легкие плотные, безвоздушные, масса легких повышена, цвет варьирует от вишнево-красного до серого, при гистологическом исследовании легких – разрастание соединительной ткани, плоскоклеточная трансформация альвеолоцитов, гиалиновые тромбы в просвете легочных сосудов.

Обсуждение

Антифосфолипидный синдром на сегодняшний день рассматривается как приобретенный синдром иммунообусловленной тромбофилии. Для него характерно поражение сразу нескольких систем антитромботической защиты. Помимо этого, антифосфолипидные антитела могут реализовывать свои патологические эффекты, минуя систему гемостаза, что определяет чрезвычайно пеструю клиническую симптоматику антифосфолипидного синдрома. «Синдром хамелеон»: так охарактеризовал его Александр Давидович Мнацакария в своей посвященной этому вопросу блестящей монографии «Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии» (2007) [2].

В современной классификации антифосфолипидного синдрома прежде всего выделяют первичную (развивается при отсутствии признаков различных заболеваний соединительной ткани) и вторичную формы (на фоне заболеваний соединительной ткани, различных аутоиммунных состояний, злокачественных опухолей, инфекционно и лекарственно обусловленную). Однако, кроме этого, предусматривают еще иные варианты развития АФС, среди которых особый акцент следует сделать на «катастрофическом АФС» как наиболее тяжелой форме антифосфолипидного синдрома, проявляющегося распространенными тромбозами в жизненно важных органах с развитием множественной органной дисфункции и характеризующегося весьма высокими показателями летальности (более 50%).

В упомянутой выше монографии А. Д. Мнацакария приведены критерии, сформулированные в 2002 г. на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия), на основании которых можно констатировать развитие кАФС. К ним отнесены: 1) «клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов», 2) «развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели», 3) «гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе», 4) «серологическое подтверждение наличия антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, и/или антитела к кардиолипину, и/или антитела к β -2-ГП1)». С современных позиций к ним можно добавить еще признаки синдрома системного воспалительного ответа. Наличие трех из четырех этих критериев позволяет диагностировать кАФС, поскольку в условиях прогрессирующего тромбоза результаты лабораторных исследований по выявлению антител могут быть отрицательными [2].

Факт развития у больных COVID-19 множественных тромбозов за короткий промежуток времени, в том числе в системе микрососудов, сегодня известен всем. Патолого-анатомические исследования тел умерших всегда подтверждают наличие если не явных тромбозов и тромбоэмболий, то микротромбов

в системе микроциркуляции различных органов [3]. Согласно патолого-анатомическим заключениям, так было и в нашем исследовании.

Факт обязательного развития у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции множественной органной дисфункции и коагулопатии также не подлежит оспариванию. Наличие их у включенных в анализируемую группу пациентов подтверждалось и клинически, и лабораторно (органные нарушения с учетом шкалы SOFA, коагуляционные тесты). Косвенным подтверждением этого считали повышение активности фактора роста эндотелия – сигнального белка, вырабатываемого клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза. Не исключаем, что данный факт является свидетельством стремления организма восстановить емкость циркуляторного ложа за счет роста новых сосудов в уже существующей, но страдающей сосудистой системе. Тот факт, что у выживших пациентов активность VEGF была выше, требует дополнительного осмысления.

Таким образом, принимая во внимание не только клинические данные, но и результаты исследования на содержание в крови антифосфолипидных антител, согласно критериальным признакам кАФС его развитие можно было констатировать в 9 (20%) случаях из 45. Это весьма важное суждение, поскольку имеются исследования, прямо рассматривающие тромбозы при COVID-19 в качестве формы проявления кАФС [14].

В монографии А. Д. Мнацакария есть ссылка на работу М. А. Growth et al. [9], согласно которой кАФС выявлялся у пациентов разных возрастов (от 7 до 94 лет), при этом в 55% случаев заболевание развивалось на фоне первичного АФС, у 30% – вторично при системной красной волчанке, у 3% – на фоне других заболеваний соединительной ткани. Большая часть пациентов, у которых обнаружили антитела (5 из 9, т. е. 62,5%), – мужчины в возрасте от 38 до 88 лет, большая часть женщин – лица старшей возрастной категории. Никто из них ранее на наличие антифосфолипидных антител не обследовался, но в анамнезе ни у кого не было необъяснимых тромбоэмболий или тромбозов, а также аутоиммунных (системной красной волчанки, ревматоидного артрита, склеродермии, васкулитов и др.) и специфических инфекционных (ВИЧ, малярия) заболеваний. Поэтому, с нашей точки зрения, были все основания связывать появление антифосфолипидных антител именно с вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

В ноябре 2020 г. на Ежегодной конференции американского общества ревматологов д-р Yu Zuo из Университета штата Мичиган заявил, что значительная часть пациентов с COVID-19 (до 52%) по одному показателю хотя бы временно положительны на потенциально патогенные антифосфолипидные аутоантитела [15]. В нашем исследовании, кроме однозначно повышенных значений антител, их следы (ниже границы референсного значения)

обнаружены у всех пациентов. В принципе, это нельзя считать проявлением патологии. Однако, учитывая определенные ограничения в организации такого исследования с методических позиций, данный факт интерпретировать сложно, поскольку непонятно, стоит ли рассматривать эти следы как однозначно отрицательный результат либо как проявление успешного подавления их образования проводимой антицитотоксической (гормональной, моноклональными антителами) и антикоагулянтной терапией.

Исходя из современных представлений о механизмах развития кАФС, оснований для его появления при COVID-19 предостаточно. R. Cervera, S. Bucciarelli, M. A. Plasín et al. еще в 2009 г. отметили, что основным фактором риска его развития являются инфекции (примерно у половины пациентов), за ними следуют хирургические операции (17%), злокачественные новообразования (16%), отмена антикоагулянтов или низкие показатели международного нормализованного коэффициента (8%), акушерские осложнения (8%), лекарственные воздействия (5%) и обострения системной красной волчанки (3%) [8]. Что касается инфекций, наибольшую роль играют заболевания респираторной системы (33%), затем мочевыводящих путей (19%), кожи (13%) и желудочно-кишечного тракта (8%) [7].

Повреждение эндотелия сосудов с активацией комплемента, цитокиновый шторм – ключевые факторы патогенеза COVID-19 [1, 5], но это также факторы, способствующие развитию АФС [2]. Развивающаяся у этих пациентов тяжелая гипоксия также может индуцировать изменение генов, которые регулируют тромбообразование [10]. Нельзя исключить и то, что вирус сам непосредственно индуцирует появление неспецифических антител к кардиолипину и патогенных антител к β -2-гликопротеину 1. Более подробно с ролью антифосфолипидных антител в развитии коагуляционных нарушений при COVID-19 можно ознакомиться в обзоре G. El. Hasbani, A. T. Taher, A. Jawad и I. Uthman [11], а также в других работах [12].

Однако основная цель нашей работы заключалась не столько в том, чтобы разобраться в механизмах развивающейся при COVID-19 тромбофилии или проследить связь тромботических осложнений исключительно с катастрофическим антифосфолипидным синдромом, сколько в попытке выяснить, считать ли его *обязательным* компонентом при тяжелом течении COVID-19, поскольку это может повлечь за собой коррекцию стратегии и тактики интенсивной терапии.

Полученные результаты позволяют отрицательно ответить на этот вопрос. Во-первых, хотя обеспечить идеальную рандомизацию было непросто, мы полагаем, что с клинических позиций у всех пациентов была примерно одна и та же тяжесть состояния. При этом отчетливое повышение уровня антифосфолипидных антител было зафиксировано только в 20% случаев. У остальных, несмотря на клиниче-

скую картину, сходную с кАФС, лабораторно он не подтвержден.

Во-вторых, есть данные, что при классическом кАФС изотип IgG антител к кардиолипину встречается чаще, чем изотип IgM [8]. В наших наблюдениях мы выявили обратную картину – повышение уровня антител к кардиолипину изотипа IgM, тогда как уровень изотипа IgG не превышал референсных значений. То же самое можно высказать и в отношении антител к β-2-гликопротеину 1. Кроме того, мы не только не выявили появления антител изотипа IgG при прогрессировании тяжести состояния пациентов, но и увидели снижение их титра при повторном исследовании через 7 сут, причем вне связи с проведением плазмообмена (он был сделан только 2 пациентам из 9). В какой-то степени это соответствует результатам исследования, проведенного Maria Orietta Borghi et al. [6], которые тоже показали низкую распространенность антифосфолипидных антител у пациентов с COVID-19 и отсутствие связи между их появлением и серьезными тромботическими событиями. При этом они отметили, что у пациентов с COVID-19 антитела направлены в основном против β-2-гликопротеина 1, проявляя при этом эпитопную специфичность, отличную от антител при антифосфолипидном синдроме.

В-третьих, кАФС часто ассоциируется с тромбоцитопенией и гемолитической анемией, а также со снижением концентрации фибриногена в крови. В наших наблюдениях ни среди умерших, ни среди лиц с выявленными антифосфолипидными антителами мы таких изменений не отметили.

Таким образом, клиническая картина при COVID-19 и кАФС имеет как сходства, так и различия (рис.), а тромботические инциденты могут возникать как в одном, так и в другом случае, что, собственно, подтвердили и наши данные, поскольку тромбозы и тромбоэмболии мы зафиксировали как

у пациентов с антифосфолипидными антителами, так и без них.

Следовательно, гипотеза, рассматривающая коагулопатию у пациентов с COVID-19 в качестве проявления легкой или очень тяжелой формы антифосфолипидного синдрома, пока не подтверждается. Однако ее не стоит полностью отбрасывать со счета и следует продолжать исследования в данном направлении, чтобы лучше понять патологические механизмы, лежащие в основе опасной коагулопатии, которая наблюдается у пациентов с COVID-19.

Заключение

Состояние гиперкоагуляции, несмотря на использование антикоагулянтов в профилактических и лечебных дозах, – отличительная черта COVID-19, протекающего в тяжелой форме. Исследование подтвердило, что у некоторых пациентов (20% в исследовательской группе) могут появляться антитела против кардиолипина и β-2-гликопротеина 1. Однако их появление еще не свидетельствует о развитии катастрофического антифосфолипидного синдрома, несмотря на схожесть клинической картины. На сегодняшний день данных, однозначно объясняющих тромботические осложнения при COVID-19 катастрофическим антифосфолипидным синдромом, нет. Последний может быть просто одним из проявлений тромбофилии, вызываемой коронавирусной инфекцией. Исследования по изучению роли SARS-CoV-2 в индукции этого синдрома должны быть продолжены, поскольку, несмотря на рекомендации по тромбопрофилактике, пациенты с COVID-19 с наличием или отсутствием антифосфолипидных антител по-прежнему страдают от тромботических осложнений.

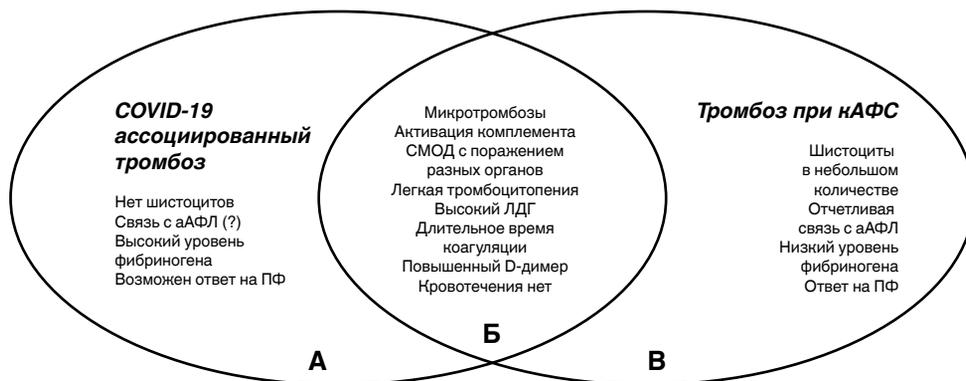


Рис. Различия (А, В) и сходство (Б) клинических и лабораторных проявлений COVID-19 и катастрофического антифосфолипидного синдрома (адаптировано по J. T. Merrill, D. Erkan, J. Winakur, J. A. James, 2020 [11]). Сокращения: аАФЛ – антифосфолипидные антитела, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СМОД – синдром множественной органной дисфункции, ПФ – плазмаферез

Fig. Differences (A,B) and similarities (Б) between clinical and laboratory manifestations of COVID-19 and catastrophic antiphospholipid syndrome (adapted from J.T. Merrill, D. Erkan, J. Winakur, J.A. James, 2020 [11]). Abbreviations: aAPL – antiphospholipid antibodies, LDH – lactate dehydrogenase, SMOD – multiple organ dysfunction syndrome, PP – plasmapheresis

Вывод

Катастрофический антифосфолипидный синдром не является обязательным при тяжелом те-

чении COVID-19, но это, однако, не исключает вероятности его развития в качестве одного из проявлений тромбофилии, имеющей место у таких пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Козлов И. Г., Кудлай Д. А., Продеус А. П., Борисов А. Г. Клиническая иммунология. – Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с. DOI: 10.17513/np.438.
2. Мнацакрия А. Д. (ред.). Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада-Х, 2007. – 456 с.
3. Рыбакова М. Г., Карев В. Е., Кузнецова И. А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 5. – С. 5-15. <https://doi.org/10.17116/ptol2020820515>.
4. Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгальук И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 123-131. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
5. Abou-Ismaïla M. Y., Diamonda A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management // *Thrombosis Research*. – 2020. – № 194. – P. 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
6. Borghi M. O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome // *Front. Immunol.*, 15 October 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584241>.
7. Cervera R., Asherson R., Acevedo M. et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63, № 10. – P. 1312-1317. DOI: 10.1136/ard.2003.014175.
8. 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. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
9. Growther M. A., Ginsberg J. S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 12. – P. 1133-1138. DOI: 10.1056/NEJMoa035241.
10. Gupta N., Zhao Y.-Y., Evans C. E. The stimulation of thrombosis by hypoxia // *Thrombosis Research*. – 2019. – № 181. – P. 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>.
11. Hasbani G.E., Taher A.T., Jawad A. et al. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible association? // *Clin. Med. Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1–8. Issue January-December <https://doi.org/10.1177/1179544120978667>.
12. Jizzini M., Shah M., Zhou K. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study // *Ann. Rheum. Dis.*: first published as 10.1136/annrheumdis-2020-218100 on 4 August 2020. Downloaded from <http://ard.bmj.com/>
13. Merrill J. T., Erkan D., Winakur J. et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 16, № 10. – P. 581-589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5.
14. Suri H. C., Bening D. J. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome and multiple organ dysfunctions in critically ill patients with COVID-19 // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 11. – P. 1071-1072. DOI: 10.1080/17476348.2020.1801427.
15. Zuo Y. More than 50% of patients with COVID-19 positive for antiphospholipid antibodies // *American College of Rheumatology Annual Meeting*/ 8.11.2020. – <https://www.healio.com/news/rheumatology/meeting-news/american-college-of-rheumatology-annual-meeting>
1. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikom Publ., 2020, 386 p. doi: 10.17513/np.438.
2. Mnatsakariya A.D. (ed.) *Antifosfolipidnyy sindrom immunnaya trombofilija v akusherstve i ginekologii*. [Antiphospholipid syndrome, immune thrombophilia in obstetrics and gynecology]. Moscow, Triada-X Publ., 2007, 456 p.
3. Rybakova M.G., Karev V.E., Kuznetsova I.A. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Arkhiv Patologii*, 2020, vol. 82, no. 5, pp. 5-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/ptol2020820515>.
4. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. New coronavirus infection: specific parameters of the clinical course, diagnosis opportunities, treatment and prevention of the infection in adults and children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 123-131. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
5. Abou-Ismaïla M.Y., Diamonda A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*, 2020, no. 194, pp. 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>.
6. Borghi M.O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front. Immunol.*, 15 October 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584241>.
7. Cervera R., Asherson R., Acevedo M. et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 63, no. 10, pp. 1312-1317. doi: 10.1136/ard.2003.014175.
8. 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, no. 3-4, pp. 240-245. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
9. Growther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 349, no. 12, pp. 1133-1138. doi: 10.1056/NEJMoa035241.
10. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis Research*, 2019, no. 181, pp. 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>.
11. Hasbani G.E., Taher A.T., Jawad A. et al. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible association? *Clin. Med. Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 2020, vol. 13, pp. 1-8. Issue January-December <https://doi.org/10.1177/1179544120978667>.
12. Jizzini M., Shah M., Zhou K. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann. Rheum. Dis.*, first published as 10.1136/annrheumdis-2020-218100 on 4 August 2020. Downloaded from <http://ard.bmj.com/>
13. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J. et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2020, vol. 16, no. 10, pp. 581-589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5.
14. Suri H.C., Bening D.J. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome and multiple organ dysfunctions in critically ill patients with COVID-19. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2020, vol. 14, no. 11, pp. 1071-1072. doi: 10.1080/17476348.2020.1801427.
15. Zuo Y. More than 50% of patients with COVID-19 positive for antiphospholipid antibodies. *American College of Rheumatology Annual Meeting*. 8.11.2020. <https://www.healio.com/news/rheumatology/meeting-news/american-college-of-rheumatology-annual-meeting>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: polushin1@gmail.com

Гаврилова Елена Геннадьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: egavrilova70@mail.ru

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Лалин Сергей Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний.

E-mail: svlapin@mail.ru

Ткаченко Ольга Юрьевна

кандидат медицинских наук, врач лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

Email: polushin1@gmail.com

Elena G. Gavrilova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2 of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.

Email: egavrilova70@mail.ru

Irina V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head Physician of University Clinic in Anesthesiology and Intensive Care.

Email: irina_shlyk@mail.ru

Sergey V. Lapin

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases.

Email: svlapin@mail.ru

Olga Yu. Tkachenko

Candidate of Medical Sciences, Doctor of Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases.