



© ПАШОВ А. И., АЛАВЕРДЯН А. Э., БУНДУКИ А. В., РАЧКОВСКАЯ В.В.

УДК 618.3-06

DOI: 10.20333/25000136-2024-1-5-12

Антифосфолипидный синдром в акушерстве: современный взгляд на проблему

А. И. Пашов, А. Э. Алавердян, А. В. Бундуки, В. В. Рачковская

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Калининград 236006, Российская Федерация

Резюме. В научном обзоре рассматривается такое патологическое состояние, как антифосфолипидный синдром. Авторы отмечают, что данный синдром на данное время остается актуальной проблемой не только для врачей акушеров-гинекологов, но и для врачей различного профиля. В статье рассмотрены этиологические аспекты антифосфолипидного синдрома, приведены данные распространенности синдрома по возрасту и полу. Затронуты патогенетические аспекты развития антифосфолипидного синдрома в целом и в период беременности. Большое внимание уделяется наличию данной патологии именно на момент, приходящийся на прегравидарный период и период беременности на различных сроках гестации. Авторами проведен анализ литературы на предмет описания клинических проявлений заболевания во время беременности, а также описаны возможные исходы течения беременности с данным синдромом. Большое внимание уделено диагностике антифосфолипидного синдрома, а также лечению данной патологии в зависимости от развившейся клинической ситуации.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, беременность, тромбоз, потеря беременности, выкидыш, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Пашов АИ, Алавердян АЭ, Бундуки АВ, Рачковская ВВ. Антифосфолипидный синдром в акушерстве: современный взгляд на проблему. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(1):5-12. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-5-12

Antiphospholipid syndrome in obstetrics: a modern view of the problem

A. I. Pashov, A. E. Alaverdian, A. V. Bunduki, V. V. Rachkovskaya

Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences, Kaliningrad 236006, Russian Federation

Abstract. This scientific review examines such a pathological condition as antiphospholipid syndrome. We note that this syndrome remains a relevant problem not only for obstetricians and gynaecologists, but also for doctors of various specialties. The article discusses etiological aspects of antiphospholipid syndrome and provides data on the prevalence of the syndrome by age and gender. The pathogenetic aspects of the development of antiphospholipid syndrome in general and during pregnancy are touched upon. Much attention is paid to the presence of this pathology precisely during the preconception period and the period of pregnancy at various stages of gestation. We have analysed the literature to describe clinical manifestations of the disease during pregnancy, and have also described the possible outcomes of pregnancy with this syndrome. Much attention is paid to the diagnosis of antiphospholipid syndrome, as well as to the treatment of this pathology, depending on the clinical situation.

Key words: antiphospholipid syndrome, pregnancy, thrombosis, pregnancy loss, miscarriage, premature birth, intrauterine growth retardation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pashov AI, Alaverdian AE, Bunduki AV, Rachkovskaya VV. Antiphospholipid syndrome in obstetrics: a modern view of the problem. *Siberian Medical Review.* 2024;(1):5-12. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-5-12

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) определяется появлением венозных или артериальных тромбозов и осложнениями беременности на фоне антифосфолипидных антител (АФА). АФС может быть обнаружен у пациентов, не имеющих ни клинических, ни лабораторных признаков [1].

АФС считается относительно новым заболеванием, но его происхождение связано с идентификацией антител Вассермана в начале 20 века, которые использовались для обнаружения бледной трепонемы. Затем антитела были идентифицированы у пациентов, не болевших сифилисом, что привело к появлению термина: «биологический ложноположительный сероло-

гический тест на сифилис», а дальнейшее открытие АФА привело к появлению данного синдрома [2, 3].

Несмотря на новейшие достижения медицины, до сих пор полностью не изучены этиология и патогенез АФС. Это и серьезные осложнения АФС делают данное заболевание актуальной для изучения.

Этиология: важные генетические аспекты

Точная этиология АФС неизвестна, но высокая гетерогенность проявлений предположительно обусловлена наличием разных механизмов на разных уровнях и путях. Образование АФА является необходимым, но недостаточным фактором развития АФС, важными являются определенные способствующие и предрасполагающие факторы [1, 2, 3].

Генетическая предрасположенность обусловлена наличием таких генов, как HLA-DR4, DR7, DR9, DR13, DR53, DQ6, DQ7 и DQ8 [4]. Другие гены, не входящие в систему HLA, также могут предрасполагать к развитию АФС: IRF5, кодирующий регуляторный фактор интерферона 5; STAT4 – кодирующий белок, который передает цитокиновые сигналы; полиморфизм в гене B2GP1, приводящий к замене валина на лейцин в позиции 247; ген, кодирующий киназу В-лимфоцитов (BLK) [5, 6]. Но аллели HLA определяют только предрасположенность к продукции АФА, для развития тромбоза необходимы дополнительные условия: наличие фактора V Лейдена, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, повышение уровня гомоцистеина, дефицит протеина С или протеина S, резистентность к протеину С [7, 8].

В 2018 г. М. А. Ислам с соавт. (2018) выявили 16 генов, связанных с тромботическим первичным АФС: PF4V1 (1 вариант тромбоцитарного фактора 4), SELP (селектин P), TLR2 и TLR4 (Toll-подобный рецептор 2 и 4), SERPINE1 (эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена – 1), B2GP1 (бета-2-гликопротеин I), GP Ia (субъединица альфа 2 интегрина), GP1bA (субъединица альфа тромбоцитов гликопротеина Ib), F2R (рецептор тромбина), F2RL1 (рецептор тромбина, подобный рецептору 1), F2 (тромбин), TFPI (ингибитор пути тканевого фактора), F3 (тромбопластин), VEGFA (фактор роста эндотелия сосудов A), FLT1 (тирозинкиназа 1, связанная с FMS) и TNF (фактор некроза опухоли) [9].

Основными способствующими факторами являются инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес, ВИЧ), заболевания соединительной ткани, применение эстрогенсодержащих противозачаточных средств и хирургические вмешательства [5, 10]. Наиболее часто встречающимися вирусными инфекциями являются ВИЧ (17%), вирус ветряной оспы (15%) и вирус гепатита С (13%) [11]. Бактериальные инфекции также могут стимулировать образование АФА, а именно лепра и сифилис [12]. Доказано влияние гормональных контрацептивов на развитие АФС. Так, у женщин, длительно принимавших их, значительно повышены уровни АФА, особенно изотипа IgG, против фосфатидилинозитола и фосфатидилсерина [13]. Известна связь следующих препаратов с АФС: хлорпромазин, пероральные контрацептивы, прокаинамид, хинин, амоксициллин, фенитоин, интерферон альфа и фактор некроза опухоли альфа [14].

Эпидемиология

Оценка распространенности в популяции АФС долгое время оставалась сложной задачей, учитывая постоянные изменения критериев классификации АФС, отсутствие стандартизации для выявления АФА, а также различия в лабораторных порогах. На сегодняшний день эпидемиологические данные всё ещё остаются ограниченными, но характеристика заболеваемости и распространённости АФС была значительно улучшена благодаря новым публикациям за последние годы [14].

Согласно данным из Великобритании, которые были представлены во время научной конференции Американского колледжа ревматологии в 2019 г., эксперты идентифицировали пациентов с АФС с 1990 по 2016 г. Исследование показало, что пик заболеваемости АФС составил 7,5 случаев на 100000 населения среди женщин в возрасте от 35 до 39 лет. В то время как пик заболеваемости у мужчин составлял 2,2 случая на 100000 населения в возрасте от 55 до 59 лет. Распространенность заболевания составила 50 случаев на 100000 у женщин и 9,8 на 100000 у мужчин соответственно [15].

Еще одно исследование, проведенное в Миннесоте (США) на основании Сиднейских критериев (2006 г.) и лабораторных результатах централизованных лабораторий, показало, что ежегодная заболеваемость составляла 21 случай на 100000 населения, а распространенность заболевания – 50 случаев на 100000 населения [12]. Средний возраст пациентов с диагнозом АФС, зарегистрированный в недавних популяционных исследованиях, составил около 50 лет [16]. Распространенность антител к фосфолипидам и частота тромботических событий увеличиваются с возрастом, что затрудняет приписывание последних к наличию антител. Из-за повышенной частоты тромботических событий у пожилых людей АФА могут выявляться значительно чаще, что может создать систематическую ошибку в исследованиях [15].

Патофизиологические основы

Выделяют 3 основных вида АФА: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин и анти-β2-гликопротеин I [10]. АФА имеют несколько механизмов действия. Волчаночный антикоагулянт делят на два подтипа: первый – нацеленный на β2-гликопротеин-1, второй – нацеленный на протромбин [12]. Антикардиолипиновые антитела имеют перекрестную реакцию с большинством отрицательно заряженных фосфолипидов организма: фосфолипиды в сердце, белки, связывающие фосфолипиды в плазме (β2GPI); или белковые и фосфолипидные соединения, новые антигенные детерминанты на β2GPI [17].

Основной причиной образования антител к β2-гликопротеину-1 является молекулярная мимикрия между структурными белками микроорганизмов и аминокислотными последовательностями β2-гликопротеина-1 и/или неправильная структура β2-гликопротеина-1, в дальнейшем связывание β2-гликопротеина-1 с антифагоцитарным поверхностным белком H S.pyogenes, например, приводит к конформационным изменениям в β2-гликопротеине-1: обнажается субдоминантный эпитоп в первом домене β2-гликопротеина-1. Связывание антител с β2-гликопротеином-1 на клеточной поверхности приводит к активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов, нейтрофилов, фибробластов и трофобластов. Активация клеток включает связывание комплекса β2-гликопротеин1-антитело с TLR1, TLR2, TLR4 и TLR6, аннексином A2 [5, 18].

Тромбозы

Наличие волчаночного антикоагулянта приводит к более высокому риску как венозного, так и артериального тромбоза по сравнению с антикардиолипином и анти- β 2-гликопротеином. Пациенты с положительным результатом на несколько АФА имеют также более высокий риск развития тромбоза, а пациенты с положительным результатом на все три АФА имеют самый высокий риск тромбообразования [11, 19].

Было показано, что связывание анти- β 2-гликопротеина I с эндотелиальными клетками, тромбоцитами, моноцитами, нейтрофилами, фибробластами и трофобластами приводит к их активации и экспрессии различных молекул и веществ: моноциты начинают экспрессировать тканевый фактор; эндотелиоциты экспрессируют молекулы адгезии, подавляя выработку NO, E-селектина и провоспалительных цитокинов (формируется прокоагулянтный эндотелиальный фенотип); тромбоциты начинают продуцировать тромбоксан A2 и становятся гиперрегримируемыми. Также АФА взаимодействуют с фосфатидилсеринем и приводят к нарушению функционирования естественного антикоагулянта аннексина V [20, 21, 22].

Микротромботический АФС объясняется активацией механистической мишени комплекса рапамицина (mTOR) на эндотелиоцитах, что приводит к васкулопатиям [23]. Следует отметить, что к тромбозам приводит также активация комплемента, но механизмы активации комплемента при АФС до сих пор не ясны. Есть предположение, что иммунные комплексы при АФС связываются с компонентом C1q и активируют классический путь комплемента, а высокое количество копий C4B компонента ассоциируется с более высокой частотой тромбозов и частым привычным невынашиванием беременности у пациенток [23, 24, 25].

Предположительно, для запуска тромботического процесса при АФС необходим «двойной удар»: АФА обеспечивают первый удар, создавая генерализованное прокоагулянтное состояние, которое сочетается со вторым ударом (повреждение сосудов, стаза или воспаления вследствие ожирения, курения, инфекций и т.д.) [26, 27, 28].

Акушерские осложнения

При АФС осложнения зависят от срока беременности. Ранний выкидыш связан с прямым ингибирующим действием АФА на рост, плацентацию и апоптоз клеток трофобласта. А поздние акушерские проявления: преэклампсия, задержка внутриутробного развития и мертворождение связаны с плацентарной дисфункцией. Основные причины этих исходов включают недостаточность развития вневорсинчатых спиральных артерий, приводящую к гипоксии плода и высокое давление кровотока, повреждающего плаценту [22, 29].

β 2-гликопротеин-1 экспрессируется клетками трофобласта и децидуальными клетками материн-

ской части плаценты. Антитела, связываясь с β 2-гликопротеином-1 вышперечисленных клеток, снижают миграцию трофобласта и нарушают связь между клетками трофобласта и эндотелиоцитами. Данные процессы опосредованы рецептором LRP8, который снижает продукцию IL-6 и активность STAT3, а также может привести к гибели плода и ограничению внутриутробного развития [6].

Активация комплемента с помощью АФА играет важную роль в патогенезе невынашивания беременности, т.к. ингибирование комплемента является важным условием нормальной беременности. АФА, активируя комплемент по классическому пути, приводят к экспрессии продуктов расщепления, которые опосредуют повреждение плаценты и приводят к гибели плода и ограничению роста. Поражения плаценты обусловлены главным образом компонентами C3a и C5a комплемента [29, 30, 31, 32].

Клинические проявления

Предварительные клинические критерии АФС принято подразделять на:

1. Три или более случая спонтанных аборт до 10-й недели беременности, которые нельзя объяснить анатомическими или гормональными аномалиями у матери или хромосомными отклонениями у отца и матери;
2. Один или более случаев необъяснимой смерти морфологически нормального плода после 10-й недели беременности, при этом морфология плода подтверждена ультразвуковым исследованием или прямым обследованием;
3. Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности по следующим причинам: тяжелой преэклампсии и/или эклампсии, которые соответствуют стандартным критериям, или наличия очевидных признаков фетоплацентарной недостаточности [33, 34].

Однако в последних исследованиях эксперта Дж. Алихотас-Рейг с соавт. (2022) выделяют клинические фенотипы акушерского АФС. Данные фенотипы включают разнообразные клинические проявления, которые могут меняться с течением времени. Так, например, некоторые пациентки неоднократно страдают одним и тем же неблагоприятным исходом, в то время как другие имеют различные вариации акушерских осложнений. В клинических условиях пациентки с АФС могут иметь два основных фенотипа: женщины с потерей беременности и женщины с клиническими проявлениями, связанными с фетоплацентарной недостаточностью. Не исключено сочетание двух клинических фенотипов [33, 35].

Повторяющиеся спонтанные аборты

Под повторяющимися выкидышами или привычными выкидышами принято считать три и более последовательных невынашивания беременности до 10-й недели гестации [20]. Выявление связи между повторяющимися самопроизвольными абортами и положительным результатом на антитела к фос-

фолипидам довольно затруднено. Ранние выкидыши относительно распространены в общей популяции и могут иметь множество причин: генетические аномалии, анатомические вариации, слабость шейки матки, эндокринные и иммунные факторы, инфекционные агенты, то есть TORCH-синдром (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и другие) [22]. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС был выявлен в 27-42% случаев, при этом без проведения лечения гибель эмбриона возникает у 85-95% женщин, у которых были обнаружены антитела к фосфолипидам [36]. Так, в проведенной выборке 500 женщин с привычным выкидышем в анамнезе было обнаружено, что 9,6% пациенток имели постоянно положительный результат на волчаночный антикоагулянт, тогда как антитела к кардиолипину IgG и IgM были обнаружены у 3,3% и 2,2% соответственно [37].

Потеря беременности на поздних сроках

Поздняя потеря беременности или гибель плода определяется как прерывание беременности после 10 недели гестации. Мертворождение устанавливается как гибель ребёнка после 20 недели беременности [36]. В единственном популяционном исследовании частоты мертворождений выявлена ассоциация антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину-1) со значительным повышением вероятности мертворождения (в 3-5 раз) в 582 случаях внутриутробной смерти после 20 недели беременности [29].

Преждевременные роды и задержка внутриутробного развития

Именно преждевременные роды и задержка внутриутробного развития являются наиболее распространенными клиническими проявлениями у беременных с АФС. Согласно статистическим данным, наибольшее количество случаев преждевременных родов наблюдается у беременных, у которых одновременно есть АФС и системная красная волчанка (СКВ) с частотой заболеваемости в диапазоне от 10% до 40% [38].

В рамках исследования, направленного на выявление причин неблагоприятных акушерских результатов, таких как преждевременные роды и синдром задержки роста плода, было выявлено, что данные осложнения связаны с присутствием волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину, антител к β 2-гликопротеину-1, а также с историей сосудистых тромбозов, произошедших до начала беременности. В случае если вышеуказанные факторы отсутствуют, наблюдаются более благоприятные акушерские исходы даже при наличии предыдущих акушерских осложнений в анамнезе [38].

Катастрофический антифосфолипидный синдром

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) – жизнеугрожающее острое проявление АФС, характеризующееся микрососудистым тромбозом, который приводит к полиорганной недостаточ-

ности при высоком уровне циркулирующих антител и разнообразным клиническим проявлениям. Для регистрации случаев КАФС был создан международный регистр пациентов, основанный Европейским форумом по антифосфолипидным телам в 2000 году. Согласно последним данным анализа регистра, КАФС в качестве дебюта антифосфолипидного синдрома был выявлен у 49,1% пациентов [40].

Главными критериями для установления КАФС являются:

1. Поражение 3-х и более органов, систем или тканей;
2. Развитие симптомов одновременно или в течение недели;
3. Окклюзия мелких сосудов, подтвержденная гистологическим исследованием;
4. Наличие антител к фосфолипидам.

Для установления диагноза КАФС случай должен отвечать всем 4 критериям, что является диагностически сложной задачей в экстренных ситуациях, требующих немедленной медицинской помощи [41].

Диагностика

Раннее обнаружение АФС критически важно, поскольку только своевременное вмешательство способно снизить риск смертности как у матери, так и у плода [20]. Однако, как мы уже отмечали, из-за разнообразных клинических проявлений и отсутствия стандартизации диагностических тестов АФС часто устанавливается с опозданием или остается недиагностированным.

В настоящее время для выявления АФС в существующие критерии включены тестирования на волчаночный антикоагулянт, антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину-1 [42, 43]. Стоит отметить, что обобщенный поиск антител к фосфолипидам при отсутствии какого-либо клинического критерия настоятельно не рекомендуется во избежание случайных находок. Анализы для обнаружения АФА должны быть достаточно чувствительными и конкретными, чтобы избежать гипердиагностики и ошибочной постановки диагноза [5].

Волчаночный антикоагулянт

Для подтверждения наличия волчаночного антикоагулянта считается необходимым проведение положительного лабораторного теста дважды или более с интервалом между исследованиями не менее 12 недель. Этот анализ включает в себя использование комплекса скрининговых, подтверждающих и корректирующих коагулологических тестов в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза [38, 43, 44].

Обнаружение волчаночного антикоагулянта включает в себя три функциональных анализа коагуляции, которые измеряют способность антител к фосфолипидам удлинять время свёртывания: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время свёртывания с использованием яда гадюки Рассела и протромбиновое время [5]. Традиционно тестирование включает три этапа: скрининг,

коррекция и подтверждение. Подтверждение наличия волчаночного антикоагулянта у пациента осуществляется при выполнении следующих критериев:

- В процессе начального скрининга обнаруживается удлинение времени свертывания плазмы в тестах, зависящих от фосфолипидов.
- На этапе коррекции: невозможность обратного изменения удлинения времени свертывания в скрининговых тестах после смешивания с донорской плазмой.

В этапе подтверждения: укорачивание или коррекция удлинения времени свертывания в скрининговых тестах после добавления фосфолипидов [45].

Одним из главных недостатков тестов на волчаночный антикоагулянт является их чувствительность к антикоагулянтной терапии [46]. Также повышение уровней VIII фактора и С-реактивного белка может привести к ложноотрицательным и ложноположительным результатам соответственно [5, 47].

Антикардиолипиновые антитела

Лабораторный тест считается положительным на антикардиолипиновые антитела, когда в сыворотке или плазме обнаруживаются антитела классов IgG и/или IgM среднего или высокого уровня (то есть более 40 микрограмм антитела IgM (MPL) и/или микрограмм антитела IgG (GPL) или выше 99-го перцентиля у здоровой популяции). При этом интервал между проведением тестов должен составлять не менее 12 недель. Данные результаты получены с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) [38, 43, 44].

Международная стандартизация твёрдофазного иммуноферментного теста также считается сложной. Специфичность данных антител по отношению к АФС возрастает при увеличении титра IgG по сравнению с классом IgM. Однако у некоторых пациентов выявляется только положительный тест на IgM [22].

Некоторые эксперты указывают, что условия проведения твёрдофазного ИФА также осложняют стандартизацию теста, поскольку покрытие твёрдой фазы различается в лабораториях, что приводит к различной экспозиции антигена. Стандартизация условий труда с помощью автоматизированных систем может способствовать к снижению вариаций результатов, полученных в различных лабораториях [5].

Антитела к β 2-гликопротеину-1

Лабораторный тест признается положительным на антитела к β 2-гликопротеину-1, если в сыворотке или плазме обнаруживаются антитела классов IgG и/или IgM в концентрации, превышающей 99-й перцентиль здоровой популяции. Эти результаты получены с использованием стандартизированной тест-системы ИФА [38, 43, 44]. Основная клиническая значимость антител к β 2-гликопротеину-1 заключается в том, что они появляются в комбинации с другими антителами к фосфолипидам. Как правило, у пациентов с клиническими проявлениями АФС данные антитела редко являются единственными обнаруженными антителами [22].

Для диагностики АФС требуется наличие как минимум одного клинического и одного серологического критерия. Важно отметить, что диагноз АФС исключается, если в течение менее чем 12 недель или более чем 5 лет обнаруживаются антитела к фосфолипидам без клинических проявлений или если имеются клинические симптомы без наличия антител. Все пациенты также должны подвергаться оценке риска тромбозов. Профиль антител к фосфолипидам может указать на высокий или низкий риск тромбозов. Высокий риск тромбозов определяется при положительном тесте на волчаночный антикоагулянт или наличии трех положительных тестов на антитела (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, антитела к β 2-гликопротеину-1). Низкий риск тромбозов устанавливается при периодическом обнаружении изолированных антител к фосфолипидам в низких и средних концентрациях [45].

Профилактическое лечение

Анализ пяти когортных исследований обнаружил защитный эффект аспирина против только артериальных тромбозов. Гидроксихлорохин во многих исследованиях показал снижение риска тромбоза, но из-за риска ретинопатии необходимо проверить состояние сетчатки в начале лечения, через пять лет, а затем ежегодно. Аспирин в низких дозах в комбинации с гидроксихлорохином снижал также риск тромбоза у больных СКВ [48, 49, 50].

Витамин D является важным профилактическим средством против тромбоза, он снижает активацию тканевого фактора АФА. Пациенты с низким содержанием витамина D имеют более высокий риск тромбообразования при АФС. В крупных исследованиях статинов было показано, что они обладают антитромботическим эффектом [12].

Лечение тромбозов

При возникновении тромбоза предпочтительно назначать варфарин, независимо от того, венозный он или артериальный. Стандартным лечением тромбозов является антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином с переходом на варфарин (целевой показатель МНО 2-3). Краткосрочная (от 3 до 6 месяцев) антикоагулянтная терапия подходит для пациентов, у которых тромбоз развивается на фоне обратимого фактора риска. Продолжительность антикоагулянтной терапии должна определяться соотношением риска и пользы для конкретного пациента. С появлением прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) появилась возможность заменить варфарин. Однако пациентам с АФС не следует назначать ПОАК в качестве терапии первой линии [51, 52, 53].

Лечение при беременности

Последние исследования не выявили преимуществ в использовании аспирина в качестве профилактики у женщин с положительными АФА и бессимптомным течением. Риск выкидыша, преждевременных родов и синдрома задержки роста

плода был одинаковым у женщин, принимавших и не принимавших низкие дозы аспирина. Однако эксперты по АФС из Европейского альянса ассоциаций ревматологов недавно пришли к выводу, что разумно использовать аспирин в низких дозах (75-100 мг 1 раз в день) у бессимптомных беременных с профилем АФА высокого риска [54, 55].

Низкие дозы аспирина и нефракционированного гепарина у пациенток с привычным невынашиванием беременности в первом триместре и АФС снижают частоту выкидышей на 54%. Женщинам, не имеющим в анамнезе тромбозов, назначают тромбопрофилактическую дозу гепарина. В обратном случае назначают полную дозу антикоагулянтов. Ривароксабан эффективен у пациентов с предшествующей венозной тромбоэмболией и АФС. Пациенткам, принимающим ПОАК, следует начинать прием низкомолекулярного гепарина до зачатия. Женщинам, принимающим варфарин, следует перевести на низкомолекулярный гепарин до 6 недель беременности. Рекомендуется принимать аспирин и низкомолекулярный гепарин на протяжении всей беременности [35, 56, 57, 58].

Лечение катастрофического антифосфолипидного синдрома

Рекомендуется начинать антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином всем пациентам. Пациенты с СКВ должны дополнительно получать циклофосфамид (500-750 мг/м²). Золотым стандартом является концепция «тройной терапии» с антикоагулянтами, кортикостероидами и плазмаферезом/ВВИГ (внутривенными иммуноглобулинами). Ритуксимаб также рассматривается у пациентов, у которых ранее были рецидивы или которые не реагируют на вышеуказанную терапию [59].

Заключение

Антифосфолипидный синдром имеет обширный спектр клинических проявлений и продолжает оставаться актуальной проблемой в акушерстве, а также для врачей различного профиля. Недавние прорывы в области биомедицинских и клинических наук создали уникальные исследовательские возможности для более глубокого осмысления причин заболевания. Идентификация пациентов с наибольшей вероятностью развития неблагоприятных событий, индивидуальный подбор лечения в зависимости от риска и реализация интенсивной терапии для коррекции предрасполагающих факторов могут привести к сокращению частоты возникновения первичных или повторных акушерских осложнений.

Литература / References

1. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research*. 2017;151(1): 43-47. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X
2. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2020;34(1):101463. DOI: 10.1016/j.berh.2019.101463
3. Tincani A, Fontana G, Mackworth-Young C. The history of antiphospholipid syndrome. *Reumatismo*. 2023;74(4). DOI:4081/reumatismo.2022.1556

4. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Rubini E, Roccatello D, Sciascia S, Menegatti E. Genetic Factors in Antiphospholipid Syndrome: Preliminary Experience with Whole Exome Sequencing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9551. DOI: 10.3390/ijms21249551
5. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ. Antiphospholipid syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; (4):17103. DOI: 10.1038/nrdp.2017.103
6. Ortiz-Fernandez L, Sawalha AH. Genetics of Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(12):65. DOI: 10.1007/s11926-019-0869-y
7. Sebastiani GD, Iuliano A, Cantarini L, Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmunity Review*. 2016;15(5):433-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.005
8. Iuliano A, Galeazzi M, Sebastiani GD. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. *Autoimmunity Review*. 2019;18(9):102352. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102352
9. Islam MA, Khandker SS, Alam F, Kamal MA, Gan SH. Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. *Autoimmunity Review*. 2018;17(3):226-243. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.014
10. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rego J, Levy R, Andrade DCO. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Journal of the Brazilian Medical Association*. 2017;63(11):994-999. DOI: 10.1590/1806-9282.63.11.994
11. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022; (28):10760296221088576. DOI: 10.1177/10760296221088576
12. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Translational Research*. 2020;(225):70-81. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.006
13. Ulcova-Gallova Z, Bibkova K, Micanova Z, Losan P, Babcova K. Possible Effect of Extended Use of Hormonal Contraception on Increased Levels of Antiphospholipid Antibodies in Infertile Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(3):251-254. DOI: 10.1055/s-0035-1545869. PMID: 25914418; PMCID: PMC4397937
14. Million M, Raoult D. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(24):2335. DOI: 10.1056/NEJMc1304515. PMID: 23758255
15. Jesse Y Dabit, Maria O Valenzuela-Almada, Sebastian Vallejo-Ramos, Ali Duarte-García. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Current Rheumatology Reports*. 2022;23(12):85. DOI: 10.1007/s11926-021-01038-2
16. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(9):1545-52. DOI: 1002/art.40901
17. Wang D, Lv W, Zhang S, Zhang J. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *Journal of Immunology Research*. 2019;(2019):8380214. DOI: 10.1155/2019/8380214
18. Cabrera-Marante O, Rodríguez de Frías E, Serrano M, Lozano Morillo F, Naranjo L, Gil-Etayo FJ, Paz-Artal E, Pleguezuelo DE, Serrano A. The Weight of IgA Anti-β2glycoprotein I in the Antiphospholipid Syndrome Pathogenesis: Closing the Gap of Seronegative Antiphospholipid Syndrome. *International*

Journal of Molecular Sciences. 2020;21(23):8972. DOI: 10.3390/ijms21238972

19. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(10):102901. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901

20. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clinical and Experimental Medicine*. 2017;17(3):257-267. DOI: 10.1007/s10238-016-0430-5

21. de Groot PG, de Laat B. Mechanisms of thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(3):334-341. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.008

22. Caraiola S, Voicu L, Jurcut C, Dima A, Baicus C, Baicus A, Cobilinschi CO, Ionescu RA. Criteria and Non-Criteria Antiphospholipid Antibodies in Antiphospholipid Syndrome: How Strong Are They Correlated? *Biomedicine*. 2023;11(8):2192. DOI: 10.3390/biomedicine11082192

23. Capozzi A, Manganelli V, Riitano G, Caissutti D, Longo A, Garofalo T, Sorice M, Misasi R. Advances in the Pathophysiology of Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: Molecular Mechanisms and Signaling through Lipid Rafts. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):891. DOI: 10.3390/jcm12030891

24. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, Ardoin SP, Atkinson JP, Yu CY. The complement system and human autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*. 2023;(137):102979. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979

25. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *The BMJ: Leading Medical Research, News, Education, Opinion*. 2023;(380):e069717. DOI: 10.1136/bmj-2021-069717

26. D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3195. DOI: 10.3390/ijms24043195

27. Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicine*. 2023;11(8):2298. DOI: 10.3390/biomedicine11082298. PMID: 37626793

28. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2019;(181):41-46. DOI: 10.1016/S0049-3848(19)30366-4

29. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome: A Perspective from the Blood Coagulation System. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022;(28):10760296221088576. DOI: 10.1177/10760296221088576

30. Arachchilage DRJ, Pericleous C. Evolution of Antiphospholipid Syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2023;49(3):295-304. DOI: 10.1055/s-0042-1760333

31. Адильбекова ББ. Антифосфолипидный синдром в практике терапевта (обзор литературы). *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2019;(4):616-097. [Adilbekova BB. Antiphospholipid syndrome in the practice of a therapist (literature review). *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 2019;(4):616-097. (In Russian)]

32. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, Jia Y, Guo J, Li C. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid

syndrome: Diagnostic value added. *Frontiers in Immunology*. 2022;26:972012. DOI: 10.3389/fimmu.2022.972012

33. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022, 11(3), 675. DOI: 3390/jcm11030675

34. Гончарова АА, Кравченко ЕН, Кривчик ГВ, Вотрина ИР, Чебакова ВЮ. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;(1):72 [Goncharova AA, Kravchenko EN, Krivchik GV, Votrina IR, Chebakova VYu. Antiphospholipid syndrome in obstetric practice. *Mother and Child in Kuzbass*. 2018;(1):72. (In Russian)]

35. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Role of Cardiolipin in Mitochondrial Function and Dynamics in Health and Disease: Molecular and Pharmacological Aspects. *Cells*. 2019;(8):728. DOI: 10.3390/cells8070728

36. Трофимов ЕА, Трофимова АС. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии. *Российский медицинский журнал*. 2016;(15):1032–1036 [Trofimov EA, Trofimova AS. Antiphospholipid syndrome: features of the course in pregnant women and treatment options. *Russian Medical Journal*. 2016;(15):1032–1036. (In Russian)]

37. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;(105):562–572. DOI: 10.3324/haematol.2019.221945

38. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, Martinuzzo M, Ortel TL, Pengo V, Rand JH, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;(18):2828–2839. DOI: 10.1111/jth.15047

39. Tumian NR, Hunt BJ. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):735. DOI: 10.3390/jcm11030735

40. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2022;44(3):347-362. DOI: 10.1007/s00281-022-00916-w

41. Chayoua W, Yin DM, Kelchtermans H, Moore GW, Gris JC, Musiał J, Zuily S, Ten Cate H, de Laat B, Devreese KMJ. Is There an Additional Value in Detecting Anticardiolipin and Anti-β2 glycoprotein I IgA Antibodies in the Antiphospholipid Syndrome? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(11):1557-1568. DOI: 10.1055/s-0040-1714653

42. Vandeveld A, Devreese KMJ. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(8):2164. DOI: 10.3390/jcm11082164

43. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(1):56–71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2014; 52(1):56–71. (In Russian)]

44. Ząbczyk M, Celińska-Löwenhoff M, Plens K, Iwaniec T, Musiał J, Undas A. Antiphosphatidylserine/prothrombin complex

antibodies as a determinant of prothrombotic plasma fibrin clot properties in patients with antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(10):1746-1755. DOI: 10.1111/jth.14551

45. Li Y, Niu Y, Liu M, Lan X, Qin R, Ma K, Zhao HJ. First-trimester serum antiphosphatidylserine antibodies serve as candidate biomarkers for predicting pregnancy-induced hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023;41(9):1474-1484. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003498

46. Zhang X, Liu Z, Guo F, Wang Q, Bai W, Zhao A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) and risk of obstetric anti-phospholipid syndrome. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2023;89(6):e13621. DOI: 10.1111/aji.13621

47. Vandevelde A, Gris JC, Moore GW, Musiał J, Zuily S, Wahl D, Devreese KMJ. Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of obstetric antiphospholipid syndrome: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(7):1981-1994. DOI: 10.1016/j.jth.2023.04.001

48. Arachchilage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1331. DOI: 10.3390/ijms24021331

49. Shi H, Zheng H, Yin YF, Hu QY, Teng JL, Sun Y, Liu HL, Cheng XB, Ye JN, Su YT, Wu XY, Zhou JF, Norman GL, Gong HY, Shi XM, Peng YB, Wang XF, Yang CD. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;56(4):614-624. DOI:1515/cclm-2017-0502

50. Lynch A, Byers T, Emlen W, Rynes D, Shetterly SM, Hamman RF. Association of antibodies to beta2-glycoprotein 1 with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension: a prospective study in low-risk pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1999;93(2):193-8. DOI: 10.1016/s0029-7844(98)00388-3. PMID: 9932554

51. Bahar Keleşoğlu Dinçer A, Erkan D. The ABCs of antiphospholipid syndrome. *Archives of Rheumatology*. 2023;38(2):163-173. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2023.41875

52. Barros VIPVL, Igai AMK, Oliveira ALML, Teruchkin MM, Orsi FA. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2021;43(6):495-501. DOI: 10.1055/s-0041-1732382

53. Czwalińska A, Bergmann F. Prevention of Pregnancy Complications in Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):174-183. DOI: 10.1055/a-1113-0689

54. Kemp M, Thomas W. Antiphospholipid syndrome in

obstetrics. *Lupus*. 2018;(27):28-31. DOI: 10.1177/0961203318801664

55. Liu M, Niu Y, Ma K, Leung PCK, Chen ZJ, Wei D, Li Y. Identification of novel first-trimester serum biomarkers for early prediction of preeclampsia. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):634. DOI: 10.1186/s12967-023-04472-1

56. Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *The American Society of Hematology Education Program*. 2019;2019(1):421-425. DOI: 10.1182/hematology.2019000043

57. Anunciación-Llunell A, Muñoz C, Roggenbuck D, Frasca S, Pardos-Gea J, Esteve-Valverde E, Alijotas-Reig J, Miró-Mur F. Differences in Antiphospholipid Antibody Profile between Patients with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):12819. DOI: 10.3390/ijms232112819

58. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2019;(10):449. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00449

Сведения об авторах

Пашов Александр Иванович, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, д.2; тел.: +7(911)9114614998; e-mail: pachov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Алавердян Арман Эдиикович, студент, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, д.2; тел.: +7(938)5283154; e-mail: arman_alaverdyan001@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0250-7388>

Бундуки Анастасия Викторовна, студент, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, д.2; тел.: +7(981)4556295; e-mail: nastia.bunduki@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0167-8212>

Рачковская Валерия Валентиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ОНК «Институт медицины и науки о жизни», Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, 2; тел.: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693>

Author information

Alexander I. Pashov, Dr.Med.Sci. Head of the Department of Obstetrics and Gynecology Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 2, University str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(911)4614998; e-mail: pachov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Arman E. Alaverdian, student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences; Address: 2, University Str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(938)5283154; e-mail: arman_alaverdyan001@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0250-7388>

Anastasia V. Bunduki, student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences; Address: 2, University Str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(981)4556295; e-mail: nastia.bunduki@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-0167-8212>

Valeria V. Rachkovskaya, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences; Address: 2, University Str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693>

Дата поступления: 16.11.2023

Дата рецензирования: 15.01.2024

Принято к публикации: 16.01.2024

Received 16 November 2023

Revision Received 15 January 2024

Accepted 16 January 2024