

# ПЕРСИСТЕНЦІЯ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ, ОСОБЛИВОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ ВАГІТНОСТІ

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

### ВСТУП

У структурі набутих тромбофілій у вагітних найбільш поширеною патологією є антифосфоліпідний синдром (АФС) – набуте аутоімунне захворювання, зумовлене персистенцією антифосфоліпідних антитіл (АФА) [1]. АФС асоційований зі схильністю до тромбозів, запальних реакцій і акушерських ускладнень, серед яких: рання втрата вагітності, повторний викидень (який визначається як три або більше викиднів у I триместрі вагітності [2]), пізня втрата вагітності, прееклампсія, плацентарна недостатність із затримкою росту плода [3], передчасні пологи та загибель плода [4]. Так, у США АФС пов'язаний із приблизно 50 000 втратами вагітності, 110 000 інсультами, 100 000 інфарктами міокарда та 30 000 випадками тромбозу глибоких вен щорічно [5, 6], а епідеміологічні дослідження, проведені в загальній популяції в США та Італії, визначили поширеність АФС у діапазоні від 17 до 50 пацієнтів на 100 000 населення [7, 8]. Водночас клінічна гетерогенність АФС не повністю враховується наявними сьогодні настановами, що може призвести до недооцінки справжнього тягаря захворювання в популяції [9]. Є свідчення щодо того, що АФС у 3,5 раза

частіше зустрічається в жінок порівняно з чоловіками [10], проте в останніх популяційних дослідженнях було виявлено, що співвідношення жінок і чоловіків змінюється після виключення пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) й акушерським АФС, досягаючи близько 1:1 [9, 11, 12]. Так, огляд, що охопив спостереження з 1984 по 2011 роки, дав змогу виявити, що, за винятком мертворожень, пов'язаних з аномаліями плода, 11,3% пацієток із втратами вагітності мали позитивний результат щодо принаймні одного з типів АФА [13]. У ряді досліджень продемонстровано, що загальна частота виявлення АФА в жінок із прееклампсією становила від 11 до 35% [9, 14, 15].

АФА становлять гетерогенну групу аутоантитіл проти низки речовин, причому більшість із них за своєю біохімічною природою не є фосфоліпідами. Їх можна поділити на критеріальні й некритеріальні (табл. 1).

Тимчасова персистенція АФА може ініціювати характерні для АФС клінічні прояви, а також бути асоційованою з інфекційними процесами (зокрема, із COVID-19 [18–21]), злоякісними пухлинами [9] та дією деяких ліків (хлорпромазин, фенітоїн, гідралазин, про-

### Л.В. КАЛУГІНА

д. мед. н., професорка, провідна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-2263-6627

### І.О. РОДІОНОВА

к. мед. н., доцентка кафедри внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-7893-8563

### Р.О. МНЕВЕЦЬ

асистент кафедри педіатрії, акушерства та гінекології ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка; лікар-інтерн ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-9614-5762

### Т.І. ЮСКО

к. мед. н., молодша наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-8516-6007

### Я.І. ШУЛДЯКОВА

студентка ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка, м. Київ  
ORCID: 0009-0000-8105-1253

### Контакти:

Калугіна Людмила Вадимівна,  
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»,  
відділення ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
Тел.: +38 (044) 483-80-87  
E-mail: lvkn2012@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.7.5.24-30>

Таблиця 1. Сучасний погляд на класифікацію АФА

Критеріальні АФА	Некритеріальні АФА
<p>АФА до:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>β2-глікопротеїну 1 (β2GP1) – основна мішень за АФС [16];</li> <li>кардіоліпіну;</li> <li>вовчакового антикоагулянту.</li> </ul>	<p>АФА до:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>фосфатидилсерину;</li> <li>фосфатидилетаноламіну;</li> <li>протромбіну;</li> <li>тромбіну;</li> <li>комплексу антитромбін / тромбін;</li> <li>високомолекулярного й низькомолекулярного кініногенів;</li> <li>прекалікреїну;</li> <li>протеїну Z;</li> <li>протеїну С;</li> <li>тромбомодуліну;</li> <li>тканинного активатора плазміногену;</li> <li>анексину II;</li> <li>анексину V;</li> <li>активованого фактора IX;</li> <li>фактора X</li> <li>фактора XII;</li> <li>гепарину;</li> <li>інгібітора шляху тканинного фактора;</li> <li>ліпопротеїнів;</li> <li>окислених ліпопротеїдів низької щільності;</li> <li>ліпопротеїдів високої щільності;</li> <li>аполіпопротеїну А-1 [17].</li> </ul>

каїнамід, хінідин, хінін, етосуксимід,  $\alpha$ -інтерферон, амоксицилін, хлортіазид, кобміновані оральні контрацептиви, цистеамін, пропранолол [17, 22] тощо).

Умовно виділяють первинний (ізолюваний) і вторинний АФС, асоційований з іншими патологіями, найчастіше із СЧВ [23].

Індукована АФА активація деяких типів клітин і комплекменту призводить до множинних прокоагулянтних та прозапальних ефектів та є основним чинником судинних і акушерських ускладнень АФС [24].

Так, патогенез тромботичного АФС пояснюється взаємодією АФА з ендотеліоцитами, моноцитами, нейтрофілами, тромбоцитами, коагуляційною та фібринолітичною системами, а також системою комплекменту. Взаємодіючи з ендотеліальними клітинами, АФА (зокрема, антитіла до  $\beta$ 2GP1) активують їх, що призводить до експресії тканинного фактора та молекул адгезії, одночасно із цим знижуючи експресію вазопротекторної ендотеліальної синтази оксиду азоту [24].

Інколи АФА зв'язуються з рецепторами  $\beta$ 2GP1 на тромбоцитах, що призводить до їхньої активації та агрегації [1, 25], зумовлюючи тромбоцитопенію споживання. АФА пригнічують активацію протеїну С і здатність активованого протеїну С інактивувати фактори згортання V і VIII [26], а також можуть пригнічувати фібриноліз, тоді як комплекс  $\beta$ 2GP1 і анти- $\beta$ 2GP1 порушує «антикоагулянтний щит», який утворюється анексином А5, що зв'язується з фосфатидилсерином на поверхні клітин, у такий спосіб вивільняючи прокоагулянт і спричиняючи тромбоз [24].

Патогенез акушерського АФС дещо відрізняється від тромботичного – він переважно опосередкований дисфункцією трофобласта та активацією комплекменту [24].

Втрати вагітності в I триместрі зазвичай пояснюються прямим інгібувальним впливом АФА на життєздатність, проліферацію та інвазію трофобласта. Ці порушення перешкоджають належному прикріпленню плаценти до децидуальної оболонки, що призводить до викидня в I триместрі [24].

Водночас пізні акушерські ускладнення АФС є наслідком як дисфункції трофобласта, так і запальних ефектів, опосередкованих безпосередньою дією АФА й комплекменту [24]. Активація трофобласта АФА, прозапальними цитокінами та лігандами до Toll-подібних рецепторів викликає оксидативний стрес, ліпопероксидацію, продукцію прозапальних цитокінів та хемокінів трофобластом, індукує підвищену експресію  $\alpha$ -рецептора простагландину F2 та рецептора окситоцину, а також збільшення продукції простагландинів циклооксигеназою типу 2. Усі ці зміни можуть спричинити скорочення міометрія, дозрівання шийки матки, розрив оболонки та скорочення матки, що призводить до індукції пологів або внутрішньоутробної смерті плода [17].

Оскільки вагітність – природно тромбогенний стан (внаслідок гіперестрогенії та зниження рухової активності), ризик тромбозу за АФС підвищується та залежить від терміну вагітності – він вищий у III триместрі та, особливо, у ранньому післяпологовому періоді [4, 27]. У проспективних дослідженнях ризик тромбоемболій під час вагітності або після пологів становив від 5 до 12% серед пацієток із встановленим АФС порівняно з 0,025–0,1% у загальній акушерській популяції [3, 28].

Найбільш небезпечною формою АФС є катастрофічний АФС [29], який характеризується тромбозами судин різного калібру, що вражають щонайменше три органи та призводять до поліорганної недостатності [29, 30].

Серед лабораторних ознак патології є наявність АФА, а також тромбоцитопенія (є прогностичним фактором ускладнень вагітності, гемолітичної анемії, катастрофічного АФС та смерті [31]), гемолітична анемія, подовжений активований частковий тромбопластиновий час, хибнопозитивний серологічний тест на сифіліс в анамнезі та гіпокомплементація [7, 32].

За критеріями Саппоро (Сідней, 2006), діагноз АФС встановлюється за наявності щонайменше одного клінічного та одного лабораторного критерію, серед яких [4]:

А. Клінічні критерії:

1. Тромбоз судин ( $\geq 1$  клінічний епізод артеріального, венозного тромбозу або тромбозу судин малого калібру).

2. Захворюваність під час вагітності:

- $\geq 1$  непояснювана смерть морфологічно нормального плода в терміні  $\geq 10$  тижнів вагітності;
- $\geq 1$  передчасних пологів морфологічно нормального плода в терміні  $< 34$  тижнів вагітності через: важку прееклампсію або еклампсію, визначену згідно зі стандартним визначенням; визнані ознаки плацентарної недостатності;
- $\geq 3$  незрозумілих послідовних викиднів у терміні  $< 10$  тижнів вагітності, з виключенням факторів матері та батька (анатомічні, гормональні або хромосомні аномалії).

Б. Лабораторні критерії: наявність принаймні одного з наступних АФА 2 або більше разів з інтервалом між дослідженнями  $\geq 12$  тижнів:

- вовчаковий антикоагулянт;
- помірний або високий титр виявлених за допомогою стандартизованого імуноферментного аналізу (ELISA) антикардіоліпінових антитіл ізоформ IgG або IgM, визначений як  $> 40$  (помірний) до  $> 80$  (високий) одиниць GPL або MPL відповідно, або вище 99-го центиля, визначеного лабораторією, що проводить дослідження;
- помірний або високий титр антитіл до  $\beta$ 2GP1 ізоформ IgG або IgM, визначений як вище 99-го центиля, визначеного лабораторією, що проводить дослідження.

Варто зауважити, що велике значення має тривалість персистенції АФА, оскільки можливе транзиторне підвищення їхнього титру, яке патогенетично не пов'язано з АФС. Саме задля запобігання гіпердіагностики в Сіднейських критеріях інтервал між повторними дослідженнями становить 12 тижнів [23].

Такий діагностичний підхід цілком узгоджується з новою настановою Королівського коледжу акушерів та гінекологів Великої Британії (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) щодо повторних викиднів (2023) [2].

Водночас існує поняття некритеріального АФС (рис.), що виникло у зв'язку зі збільшенням кількості пацієнтів, які не мають достатньої кількості класифікаційних критеріїв, залишаючись через це недодіагнованими. Так, у клінічній практиці цей діагноз може бути поставлений за наявності лише одного позитивного тесту на АФА [23].

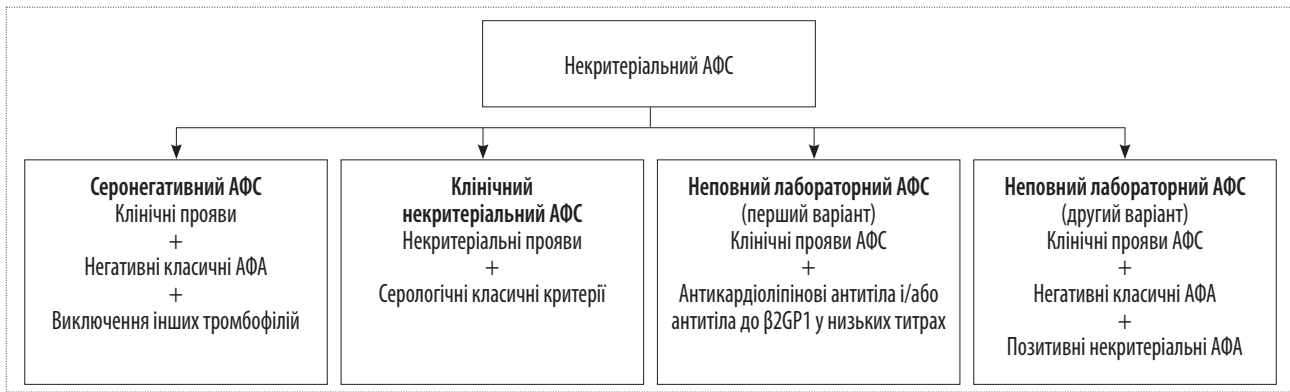


Рисунок. Класифікація форм некритеріального АФС [23]

До некритеріальних клінічних проявів АФС відносяться [33]:

- тромбоцитопенія;
- гемолітична анемія;
- потовщення стулки клапана;
- діастолічна дисфункція, особливо правого шлуночка;
- деменція, мігрень, поперечний мієліт і хорея через судинне пошкодження та пряму дію антитіл на нейрони й епендимальні клітини.

Некритеріальними проявами акушерського АФС вважають пізню недоношеність, один або два послідовних викидні до 10 тижнів гестації, пізній гестоз, пізню внутрішньоутробну затримку росту, гематому плаценти, відшарування плаценти, післяпологову прееклампсію та 2 або більше незрозумілі невдачі запліднення *in vitro* [23].

Некритеріальні антитіла можуть бути спрямовані проти цвітер-іонного фосфоліпиду, негативно заряджених фосфоліпідів, крім кардіоліпину, включно з фосфатидною кислотою, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, віментин, протромбін, анексин А5 [33].

Некритеріальний АФС як діагноз виключення можна встановити після виключення всіх інших причин тромбозу чи ускладнень вагітності, наприклад, спадкової тромбофілії, активного раку чи тривалої іммобілізації.

Особливості менеджменту пацієток із АФС залежать від форми хвороби та часу встановлення діагнозу АФС (табл. 2) [3, 34].

Згідно з рекомендаціями RCOG щодо повторних викиднів (2023), жінкам із діагнозом АФС слід пропонувати аспірин і низькомолекулярний гепарин після позитивного тесту на вагітність принаймні до 34 тижнів вагітності після обговорення потенційної користі порівняно з ризиком [2]. Водночас дозування буде залежати від багатьох чинників (табл. 3) [35].

За нормального перебігу вагітності пологи плануються в терміні 39+0 тижнів вагітності (індукція або кесарів розтин) із припиненням прийому антитромботичних препаратів [3]. За такого підходу пацієтки, які отримують низькі дози низькомолекулярного гепарину, приймають останню дозу за 12 годин до пологів. Пацієтки, які отримують терапевтичну

Таблиця 2. Профілактика ускладнень АФС у вагітних і породіль

Форми	Передпологова профілактика ускладнень	Післяпологова профілактика ускладнень
АФС із тромбозом в анамнезі.	Терапевтичні дози низькомолекулярних гепаринів і низькі дози ацетилсаліцилової кислоти.	Варфарин на невизначений термін.
АФС на підставі лабораторних критеріїв та $\geq 1$ втрати плода в терміні $\geq 10$ тижнів вагітності або $\geq 3$ незрозумілих послідовних спонтанних втрат вагітності в терміні $< 10$ тижнів вагітності та БЕЗ артеріального або венозного тромбозу в анамнезі	Профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів і низькі дози ацетилсаліцилової кислоти	Профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів і низькі дози ацетилсаліцилової кислоти протягом шести тижнів, незалежно від шляху розродження.
АФС на підставі лабораторних критеріїв та $\geq 1$ передчасних пологів морфологічно нормального немовляти до 34 тижнів гестації внаслідок плацентарної недостатності та БЕЗ артеріального або венозного тромбозу в анамнезі.	Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти. У випадках неефективності ацетилсаліцилової кислоти або коли дослідження плаценти показує поширене децидуальне запалення та васкулопатію і/або тромбоз, профілактичне застосування низькомолекулярних гепаринів із низькою дозою ацетилсаліцилової кислоти.	Вагінальні пологи: компресійні панчохи та низькі дози ацетилсаліцилової кислоти протягом 6 тижнів. Кесарів розтин: профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів і низькі дози ацетилсаліцилової кислоти протягом 6 тижнів. Профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів і низькі дози ацетилсаліцилової кислоти протягом 6 тижнів незалежно від шляху розродження.
АФС на підставі лише лабораторних критеріїв (БЕЗ клінічних критеріїв для АФС).	Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти.	Вагінальні пологи: компресійні панчохи та низькі дози ацетилсаліцилової кислоти протягом 6 тижнів. Кесарів розтин: профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів і низькі дози ацетилсаліцилової кислоти протягом 6 тижнів.

Дози	Гепарини
Профілактична доза	Еноксапарин: Вага < 100 кг: 40 мг підшкірно (п/ш) 1 раз на день. Вага ≥ 100 кг: 60 мг п/ш 1 раз на день. Далтепарин: Вага < 100 кг: 5000 Од п/ш 1 раз на день. Вага ≥ 100 кг: 7500 Од п/ш 1 раз на день.
Терапевтична доза	Еноксапарин 1 мг/кг п/ш кожні 12 годин. Далтепарин 100 Од /кг п/ш кожні 12 годин.

дозу низькомолекулярного гепарину, приймають останню дозу за 24 години до пологів [35–37]. Застосування антикоагулянту можна відновити через 4–6 годин після вагінальних пологів або через 6–12 годин після кесаревого розтину, якщо немає значної кровотечі або її ризику [3].

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

#### Діагностична оцінка

Ми проаналізували дані медичної документації пацієнтки, оцінили перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, лабораторних та інструментальних методів обстеження, стан плода та дитини під час пологів та в післяпологовий період. Діагностика та менеджмент пацієнтки виконувався згідно з міжнародними рекомендаціями та чинними наказами Міністерства охорони здоров'я України.

#### Терапевтичне втручання

Пацієнтка протягом вагітності отримувала антитромботичну терапію, протималярійні препарати, препарати прогестерону, заліза. Також надавалася психологічна підтримка, нутритивна саплементція у вигляді вітамінно-мінерального комплексу, що містив метилфолат, омега-3 поліненасичених жирних кислот, магнію, вітамінів B<sub>6</sub> та D<sub>3</sub>.

Також проводилось регулярне перинатальне спостереження та скринінг кожні 2 тижні до 22-го тижня вагітності, протягом яких патології плода виявлено не було.

#### Опис випадку

Жінка віком 31 рік у терміні вагітності 4-й тиждень звернулася до консультативного відділення ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» зі скаргами на раптову кровотечу зі статевих шляхів. Вагітність третя, бажана. Перша й друга вагітності завмерли на 11–12-му та 8–9-му тижнях відповідно, попередньо обстеження на причини невиношування не проводилося.

Показник	Результат	Термін вагітності, тижні	Одиниці вимірювання	Референтні значення
Антитіла до B2GP1 IgM	50,7	4–5	Од/мл	до 20
Антитіла до кардіоліпіну IgM	20,0	4–5	Од/мл	до 10
Вовчаковий антикоагулянт	1,35	4–5	умовні одиниці	0,8–1,2
Антитіла до B2GP1 IgM	52,9	16	Од/мл	до 20
Антитіла до кардіоліпіну IgM	21,8	16	Од/мл	до 10
Вовчаковий антикоагулянт	1,44	16	умовні одиниці	0,8–1,2

Сімейний анамнез: у батька – тромбоемболія легеневої артерії у віці 49 років, у прабабків по батьковій лінії – тромбози, у дідуся по материнській лінії – інсульт. Анамнез життя пацієнтки не обтяжений тромбозами.

На момент первинного звернення (4–5-й тиждень вагітності) у загальному аналізі крові пацієнтки визначено зниження рівня гемоглобіну (108 г/л), водночас рівень еритроцитів ( $4,32 \times 10^{12}/л$ ), лейкоцитів ( $7,9 \times 10^9/л$ ), тромбоцитів ( $339 \times 10^9/л$ ) – у межах норми. Із цього приводу на 4–5-му тижні вагітності вона була направлена до гематолога. Після виключення спадкової тромбофілії, методом ELISA була виявлена наявність АФА: антитіла до B2GP1 IgM 50,7 Од/мл (норма до 20 Од/мл), антитіла до кардіоліпіну IgM 20,0 Од/мл (норма до 10 Од/мл), вовчаковий антикоагулянт: 1,35 умовної одиниці (норма 0,8–1,2 умовної одиниці). Починаючи з 5–6-го тижня вагітності пацієнтці були призначені: заліза сульфат для корегування залізодефіцитної анемії легкого ступеня тяжкості, антитромботична терапія, а саме ацетилсаліцилова кислота в дозі 150 мг, дидрогестерон та полівітамінний комплекс.

На 16-му тижні вагітності під спостереженням гематолога встановлено наявність АФС (подвійна позитивність), високий ризик тромботичних ускладнень (табл. 4). Із цього моменту призначено ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг на день та еноксапарин натрію в дозі 40 мг на день, які пацієнтка приймала до 36-го тижня вагітності.

З огляду на періодичне підвищення температури тіла, алопецію та персистенцію АФА на 18-му тижні вагітності виникла підозра на СЧВ і пацієнтка була скерована до ревматолога.

На 19-му тижні вагітності після лабораторного дообстеження (табл. 5) виявлено підвищений титр антинуклеарних антитіл (ENA-скринінг: 0,9 за норми до 0,7) та антитіла до дволанцюгової ДНК (12 МО/мл за норми до 10), на підставі чого був встановлений остаточний діагноз: «Вагітність III, 19 тиждень. Системний червоний вовчак, асоційований з антифосфоліпідним синдромом». Призначено гідроксихлорохін 200 мг на день, який пацієнтка продовжила приймати до завершення вагітності та відзначила зменшення зазначених вище симптомів.

Оскільки в Україні не існує загальновизнаного стандарту діагностики й менеджменту АФС у вагітних, курація пацієнтки проводилась відповідно до міжнародних рекомендацій.

На 21-му тижні вагітності рівень гемоглобіну досяг референтних значень (126 г/л), водночас пацієнтці було рекомендовано продовжити прийом заліза сульфату. Протягом усього подальшого періоду вагітності проводився динамічний

Таблиця 5. Результати імунологічних досліджень

Показник	Результат	Термін вагітності, тижні	Одиниці вимірювання	Референтні значення
ЕНА-скрінг	0,9	16	умовні одиниці	до 0,7
Антитіла до дволанцюгової ДНК	12	16	МО/мл	до 10

контроль за показниками крові, який не виявляв відхилень від норми.

Слід зазначити, що за даними скрінингових і додаткових ультразвукових обстежень (фетометрія, плацентометрія, доплерометрія) і кардіотокографії стан плода був розцінений як задовільний.

На 32–33-му тижнях вагітності було проведено повторне лабораторне обстеження на АФА методом ELISA: антитіла до кардіоліпіну IgG 5,7 GPL-Од/мл (норма до 10) і IgM 19,0 MPL-Од/мл (норма до 10), антитіла до  $\beta$ 2GP1 IgG 0,6 Од/мл (норма до 0,7). Спостерігався недостатній титр критеріальних антитіл, однак сумісний консиліум акушера-гінеколога та ревматолога дав змогу зробити висновок, що це було пов'язано з впливом протималарійного препарату гідроксихлорохіну.

Пологи термінові, відбулись на 37-му тижні вагітності, вагінальні, перебігали без ускладнень. Народився здоровий хлопчик 3400 г, 53 см. Ранній і пізній післяпологовий періоди без особливостей. Через 6 годин після пологів відновили застосування еноксапарину в дозі 40 мг на день, який пацієнтка приймала в післяпологовому періоді до 6 тижнів.

Породілля з дитиною були виписані зі стаціонару на третю добу в задовільному стані під диспансерний нагляд сімейного лікаря. Пацієнтці рекомендовано динамічне спостереження в ревматолога з приводу СЧВ. Незважаючи на те що в дитини не виявлено вроджених вад під час народження, було наголошено щодо обов'язкового проведення неврологічно-офтальмологічної та слухової оцінки у віці 1,5–3 років.

## ОБГОВОРЕННЯ

Діагностика та менеджмент АФС поза вагітністю в практиці акушера-гінеколога продовжують залишатися контроверсійними. Безумовно, ведення таких пацієнток є складним і має базуватися на чітких міжнародних рекомендаціях, однак відсутність в Україні загальновизнаного стандарту ведення пацієнток із цим захворюванням створює чимале поле для поліпрагмазії та недодіагностики.

Мультифакторність патогенезу захворювання вимагає залучення до сумісного консультування та ведення вагітності декількох суміжних спеціалістів (гематолог, ревматолог). Водночас діагностика АФС під час вагітності критично обмежена в часі високим ризиком як втрати плода, так і розвитку важких перинатальних ускладнень, що можна попередити своєчасним призначенням антикоагулянтів.

Розвиток вторинної форми АФС у пацієнток із СЧВ добре описаний, а персоніфікований підхід до прегравідарного консультування таких хворих у більшості випадків дозволяє зменшити медикаментозне навантаження під час вагітності.

Варто звернути увагу, що в нашому клінічному випадку недостатній титр критеріальних антитіл не дозволяв тривалий час підтвердити діагноз АФС, однак це можна пояснити

дією протималарійного препарату гідроксихлорохіну, що був призначений для лікування СЧВ. Ймовірно, комбінована протитромботична терапія, що поєднувала ацетилсаліцилову кислоту та еноксапарин із гідроксихлорохіном, знизила ризик тромбозу та несприятливий вплив антитіл на перебіг вагітності.

Також слід зазначити, що у 20% випадків запропоноване міжнародними рекомендаціями лікування не запобігає акушерській захворюваності [38]. Для пацієнток, які мають несприятливий результат вагітності, незважаючи на анти-тромботичну терапію, не існує терапії другої лінії з доведеною ефективністю, хоча встановлено, що протималарійний препарат гідроксихлорохін знижує рівень АФА [3, 39, 40].

## ВИСНОВКИ

АФС як одна з форм тромбофілій є причиною неплідності, ранніх втрат вагітності та важких перинатальних ускладнень, що вимагає мультидисциплінарного підходу до його менеджменту.

Оскільки АФС є рідкісною причиною звичного невиношування вагітності, встановити діагноз до гестації не завжди можливо, адже діагностика первинної форми ускладнена тим, що перші клінічні прояви з'являються на ранніх термінах гестації.

Створення національних стандартів ведення вагітних з АФС дасть змогу підвищити обізнаність лікарів акушерів-гінекологів щодо критеріїв діагностики та тактики ведення захворювання, дозволить знизити перинатальні втрати та зменшити медикаментозне навантаження на внутрішньоутробного пацієнта.

## Конфлікт інтересів

Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів та зв'язку з фармацевтичними компаніями.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Petri M. Antiphospholipid Syndrome. *Translational Research*. 2020; Nov; 225:70–81. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.006
- Regan L, Rai R, Saravelos S, et al. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. *BJOG*. 2023 Nov; 130(12):e9–e39. DOI: 10.1111/1471-0528.17515
- Lockwood CJ, Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome: Obstetric implications and management in pregnancy [Internet]. UpToDate. 2024 15 May. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-obstetric-implications-and-management-in-pregnancy?topicRef=4682&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-obstetric-implications-and-management-in-pregnancy?topicRef=4682&source=see_link)
- Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *Journal of Korean Medical Science*. 2021; Jan 25; 36(4): e24. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e24
- Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care and Research*. 2013 Nov; 65(11):1869–73. DOI: 10.1002/acr.22066Chaturvedi
- Daya S, Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and Sterility*. Jul; 66(1):24–9. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58382-4
- Erkan D, Zuilu S. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. [Internet]. UpToDate. 2024 04 Mar. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-antiphospholipid-syndrome?topicRef=4682&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-antiphospholipid-syndrome?topicRef=4682&source=see_link)
- Radin M, Sciascia S, Bazzan M, et al. Antiphospholipid Syndrome Is Still a Rare Disease—Estimated Prevalence in the Piedmont and Aosta Valley Regions of Northwest Italy: Comment on the Article by Duarte-García et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 Oct; 72(10):1774–6. DOI: 10.1002/art.41401
- Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. 2021; 23(12): 85. DOI: 10.1007/s11926-021-01038-2
- Walter IJ, Haneveld MJK, Lely AT. 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
- Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2019 Sep; 71(9):1545–52. DOI: 10.1002/art.40901
- Hwang JJ, Shin SH, Kim YJ, et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in Korea: a Nationwide Population-based Study. *Journal of Korean Medical Science*. 2020 Feb 10; 35(5):e35. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e35
- Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Sep; 122(3):641–57. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a1060e
- Foddai SG, Radin M, Cecchi I, et al. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with late pregnancy complications and low-risk for chromosomal abnormalities. *Journal Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Nov; 18(11):2921–8. DOI: 10.1111/jth.15053
- Gibbins KJ, Tebo AE, Nielsen SK, et al. Antiphospholipid antibodies in women with severe preeclampsia and placental insufficiency: a case-control study. *Sage Journals*. 2018 Oct; 27(12):1903–10. DOI: 10.1177/0961203318787035
- Gropp K, Weber N, Reuter M, et al.  $\beta_2$ -glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood*. 2011 Sep 8; 118(10):2774–83. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339564
- Arreola-Díaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, et al. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Sage Journals*. 2022 Jan–Dec; 28:10760296221088576. DOI: 10.1177/10760296221088576
- Butt A, Erkan D, Lee AI. COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2022 Sep; 35(3): 101402. DOI: 10.1016/j.beha.2022.101402
- Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Antiphospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With COVID-19. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 Dec; 72(12):1998–2004. DOI: 10.1002/art.41425
- Gazzaruso C, Mariani G, Ravetto C, et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021 Jul; 52(1):85–91. DOI: 10.1007/s11239-020-02335-w
- Serrano M, Espinosa G, Lalueza A, et al. Beta-2-Glycoprotein-I Deficiency Could Precipitate an Antiphospholipid Syndrome-like Prothrombotic Situation in Patients With Coronavirus Disease 2019. *ACR Open Rheumatology*. 2021 Apr; 3(4):267–76. DOI: 10.1002/acr2.11245
- Erkan D, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis. [Internet]. UpToDate. 2024 27 Sep. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-diagnosis>
- Головач ІЮ, Чипко ТМ, Лазоренко ОО. Критеріальний і некритеріальний антифосфоліпідний синдром: концептуальні питання діагностики. *Український ревматологічний журнал*. 2021; 85(3):26–31. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16436 Golovach IU, Chipko TM, Lazorenko OO. Criterion and non-criterion antiphospholipid syndrome: conceptual issues of diagnosis. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2021; 85(3):26–31. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16436
- Chaturvedi S, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: Pathogenesis. [Internet]. UpToDate. 2024 26 Jul. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-pathogenesis>
- Zhang W, Gao F, Lu D, et al. Anti- $\beta_2$  glycoprotein I antibodies in complex with  $\beta_2$  glycoprotein I induce platelet activation via two receptors: apolipoprotein E receptor 2' and glycoprotein I ba. *Frontiers of Medicine*. 2016 Mar; 10(1):76–84. DOI: 10.1007/s11684-015-0426-7
- Sule G, Kelley WJ, Gockman K, et al. Increased Adhesive Potential of Antiphospholipid Syndrome Neutrophils Mediated by  $\beta_2$  Integrin Mac-1. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 Jan; 72(1):114–24. DOI: 10.1002/art.41057
- Bang S, Jang MJ, Kim KH, et al. Prevention of venous thromboembolism, 2nd edition: Korean Society of Thrombosis and Hemostasis Evidence-based Clinical Practice Guidelines. 2014 Feb; 29(2):164–71. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.2.164
- Shehata H, Ali A, Silva-Edge M, et al. Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? – a cohort study and systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2022 Jul 13; 12(7):e059519. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059519
- Carrasco MF, Triana AM, García ICC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Sep; 264: 21–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.002
- Erkan D, Ortel TL. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). [Internet]. UpToDate. 2024 05 Aug. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/catastrophic-antiphospholipid-syndrome-caps?topicRef=4682&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/catastrophic-antiphospholipid-syndrome-caps?topicRef=4682&source=see_link)
- Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology*. 2013 Sep; 52(9):1635–41. DOI: 10.1093/rheumatology/ket167
- Moulinet T, Dufrost V, Clerc-Urmès I, et al. Risk of thrombosis, pregnancy morbidity or death in antiphospholipid antibodies positive patients with or without thrombocytopenia. *European Journal of Internal Medicine*. 2021 Feb; 84:101–3. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.10.011
- Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020 Mar; 105(3): 562–72. DOI: 10.3324/haematol.2019.221945
- Erkan D, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Management. UpToDate. 2024 27 Sep. [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antiphospholipid-syndrome-management>
- Bauer KA, Lockwood CJ. Anticoagulation during pregnancy and postpartum: Selection and dosing. [Internet]. UpToDate. 2024 07 Oct. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/anticoagulation-during-pregnancy-and-postpartum-selection-and-dosing>
- Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Advances*. 2018 Nov 27; 2(22):3317–59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802
- Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants – and the challenge of event reporting. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Sep 27; 116(4):651–8. DOI: 10.1160/TH16-04-0305
- Latino JO, Udry S, Aranda FM, et al. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Sage Journals*. 2017 Aug; 26(9):983–88. DOI: 10.1177/0961203317692432
- Latino JO, Udry S, Aranda F, et al. Risk factors for early severe preeclampsia in obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment. The impact of hydroxychloroquine. *Sage Journals*. 2020 Nov; 29(13):1736–42. DOI: 10.1177/0961203320952850
- Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Apr; 118(4):639–46. DOI: 10.1055/s-0038-1632388

## ПЕРСИСТЕНЦІЯ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ, ОСОБЛИВОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ ВАГІТНОСТІ

### Клінічний випадок

**Л.В. Калугіна**, д. мед. н., професорка, провідна наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», головна наукова співробітниця відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

**І.О. Родіонова**, к. мед. н., доцентка кафедри внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка, м. Київ

**Р.О. Мневць**, асистент кафедри педіатрії, акушерства й гінекології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Т. Шевченка; лікар-інтерн ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

**Т.І. Юско**, к. мед. н., молодша наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

**Я.І. Шулдякова**, студентка ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

Оскільки антифосфоліпідний синдром (АФС) є рідкісним захворюванням, часто він залишається поза належною увагою клініцистів. Водночас АФС є однією з причин важких акушерських ускладнень, зокрема переривання вагітності на ранніх термінах та передчасних пологів.

Описано клінічний випадок перебігу вагітності за триместрами гестації, пологів і післяпологового періоду в жінки із системним червоним вовчаком, асоційованим з АФС, визначено особливості менеджменту вагітності, ведення пологів та післяпологового періоду.

Жінка віком 31 рік, у терміні вагітності 4 тижні, була госпіталізована із загрозою переривання вагітності. Вагітність третя. Перша і друга вагітності завмерли на ранніх термінах. Має обтяжений сімейний анамнез: батько помер від тромбоемболії легеневої артерії у віці 49 років, прабабки по батьковій лінії мали тромбози, дідусь по материнській лінії помер від інсульту. Анамнез життя пацієнтки не обтяжений тромбозами.

Після виключення спадкової тромбофілії за допомогою клініко-лабораторних обстежень була виявлена наявність антифосфоліпідних антитіл (антитіла до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1, кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт) та підвищений титр антинуклеарних антитіл (ЕНА-скринінг, антитіла до дволанцюгової ДНК).

Пацієнтка отримувала комбіновану протитромботичну терапію, що становила поєднання ацетилсаліцилової кислоти та еноксапарину з гідроксихлорохіном. У терміні 37 тижнів народила дитину шляхом вагінального розродження. Не мала жодних ускладнень пологів чи післяпологового періоду.

**Висновки.** З огляду на те, що АФС є доволі частою причиною невиношування вагітності, ця патологія вимагає належної уваги клініцистів. Діагностика й менеджмент цієї тромбофілії додатково ускладнюються тим, що в Україні не існує загальноприйнятого стандарту курації таких пацієнтів. Окрім цього, наявні критерії АФС не охоплюють усієї когорти пацієнток, які мають проблеми з виношуванням вагітності внаслідок дії антифосфоліпідних антитіл. Це створює труднощі з виявленням таких жінок та позбавляє їх належного лікування.

**Ключові слова:** антифосфоліпідний синдром, звичне невиношування, повторний викидень, системний червоний вовчак, клінічний випадок.

## PERSISTENCE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, FEATURES OF PREGNANCY MANAGEMENT

### Clinical case

**L.V. Kalugina**, MD, professor, leading researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine"; chief researcher, Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

**I.O. Rodionova**, PhD, associate professor, Department of Internal Medicine, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

**R.O. Mnevets**, assistant, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv; intern at the SI "Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine", Kyiv

**T.I. Yusko**, junior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the NAMS of Ukraine", Kyiv

**Y.I. Shuldiakova**, student, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

Since antiphospholipid syndrome (APS) is a rare condition, it is often overlooked by clinicians. At the same time, APS is one of the causes of serious obstetric complications, including early pregnancy loss and preterm birth.

This clinical case describes the course of pregnancy by trimesters, labor, and postpartum period in a woman with systemic lupus erythematosus associated with APS, highlighting the management of pregnancy, labor, and postpartum care.

A 31-year-old woman was hospitalized at 4 weeks of pregnancy with a threatened miscarriage. This was her third pregnancy. The first and second pregnancies ended in early miscarriage. She has a family history of thrombosis: her father died from pulmonary artery thrombembolism at 49 years old, paternal relatives had thrombosis, and her maternal grandfather died from a stroke. The patient's personal medical history is not complicated by thrombosis. After excluding inherited thrombophilia, clinical and laboratory tests revealed the antiphospholipid antibodies (anti- $\beta$ 2-glycoprotein 1, anticardiolipin, lupus anticoagulant) and an elevated titer of antinuclear antibodies (ENA screening, anti-double-stranded DNA antibodies).

The patient was given combined antithrombotic therapy with aspirin and enoxaparin, combined with hydroxychloroquine. At 37 weeks, woman delivered a baby per vias naturalis without any complications during labor or the postpartum period.

**Conclusions.** Considering that APS is a common cause of pregnancy loss, this pathology requires proper attention from clinicians. The diagnosis and management of this thrombophilia are further complicated by the lack of an accepted standard for the care of such patients in Ukraine. Additionally, the existing APS criteria do not cover all patients who face difficulties in carrying a pregnancy due to the presence of antiphospholipid antibodies. This creates difficulties in recognizing these women, leaving them without appropriate treatment.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, habitual miscarriage, recurrent miscarriage, systemic lupus erythematosus, clinical case.