

**RESEARCH****Open Access**

# Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a comprehensive literature review

Viorela Romina Murvai<sup>1,4</sup>, Radu Galiş<sup>2</sup>, Anca Panaitescu<sup>3</sup>, Casandra Maria Radu<sup>4</sup>, Timea Claudia Ghitea<sup>5\*</sup>,  
Paula Trif<sup>4</sup>, Miruna Onița-Avram<sup>6</sup>, Alexandra Alina Vesa<sup>4</sup> and Anca Huniadi<sup>4</sup>

## **Антифосфолипидный синдром при беременности: всесторонний обзор литературы**

**Перевод В.С. Гороховского**



# **Антифосфолипидный синдром при беременности: всесторонний обзор литературы**

Viorela Romina Murvai, Radu Galiş, Anca Panaitescu, Casandra Maria Radu, Timea Claudia Ghitea, Paula Trif, Miruna Onița-Avram, Alexandra Alina Vesa, Anca Huniadi

## **Резюме**

### **Предыстория**

Антифосфолипидный синдром (АФС) - аутоиммунное заболевание, связанное с тромботическими явлениями и неблагоприятными акушерскими исходами, особенно при его акушерской форме (ААФС). Поражая примерно 0,5% населения, АФС является ведущей причиной повторного невынашивания беременности, преэклампсии (ПЭ) и задержки роста плода (СЗРП). Несмотря на успехи в понимании его патофизиологии и ведении, оптимальные стратегии лечения АФС во время беременности остаются сложными и требуют систематической оценки. В этом обзоре обобщены современные данные о механизмах АФС, диагностических критериях и терапевтических вмешательствах, с акцентом на исходы для матери и плода при ААФС.

### **Методы**

Был проведен всесторонний поиск в базе данных PubMed для выявления исследований, посвященных патогенезу АФС, стандартам диагностики и эффективности лечения в акушерской практике. Критерии включения включали рандомизированные контролируемые исследования, когортные исследования и систематические обзоры, посвященные АФС и беременности.

### **Результаты**

Обзор подтвердил, что общепринятый патогенез АФС в настоящее время описывается моделью «двух ударов», при которой антифосфолипидные антитела (аФЛ-АТ) вызывают повреждение эндотелия, что приводит к тромбозу и плацентарной недостаточности. Эпидемиологический анализ подчеркивает распространенность и тяжесть АФС в акушерской практике, при этом волчаночный антикоагулянт (ВА) является значимым прогностическим фактором неблагоприятных исходов. Доказательства подтверждают



эффективность применения низких доз аспирина (НДА) и гепарина для снижения частоты выкидышей, в то время как дополнительные методы лечения, такие как гидроксихлорохин (ГКХ), показали многообещающие результаты в повышении частоты живорождений и снижении частоты преждевременных родов в группах высокого риска. Новые методы лечения, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF-альфа) и модуляторы оксида азота, могут принести дополнительную пользу в рефрактерных случаях.

### **Заключение**

АФС по-прежнему является важнейшим фактором, определяющим неблагоприятные исходы беременности, что требует точных диагностических критериев и индивидуальных подходов к лечению. В этом систематическом обзоре подчеркивается важность индивидуальных терапевтических схем для оптимизации здоровья матери и плода при ААФС и выделяются направления для будущих исследований, особенно в отношении новых фармакологических подходов. Для уточнения протоколов лечения и улучшения клинических рекомендаций по лечению АФС во время беременности необходимы дальнейшие исследования.

### **Введение**

В 1983 году впервые был описан приобретенный тип тромбофилии, новая патология, опосредованная аутоантителами, так называемый антифосфолипидный синдром [1]. АФС может проявляться как первичное изолированное состояние или как вторичное заболевание в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности системной красной волчанкой (СКВ) [2]. Помимо дисфункции иммунной системы, которая является одной из основных причин, приводящих к выработке патогенных антител, в патогенезе также участвует нарушение регуляции комплемента [3]. Позднее была описана менее распространенная и крайне тяжелая форма этой патологии, известная как катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). В этих критических случаях дисфункция мелких сосудов, питающих жизненно важные органы, приводит к обширному поражению органов и потенциально к полиорганной недостаточности [4]. Однако эта форма



встречается очень редко, менее чем у 1% пациентов с антифосфолипидным синдромом, но беременность является одним из возможных провоцирующих факторов [4]. Недавние исследования показывают, что редкие мутации в генах, регулирующих комплемент, могут играть важную роль в развитии КАФС. Эти генетические изменения, по-видимому, вызывают чрезмерную активацию комплемента, которая вместе с антифосфолипидными антителами (АФЛ-АТ) создает уязвимость для возникновения внезапных обширных тромбозов, характерных для КАФС [5].

Синдром проявляется в двух основных формах: тромботический АФС, характеризующийся образованием тромбов как в венозных, так и в артериальных сосудах, и акушерский АФС (ААФС) [6, 7]. Акушерский АФС влияет на исход беременности на разных этапах. Santacruz и соавторы описывают ранние осложнения, такие как повторяющиеся выкидыши в первом триместре, из-за того, что антифосфолипидные антитела нарушают функцию трофобласта. На более поздних стадиях плацентарная дисфункция приводит к таким рискам, как преэклампсия и задержка роста плода, преждевременные роды и перинатальная смертность [8,9,10].

Патофизиология, лежащая в основе АФС, обычно объясняется моделью «двух ударов», согласно которой антифосфолипидные антитела изначально вызывают дисфункцию эндотелия, а вторичный фактор окружающей среды вызывает клинические симптомы [11]. Хотя критерии диагностики АФС основаны на конкретных клинических и лабораторных показателях, недавние исследования выявили вариабельность профилей антител и возможность серонегативных случаев АФС, что усложняет как диагностику, так и лечение [12]. Это подчеркивает необходимость изучения нетрадиционных антител для улучшения диагностики и лечения сложных случаев АФС [13].

Лечение АФС во время беременности остается сложной задачей из-за вариативности симптомов и потенциальной тяжести последствий. Традиционные методы лечения, такие как прием малых доз аспирина и гепарина, используются для повышения шансов на успешное вынашивание беременности у женщин с этим заболеванием [7]. В то же время дополнительные методы лечения, такие как прием гидроксихлорохина,



показывают многообещающие результаты в случаях, не поддающихся стандартному лечению.

Реестр EUROAPS, запущенный в июне 2010 года как совместная веб-платформа, позволяет экспертам ретроспективно и проспективно вносить данные о случаях антифосфолипидного синдрома в акушерстве. Этот обширный реестр, содержащий данные о 1000 случаях, предоставляет важную информацию о клинических особенностях, профилях антител и лечении антифосфолипидного синдрома в акушерстве, подчеркивая необходимость стандартизированных протоколов для улучшения результатов лечения матери и плода [14].

В этом обзоре обобщены последние данные о серповидно-клеточной анемии при беременности, ее патогенезе, диагностических критериях и вариантах лечения. Изучив эти области, авторы обзора стремятся дать представление об уникальных проблемах, связанных с серповидно-клеточной анемией при беременности, и о новейших подходах к улучшению результатов лечения для женщин с этим заболеванием и их детей.

## **Методы**

### **Стратегия поиска и сбора данных**

Был проведен систематический обзор литературы для оценки диагностики, лечения и последствий для матери и плода, связанных с антифосфолипидным синдромом у беременных женщин. С января 2018 года по октябрь 2024 года проводился поиск в электронной базе данных PubMed. Стратегия поиска включала ключевые слова и термины медицинской тематической рубрики, такие как «антифосфолипидный синдром», «беременность», «лечение антифосфолипидного синдрома», «тромбоз при беременности» и «последствия для плода». Для оптимизации релевантности были применены фильтры для англоязычных и бесплатных полнотекстовых статей.

### **Критерии приемлемости**

Статьи отбирались по следующим критериям: (1) исследования с участием беременных женщин, у которых был диагностирован АФС в соответствии с международными критериями (2); исследования, в которых сообщалось о



результатах для матери и/или плода при беременности с АФС (3); обзоры или клинические испытания, в которых обсуждалось лечение АФС во время беременности, например, низкомолекулярным гепарином, аспирином или кортикостероидами. Исключенные исследования включали исследования на животных, статьи на других языках, дубликаты публикаций, исследования с неподтвержденными диагнозами АФС, исследования, в которых не рассматривались результаты для матери, плода или новорожденного, неопубликованные или не прошедшие рецензирование источники, исследования с небольшим количеством участников или значительными методологическими ограничениями, а также исследования, в которых основное внимание уделялось другим заболеваниям, а не АФС.

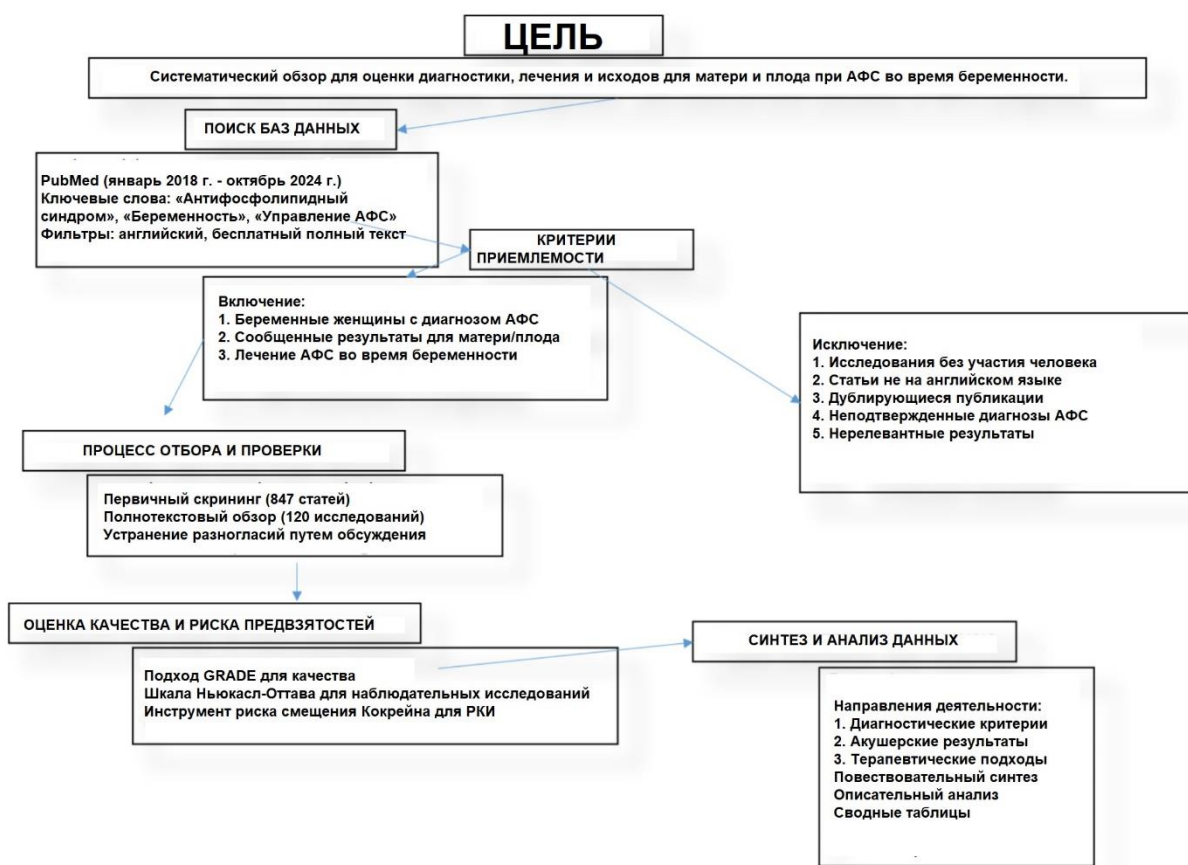


Рисунок 1. Блок-схема

## Процесс отбора

В результате первоначального поиска было найдено 847 статей, которые были отфильтрованы по заголовкам и аннотациям, и 120 исследований были отобраны для полнотекстового анализа. Все разногласия по поводу отбора статей были обсуждены и устранены.



## **Оценка качества и риска предвзятости**

Качество включенных в обзор исследований оценивалось с использованием подхода Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Для обсервационных исследований применялась шкала Ньюкасла-Оттавы, а для рандомизированных контролируемых исследований — инструмент Cochrane Risk of Bias. Каждое исследование оценивалось с учетом методологической строгости, размера выборки и значимости для АФС при беременности.

## **Синтез и анализ данных**

Данные были обобщены в виде повествования с акцентом на три основные области: (1) диагностические критерии и проблемы, связанные с АФС во время беременности, (2) акушерские исходы и осложнения, связанные с АФС, и (3) терапевтические подходы, включая антикоагулянты и иммунодепрессанты. Был проведен описательный анализ для выявления общих результатов, а также составлены сводные таблицы для иллюстрации результатов лечения и осложнений беременности. Также были обсуждены последствия полученных результатов для клинической практики и исследований. Были составлены таблицы для демонстрации диагностических критериев и обобщения протоколов лечения и результатов при АФС во время беременности.

## **Результаты**

### **Ключевые выводы из научной литературы: результаты, методы лечения и рекомендации при АФС во время беременности**

Всесторонний обзор литературы по антифосфолипидному синдрому при беременности проливает свет на несколько ключевых моментов в ключевых тематических областях: клиническое ведение, терапевтические вмешательства, стратификация рисков и исходы беременности. Эти результаты служат основой для оптимизации клинической практики в этой группе высокого риска.

#### **1. Влияние АФС на исходы беременности и ключевые факторы риска**



АФС в значительной степени связан с неблагоприятными исходами беременности, включая повторные выкидыши на ранних сроках, преэклампсию, задержку роста плода и мертворождение. Количественный анализ неизменно выявляет корреляцию между высокими титрами антифосфолипидных антител (АФЛ-АТ), таких как антикардиолипиновые антитела IgG и антитела к бета-2-гликопротеину I, и повышенным риском таких исходов. У пациентов с множественными положительными результатами анализа на АФЛ-АТ или постоянно повышенными уровнями антител наблюдается значительно более высокая частота осложнений. Было доказано, что раннее выявление групп высокого риска с помощью повторных анализов на антитела и структурированного мониторинга состояния плода позволяет своевременно принимать меры и потенциально снизить заболеваемость.

2. Терапевтические вмешательства: эффективность и новые варианты

Исследования, оценивающие эффективность терапевтических стратегий, показывают, что комбинированная антикоагулянтная терапия, в частности одновременное применение низкомолекулярного гепарина и низких доз аспирина, значительно повышает частоту живорождений у пациенток с АФС. Новые фармакологические препараты, в том числе гидроксихлорохин и ингибиторы комплемента, продемонстрировали эффективность в случаях рефрактерного АФС и снижают частоту акушерских осложнений, особенно в случаях АФС, осложненных сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка (СКВ). Систематические обзоры и метаанализы показывают статистически значимое улучшение акушерских исходов при использовании этих дополнительных методов лечения, что подчеркивает необходимость индивидуальных планов лечения и постоянной оценки новых фармакологических препаратов для лечения АФС. Для лечения сложного клинического проявления АФС у беременных пациенток необходим междисциплинарный подход, объединяющий знания в области акушерства, ревматологии и гематологии, и в современных рекомендациях рекомендуется такая комплексная модель лечения.

3. АФС и сопутствующие аутоиммунные заболевания: совокупные риски



Сосуществование АФС с аутоиммунными заболеваниями, чаще всего с СКВ, повышает риск во время беременности. Данные свидетельствуют о том, что у беременных пациенток с АФС и СКВ чаще наблюдаются тромботические осложнения, преэклампсия и задержка роста плода. Лечение таких случаев часто требует усиленной антикоагулянтной и иммуносупрессивной терапии, поскольку стандартных протоколов лечения АФС может быть недостаточно для контроля активности заболевания и предотвращения акушерских осложнений. Этой подгруппе пациентов помогает расширенный протокол лечения, включающий иммуносупрессивные препараты и таргетные биологические препараты для устранения сопутствующих иммунологических и тромботических рисков.

#### 4. Обобщение фактических данных и руководств.

Систематические обзоры и метаанализы дают полное представление об эффективности различных стратегий лечения, в частности комбинаций антикоагулянтов, при беременности, осложненной АФС. Эти исследования подтверждают, что комплексные, научно обоснованные вмешательства значительно снижают заболеваемость во время беременности и повышают процент живорождений. Консенсусные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американского колледжа ревматологии (ACR) предлагают надежные, научно обоснованные рекомендации, которые помогают принимать клинические решения и способствуют стандартизации лечения в различных клинических условиях. Такие рекомендации подчеркивают важность индивидуальной оценки рисков и подтверждают эффективность комбинированной антикоагулянтной терапии как основного метода лечения АФС во время беременности.

### Патогенез

АФС возникает в результате нарушения работы иммунной системы, которая вырабатывает патогенные антитела, известные как антифосфолипидные антитела [4]. АФС все чаще рассматривается через призму модели «двух ударов» [15]. Антифосфолипидные антитела приводят к дисфункции эндотелия, что требует наличия вторичного провоцирующего фактора окружающей среды для проявления клинических симптомов. Факторы



окружающей среды, в частности инфекции, считаются ключевыми провоцирующими факторами, которые могут усугублять симптомы АФС, стимулируя выработку аномальных антител [16]. Mendoza-Pinto и др. сообщают, что почти в половине случаев КАФС причиной являются инфекции, в том числе бактериальные патогены, такие как кишечная палочка и золотистый стафилококк, а также вирусные агенты, такие как цитомегаловирус и вирус Эпштейна — Барр. Считается, что эти инфекции усугубляют воспалительные и тромботические процессы при АФС, что приводит к тяжелому мультисистемному поражению, характерному для КАПС [17].

Исследование прогностической модели, проведенное Ваños и соавторами подчеркивает, что демографические факторы, такие как этническая принадлежность и выбор образа жизни, например курение, повышают риск неблагоприятных исходов беременности при АФС. Эти результаты подчеркивают важность ранней целенаправленной оценки рисков для улучшения результатов [18]. Дополнительные факторы, связанные с этим, показаны на рис. 1.

### **Модель двойного удара в патогенезе АФС**

Разнородная группа антифосфолипидных антител находится в эндотелии и некоторых клетках, участвующих в каскаде коагуляции, таких как тромбоциты [1]. Сначала антифосфолипидные антитела вызывают повреждения эндотелия, а при повторном воздействии нарушается целостность сосудов, что приводит к образованию тромба [19]. В соответствии с этим «двухэтапным» механизмом, антифосфолипидные антитела приводят к плацентарной недостаточности, вызывая провоспалительное состояние в сосудистой стенке трофобластных тканей, что приводит к протромботическому состоянию [20]. Из-за прямого взаимодействия с плацентарной тканью антифосфолипидные антитела нарушают функцию трофобласта и развитие плаценты [21]. Это взаимодействие может привести к нарушению инвазии трофобласта и снижению секреции хорионического гонадотропина, необходимого для «здоровья» плаценты. Эти эффекты



способствуют развитию распространенных осложнений беременности, связанных с АФС, таких как преэклампсия и задержка роста плода [22].

Недавнее исследование подтверждает гипотезу «второго удара» при АФС. Различия в частоте рецидивов и проявлениях между изолированным тромботическим АФС (ИТАФС) и изолированным акушерским АФС (ИААФС) позволяют предположить, что для каждого подтипа могут требоваться различные вторичные триггеры. При ИТАФС провоцировать тромботические могут события сердечно-сосудистые факторы стресса в то время как при ИААФС повышенная экспрессия  $\beta 2\text{GPI}$  в тканях плаценты, вероятно, способствует сосудистой дисфункции во время беременности [23].

Провоспалительное состояние, опосредованное антифосфолипидными антителами, усугубляется воспалительными факторами, такими как отложение IgG и комплемента, нейтрофильная инфильтрация, а также локальная секреция TNF-альфа [1]. Новые данные указывают на то, что активация комплемента и дисфункция эндотелия являются важнейшими механизмами патофизиологии АФС. Активация комплемента, часто вызываемая антифосфолипидными антителами, может привести к повреждению эндотелия и последующему тромбозу, что подчеркивает значимость этих процессов как при тромботических, так и при акушерских проявлениях АФС. Понимание этих механизмов обеспечивает более четкую основу для модели «двух ударов» [24].

При беременности с антифосфолипидным синдромом активация комплемента, вызванная антифосфолипидными антителами, нарушает функцию плаценты, вызывая воспаление, тромбоз и нарушение кровотока, что приводит к задержке роста плода, преэклампсии и потере беременности [25, 26].

Антифосфолипидные антитела также могут оказывать различное негативное влияние на беременность. Например, считается, что они влияют на имплантацию эмбриона, препятствуя децидуализации эндометрия [1]. Они также снижают жизнеспособность и инвазивность трофобласта или даже вызывают апоптоз трофобласта, в обоих случаях нарушая нормальное функционирование плаценты [1]. Последствиями плацентарной дисфункции, вызванной АФЛ-АТ, являются несколько акушерских осложнений, таких как мертворождение, замедление роста плода или преэклампсия [1, 27]. Кроме



того, недавно было высказано предположение, что АФЛ-АТ может препятствовать развитию яйцеклетки после секреции в фолликулярную жидкость [1, 28].

Помимо вклада АФЛ-АТ в патогенез антифосфолипидного синдрома, потеря беременности при АФС может быть связана с материнскими спиральными артериями, в которые может проникать экстравазальный цитотрофобласт, что приводит к ранним выкидышам и повторяющимся потерям беременности [29,30,31]. С другой стороны, нарушение трансформации спиральных артерий наряду с каскадом коагуляции и системой комплемента может вызывать потерю беременности на поздних сроках и преэклампсию [30].

### **Генетические и иммунологические различия**

Недавние исследования выявили различные генетические маркеры, связанные с разными подтипами антифосфолипидного синдрома, что позволяет предположить наличие уникальных генетических основ для акушерского АФС и тромботического АФС [32, 33]. Например, полиморфизмы в таких генах, как STAT4, TNFAIP3 и HIP1, связаны с повышенным риском акушерского АФС, что указывает на генетическую предрасположенность к осложнениям, связанным с беременностью, у пациентов с АФС [34, 35, 36]. С другой стороны, такие гены, как PF4V1, SERPINE1 и VEGFA, связаны с ТАФС, что указывает на генетическую предрасположенность к тромботическим событиям [33]. Эти результаты подтверждают идею о том, что ААФС и ТАФС могут представлять собой отдельные клинические подтипы с уникальными патофизиологическими механизмами.

Исследование, изучающее основные мишени аутоантител при акушерском антифосфолипидном синдроме, идентифицирует комплекс  $\beta 2\text{GPI}$  / HLA-DR как ключевую мишень при акушерском АФС, особенно при повторном невынашивании беременности. Этот комплекс, образующийся, когда  $\beta 2\text{GPI}$  связывается с HLA-DR на антигенпрезентирующих клетках, выделяет уникальные эпитопы, которые запускают аутоиммунный ответ. Аутоантитела против этого комплекса вызывают опосредованное комплементом повреждение ткани плаценты, способствуя тромбозу и плацентарной недостаточности, которые ставят под угрозу выживание плода. Кроме того,



определенные аллели HLA-DR, такие как HLA-DR4, HLA-DR7 и HLA-DR13, повышают вероятность связывания  $\beta$ 2GPI и аутоиммунных реакций, что указывает на генетическую предрасположенность к АФС у некоторых людей [37].

### **Внеклеточные ловушки нейтрофилов при АФС**

Традиционно антифосфолипидные антитела активируют эндотелиальные клетки, способствуя тромбозу и активации комплемента, что усугубляет воспаление и дисфункцию плаценты. Недавние открытия выявили дополнительные механизмы, в том числе внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET) и толл-подобные рецепторы (TLR). Антифосфолипидные антитела запускают высвобождение NET, усиливая коагуляцию, а активация TLR инициирует воспалительные реакции, которые ухудшают течение беременности. Высвобождение микрочастиц из активированных клеток еще больше усиливает коагуляцию и воспаление, подчеркивая сложную патологию АФС и подтверждая необходимость целенаправленной терапии, направленной как на тромбоз, так и на воспаление [29, 34, 38].

### **Эпидемиология**

АФС ежегодно поражает 2–5 человек на 100 000 населения европеоидной расы, а распространенность заболевания составляет 40–50 человек на 100 000 [39, 40]. Хотя точная распространенность заболевания остается неясной, считается, что оно поражает 0,5% населения, преимущественно в возрасте около 35 лет и чаще у женщин [1, 15]. Это гендерное неравенство привлекло внимание к исходу беременности, показав, что женщины с предшествующими тромботическими событиями сталкиваются с высоким риском осложнений [8]. Осложнения беременности, в том числе задержка роста плода (ЗРП), возникают в 2–8% беременностей в развитых странах, но о них сообщают в 12–30% случаев ААФС [41].

Что касается потери беременности, считается что АФС является причиной примерно 15% случаев [34]. Однако потеря беременности происходит в 34–76% случаев АФС [42]. Кроме того, у женщин с АФС в 54% случаев случаются повторные выкидыши в первом триместре [9]. Недавнее европейское исследование, в котором приняли участие 1000 женщин с акушерским АФС,



показало, что процент потери плода по-прежнему очень высок — около 27% [43].

Другим осложнением беременности у женщин с АФС является преэклампсия, которая встречается с частотой от 10 до 48% [43,44,45]. Кроме того, если пересчитать проценты, то считается, что примерно 1 из 7 случаев преэклампсии может быть связан с АФС [45]. Однако ПЭ возникает менее чем в 5% беременностей, при беременности с АФС его частота увеличивается до 17,3%, но только у 0,5% беременных развивается тяжелая форма ПЭ [40].

Самая тяжелая форма АФС, так называемый катастрофический АФС, встречается всего в 1% случаев АФС. Общая смертность при этом составляет примерно 36%, и в первую очередь это связано с быстро развивающимися микротромбозами в нескольких органах [46, 47]. Примерно в 8% случаев беременность является провоцирующим фактором для развития катастрофического АФС [43]. Кроме того, частота развития катастрофического АФС во время беременности по сравнению с небеременными женщинами намного выше (48,2 против 26,3%) [43].

Распространенность АФС во время беременности подчеркивает необходимость точных диагностических критериев для обеспечения возможности раннего вмешательства и улучшения результатов, что делает этот обзор важным для углубления клинического понимания.

### **Диагностические критерии**

Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) совместно с Европейским альянсом ассоциаций по ревматологии (EULAR) разработал конкретные диагностические критерии антифосфолипидного синдрома [48]. Диагноз антифосфолипидного синдрома ставится на основании сочетания клинических проявлений и лабораторных данных, а классификационные критерии служат стандартизированными инструментами для исследований и клинической стратификации. Исторически сложилось так, что критериями Саппоро (1999) и их пересмотренной версией 2006 года в Сиднее была заложена основа для классификации АФС. Однако в 2023 году в классификационные критерии ACR/EULAR был внесен более точный и взвешенный подход к АФС, что улучшило стратификацию рисков и повысило



клиническую применимость. Для точной диагностики антифосфолипидного синдрома необходимы как клинические, так и серологические критерии, требующие наличия как минимум одного клинического и одного лабораторного признака [49].

Критерии классификации ACR/EULAR 2023 года уточняют классификацию APS с помощью взвешенной модели оценки, которая объединяет клинические и лабораторные данные, повышая специфичность и качество лечения пациентов. Ключевым достижением является признание акушерских осложнений в качестве критических показателей APS. Тяжелая преэклампсия, задержка роста плода и потеря беременности на поздних сроках теперь включены в классификацию, что позволяет отличить акушерский APS от его тромботической формы. В обновленной классификации больше внимания уделяется осложнениям, связанным с беременностью, особенно тем, которые вызваны плацентарной дисфункцией. Признание осложнений, связанных с плацентарной дисфункцией, проявлениями АФС подчеркивает необходимость индивидуального наблюдения и целенаправленной антикоагулянтной терапии при беременности высокого риска [50].

Хотя классификационные критерии не являются эквивалентом диагностических критериев, их клиническая ценность очевидна при оценке состояния пациентов и ведении пациентов. Интеграция классификационных критериев ACR/EULAR 2023 года в процесс принятия клинических решений позволяет применять более стандартизированный, научно обоснованный подход к диагностике и оценке рисков при АФС, что в конечном итоге улучшает состояние матери и плода [50].

Критерии также подчеркивают важность подтверждения стойкого положительного результата теста на антифосфолипидные антитела (АФЛ-АТ) путем повторного тестирования с интервалом не менее 12 недель. Волчаночный антикоагулянт остается наиболее прогностическим маркером, за ним следуют антитела к кардиолипину и анти- $\beta 2$ GPI, что обеспечивает точную классификацию. Предлагая структурированную и научно обоснованную систему, обновленные критерии упрощают выявление АФС, поддерживают целенаправленные подходы к лечению и способствуют



проведению исследований, сохраняя при этом четкое различие между классификацией и диагностикой.

Sciascia и соавторы подчеркивают, что для диагностики АФС и стратификации риска необходимо проводить точный анализ на антифосфолипидные антитела. К ключевым анализам относятся волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и бета-2-гликопротеину I, которые в совокупности дают полное представление о профиле антифосфолипидных антител. Такие достижения, как тест генерации тромбина (TGAs), позволили усовершенствовать оценку риска, учитывая как прокоагулянтную, так и антикоагулянтную динамику [51].

Волчаночный антикоагулянт считается основным фактором риска тромбоза у небеременных пациенток. Известно, что у беременных женщин волчаночный антикоагулянт является основным фактором риска неблагоприятного исхода беременности [52]. Недавнее исследование выявило особенно высокую распространенность волчаночного антикоагулянта (82,5%) и тройных положительных антифосфолипидных антител (52,5%) среди пациенток с АФС и тяжелой преэклампсией [53]. Если он обнаруживается в начале беременности, это связано с тромботическими явлениями в плаценте со стороны матери [54]. Выявление ВА может быть связано с обнаружением среднего или высокого титра (более 40 GPL/MPL1 или более 99-го перцентиля) антикардиолипидных антител, изотипов IgG и IgM, а также антител IgG/IgM к B2-GPI [55, 56]. Чтобы результат считался положительным, любой из критериев должен быть подтвержден вторым тестом, проведенным через 12 недель после первого [43]. Наиболее сильными предикторами АФС считаются упомянутая выше тройная положительная реакция в сочетании с тромботическими событиями в анамнезе [8, 57].

Лабораторным маркером, который может помочь в выявлении беременностей с АФС высокого риска, является комплемент [58]. В таких случаях низкий

---

<sup>1</sup> Результаты анализа на антитела к кардиолипину, выраженных в единицах GPL (для IgG) и MPL (для IgM). Для IgG: < 12 GPL ЕД/мл — антител нет; 12–40 GPL ЕД/мл — низкая концентрация антител; 40 GPL ЕД/мл — высокая концентрация антител. Для IgM: 0–10 MPL- ЕД/мл — референсные значения (В.Г.)



уровень циркулирующих компонентов комплемента может указывать на более высокую вероятность акушерских осложнений [59]. Saleh и соавторы также наблюдали связь между гипокомплементемией и повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, в частности преэклампсии и задержки внутриутробного развития. Это позволяет предположить, что низкий уровень комплемента может служить биомаркером для оценки рисков беременности у пациенток с АФС и СКВ. Однако существует ограниченное количество доказательств того, что потребление комплемента является надежным маркером высокого риска, поскольку было проведено лишь несколько исследований с участием небольшого числа пациентов [60].

Другим полезным биомаркером являются анти-фосфатидил-сериновые/протромбиновые антитела (aPS/PT); их наличие также может предсказать задержку внутриутробного развития или преэклампсию при беременности на фоне АФС, и их важность заключается в выявлении пациентов, нуждающихся в дополнительном лечении, поскольку процессы, в которых они участвуют, не поддаются обычному медикаментозному лечению [61].

Однако у некоторых пациентов не наблюдается серологического профиля, соответствующего критериям классификации; эти случаи составляют так называемую «некритериальную» группу АФС [62]. У пациентов из этой группы наблюдаются клинические проявления, связанные с АФС, по крайней мере одно из следующих: тромбоз поверхностных вен, тромбоцитопения, микроангиопатия, поражение сердечных клапанов, сетчатое ливедо, мигрень, хорея, судороги, миелит или «волчаночноподобные» проявления [63, 64]. У этой группы пациенток часто возникают акушерские осложнения, такие как выкидыш и преэклампсия, даже без традиционных антител к АФС [65].

Диагностика АФС может быть затруднена, особенно у «пациентов с АФС-подобными симптомами». Для повышения точности диагностики и выявления пациентов с АФС-подобными симптомами, которым в противном случае диагноз может быть поставлен не сразу, было предложено расширить тестирование, включив в него антитела, не соответствующие критериям, такие как антифосфатидилэтаноламин. Хотя этот более широкий подход направлен



на то, чтобы облегчить раннее вмешательство и потенциально снизить риск тромбоза и акушерских осложнений, его практическая ценность остается неопределенной, поскольку многие из этих антител не обладают достаточной специфичностью и не всегда связаны с клиническими проявлениями [66].

У пациентов с акушерским АФС и у пациентов с тромботическим АФС (ТАФС) наблюдаются разные профили антифосфолипидных антител, как подчеркивают Anunciación-Llunell и соавтор. В частности, у пациентов с акушерским АФС часто наблюдаются повышенные уровни антител IgM, таких как антифосфатидная кислота (aPA) и анти- $\beta$ 2GPI, в то время как у пациентов с ТАФС наблюдаются более высокие уровни антител IgG к кардиолипину и аннексину 5 (aA5). Эти различия подчеркивают, что анализ антител может помочь в персонализированном лечении АФС во время беременности, когда повышены риски преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов [32, 67].

Ripoll и соавторы выявили биомолекулярные маркеры, отличающие тромботический АФС от акушерского АФС, и определили пути, характерные для каждого подтипа. При акушерском АФС (СТ-/ОБ+)<sup>2</sup> повышена экспрессия таких маркеров, как протеинтирозинкиназа 2 бета (PTK2B), гликопротеин V (тромбоцитарный) (GP5), ингибитор металлопротеиназы 2 (TIMP2) и фибронектин 1 (FN1), что указывает на их роль в клеточной адгезии и ремоделировании внеклеточного матрикса, критически важных для функционирования плаценты. Эти результаты подчеркивают неоднородность АФС, что способствует разработке индивидуальных терапевтических подходов для каждого клинического проявления [68].

Модель EUREKA3, разработанная Pregnotato и соавторами использует искусственный интеллект для анализа индивидуальных профилей антител и клинических факторов, что позволяет разрабатывать стратегии лечения с учетом рисков. Этот прецизионный подход на основе ИИ позволяет индивидуально подбирать интенсивность лечения, потенциально улучшая результаты как для матери, так и для ребенка [69].

---

<sup>2</sup> СТ/ОБ – сосудистые тромбозы/осложнения беременности

<sup>3</sup> successful pregnancy in aPL positive women: a risk stratification algorithm - успешная беременность у АФЛ-положительных женщин: алгоритм стратификации риска



## **Исходы беременности и клинические проявления при АФС**

Беременность связана с повышенной вероятностью перехода от доклинических аутоиммунных состояний к полностью развившимся аутоиммунным заболеваниям у предрасположенных к ним женщин [70].

### **Исходы для матери при акушерском АФС**

Акушерский антифосфолипидный синдром имеет несколько проявлений, как у матери, так и у плода. К клиническим проявлениям для матери относятся боль в животе, общее недомогание и боль в груди [4]. Гипертензивные расстройства беременных — еще одно последствие для матери, связанное с различными рисками, включая отслойку плаценты и протеинурию, но также могут возникать тромбоз, нарушения дыхания или тромбоэмболия легочной артерии [71].

Кожные заболевания, такие как *livedo racemosa*, являются некоторыми нетипичными клиническими проявлениями АФС [72]. Могут возникать повреждения легких, такие как легочная артериальная гипертензия или альвеолярное кровоизлияние, или даже заболевания сердца, такие как небактериальный эндокардит Либмана-Сакса, а также неврологические проявления, такие как изменение психического состояния, мигрень, судороги или хорей [73]. Что касается печени, то она может поражаться как при тромботическом, так и при нетромботическом заболевании. Из тромботических заболеваний мы упомянем синдром Бадда-Киари и веноокклюзионную болезнь печени, а из других категорий — цирроз, аутоиммунный гепатит и портальную гипертензию [73].

Исследование, в котором оценивался размер тимуса плода при аутоиммунных заболеваниях матери, изучало его изменения при системной красной волчанке, синдроме Шегрена и антифосфолипидном синдроме. Была выявлена связь между аутоиммунным воспалением у матери и изменениями в развитии иммунных органов плода, особенно в росте тимуса. Это исследование показало, что при беременности, осложненной антифосфолипидным синдромом, системной красной волчанкой и синдромом Шегрена, соотношение тимуса и грудной клетки плода (TTR) значительно ниже, чем при здоровой беременности. Снижение TTR, наблюдаемое при осложненных беременностях, позволяет предположить, что воспалительные процессы,



связанные с этими аутоиммунными заболеваниями, могут нарушать развитие тимуса плода, что потенциально может привести к ухудшению иммунной функции новорожденных. Кроме того, необходимы дополнительные исследования для подтверждения этих выводов и изучения долгосрочных последствий снижения роста тимуса для иммунной системы новорожденных и детей в этой группе пациентов [74].

### **Исходы для плода при акушерском АФС**

К неблагоприятным исходам для плода/новорожденного относятся выкидыш, внутриутробная гибель плода или прерывание беременности после 10 недель гестации, заболеваемость и смертность новорожденных, задержка внутриутробного развития, недоношенность или мертворождение [1]. Основные неблагоприятные исходы, такие как преждевременные роды, задержка внутриутробного развития и гибель плода, часто вызваны плацентарной недостаточностью, которая часто связана с преэклампсией. Случаи ААФС, особенно при преждевременных родах до 34 недель, демонстрируют значительное увеличение неонатальных рисков. [40, 75].

Эти сложные последствия для плода и новорожденного подчеркивают серьезность проблем, связанных с АФС во время беременности. На рисунке 2 наглядно представлены эти риски, а также диапазон неблагоприятных последствий для матери и плода, связанных с плацентарной недостаточностью и преэклампсией (см. рис. 3).

Считается, что существует определенный патофизиологический механизм, который вызывает различные исходы беременности в зависимости от срока гестации. Таким образом, в первом триместре снижается пролиферация трофобластных клеток, что приводит к раннему выкидышу (известному как наиболее чувствительный клинический симптом), в то время как плацентарная дисфункция негативно влияет на беременность во втором и третьем триместрах [9]. Однако считается, что наиболее специфическими клиническими проявлениями АФС являются преждевременные роды и гибель плода [76]. Поскольку оба этих признака вызваны преэклампсией или плацентарной недостаточностью, для выявления снижения кровотока в



маточных артериях требуется доплеровское ультразвуковое исследование. Аномальный конечный диастолический кровоток в маточной артерии на 20–24-й неделе беременности является хорошим прогностическим признаком поздних акушерских осложнений у женщин с АФС [9]. Кроме того, очень важную роль играют лабораторные и клинические критерии АФС; при их наличии повышается риск развития синдрома ПЭ/HELLP, задержки внутриутробного развития плода или мертворождения, что увеличивает вероятность неблагоприятных акушерских исходов [40].

Было замечено, что ААФС влияет не только на упомянутые выше заболевания, связанные с беременностью, но и может проявляться в сочетании с другими сосудистыми клиническими проявлениями. Примером такого сочетания является потеря плода на сроке до 10 недель беременности у пациенток с тромбозом глубоких вен [77].

Метаанализ, проведенный Ху и соавторами (2022), выявил сильную связь между антифосфолипидными антителами и задержкой роста плода при беременности с антифосфолипидным синдромом, в частности, с антителами к кардиолипину и антителами к бета-2-гликопротеину 1. Среди 11000 проанализированных беременностей повышенный уровень АСА и  $\beta 2\text{GP1}$  был связан со значительно повышенным риском ЗРП, с коэффициентом риска 2,25 и 1,31 соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что АФС с помощью этих антител может нарушать функцию плаценты и замедлять рост плода. Примечательно, что волчаночный антикоагулянт не оказал существенного влияния на ЗРП, что подчеркивает важность мониторинга уровней АСА и  $\beta 2\text{GP1}$  для более эффективного управления рисками для плода при беременности с АФС [78].

Самая тяжелая форма АФС, известная как КАФС, также может быть вызвана беременностью. Это очень редкое проявление, которое характеризуется тромбозом нескольких органов, в том числе мелких сосудов, но также может проявляться неспецифическими симптомами, схожими с симптомами сепсиса, острой жировой дистрофии печени, инфекционного эндокардита, васкулита и других аутовоспалительных заболеваний [45, 79, 80]. Считается, что 80% случаев АФС вызваны беременностью, при этом половина случаев возникает во время беременности, а другая половина — после ее прерывания



[45]. Распознавание различных клинических проявлений АФС имеет решающее значение для ранней диагностики и своевременного вмешательства, особенно для предотвращения тяжелых последствий, таких как АФС [81].



Рисунок 2. Факторы риска антифосфолипидного синдрома.

### **Лечение и тактика ведения акушерского антифосфолипидного синдрома**

Самое важное, чего следует избегать при АФС, — это появления первых или рецидивирующих тромботических осложнений, а также неблагоприятных акушерских исходов. Для этого необходимо тщательно следить за признаками и конкретными критериями, которые позволяют своевременно назначить надлежащее лечение [82]. Учитывая неоднородность проявлений АФС,



решающее значение имеют индивидуальные планы лечения, учитывающие конкретный подтип заболевания у каждого пациента, профиль антител и историю беременности. Недавние публикации, в том числе рекомендации Американского колледжа ревматологии (ACR) 2020 года по репродуктивному здоровью при ревматических и опорно-двигательных заболеваниях, подтверждают необходимость перехода к персонализированным протоколам лечения при АФС, где такие факторы, как монотерапия или комбинированная терапия, подбираются в зависимости от риска для пациента и его клинической истории. Такой персонализированный подход особенно полезен при лечении акушерского APS, поскольку индивидуальный подход может значительно снизить вероятность выкидыша, преэклампсии и задержки внутриутробного развития [83].

### **Первичная профилактика для пациентов с АФС высокого риска**

Лечение акушерского АФС в основном зависит от того, были ли у пациентки в прошлом акушерские осложнения, связанные с АФС [84]. Если у пациентки в анамнезе не было тромботических осложнений, тромбопрофилактика не требуется, но если у пациентки были повторные выкидыши на ранних сроках или антенатальная гибель плода, следует рассмотреть возможность тромбопрофилактики [84].

У беременных женщин с антифосфолипидным синдромом анти тромботическая терапия должна сочетаться с тщательной оценкой дополнительных факторов риска тромбоза, включая пожилой возраст матери, курение, ожирение, гипертонию, диабет, преэклампсию, послеродовое кровотечение и длительную неподвижность. Комплексная оценка рисков необходима для разработки индивидуальных профилактических стратегий, снижения риска тромботических осложнений и улучшения состояния матери и плода.

Существует множество исследований, проведенных на нескольких группах пациентов, из которых мы можем почерпнуть следующие идеи: защитное действие низких доз аспирина против тромбоза у пациентов с высоким уровнем антифосфолипидных антител в качестве основного метода тромбопрофилактики [82]. Однако официальное руководство (EULAR)



показывает, что низкие дозы аспирина предотвращают только артериальный тромбоз, но не венозный [40]. Тем не менее, общепринятым стандартом лечения акушерского АФС по-прежнему является комбинированное применение низких доз аспирина и низкомолекулярного гепарина. Этот режим продемонстрировал высокую эффективность в оптимизации исходов беременности и снижении риска тромбоза.

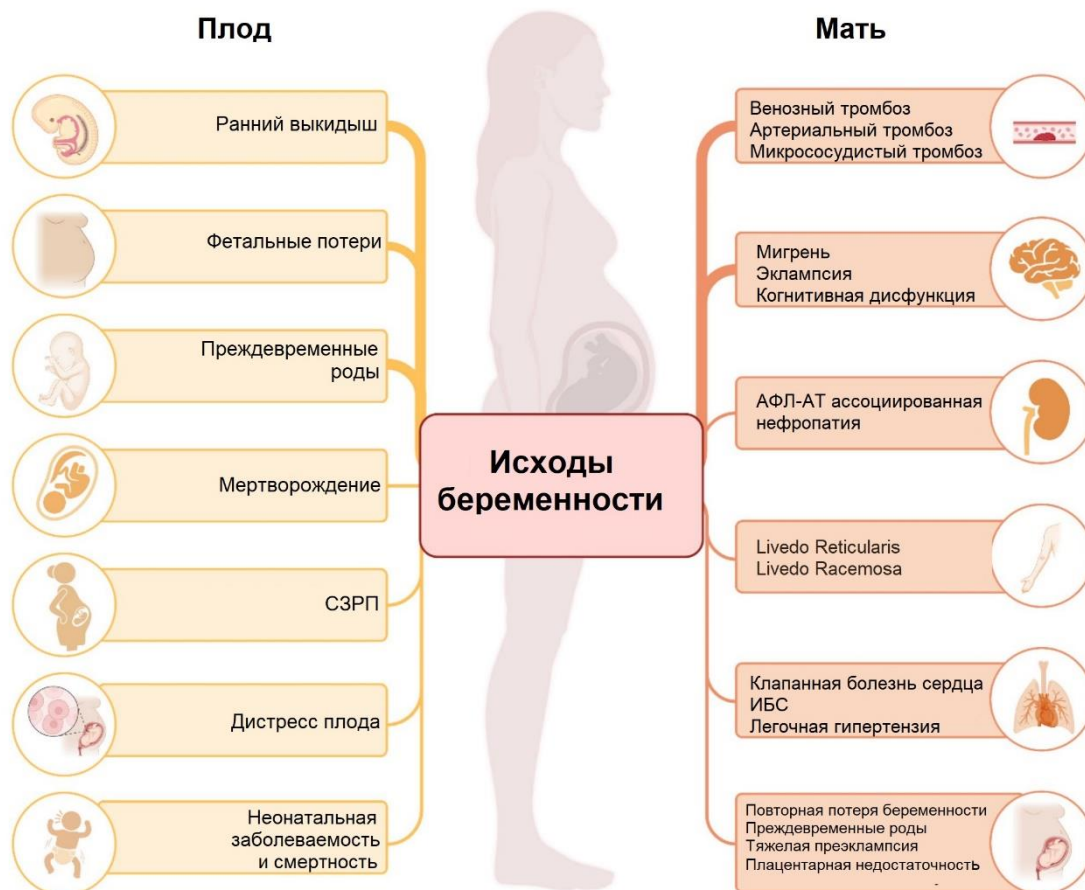


Рисунок 3. Исходы для матери и плода при антифосфолипидном синдроме

### Низкие дозы аспирина (НДА) и низкомолекулярный гепарин (НМГ)

Во время беременности лечение АФС осложняется ограничениями в выборе антикоагулянтов. Хотя варфарин не используется из-за риска для плода, остается стандартом низкомолекулярный гепарин в сочетании с низкими дозами аспирина [85, 86].

Некоторые когортные исследования показали, что НДА в сочетании с гепарином оказывает гораздо более эффективное действие при акушерском АФС, повышая процент живорождений [82, 87]. Согласно Кокрейновскому



обзору, такое комбинированное лечение улучшает результаты в случаях возвратных потерь беременности, связанных с АФС [88]. Однако они не выявили различий в отношении риска преждевременных родов, преэклампсии или задержки внутриутробного развития [82]. Таким образом, в руководствах EULAR рекомендуется использовать гидроксихлорохин, обладающий иммуномодулирующими свойствами, или низкие дозы кортикостероидов в дополнение к НДА и гепарину в рефрактерных случаях с осложнениями беременности, поскольку оба препарата улучшают исходы беременности [20]. Для бессимптомных пациенток с антифосфолипидными антителами Американский колледж ревматологов предлагает тщательное наблюдение без рутинной антикоагулянтной терапии, если в анамнезе нет акушерских осложнений, и в этом случае НДА и НМГ могут быть рассмотрены на основе индивидуальной оценки риска [89].

В любом случае, лечение акушерского антифосфолипидного синдрома включает применение НДА даже на этапе планирования беременности и низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах, которые добавляются после подтверждения беременности [90]. В десятилетнем исследовании, проведенном Niznik и соавторами, изучаются долгосрочные результаты лечения пациенток с первичным акушерским антифосфолипидным синдромом. Результаты показали, что, хотя низкие дозы аспирина и низкомолекулярного гепарина улучшали исходы беременности, у значительного числа пациенток со временем все равно возникали тромботические осложнения, что подчеркивает необходимость дальнейшего контроля рисков [91].

В долгосрочном наблюдательном исследовании, длившемся 17 лет, оценивалась эффективность антикоагулянтной терапии у беременных женщин с АФС. В анализ были включены 92 беременности, при которых применялись низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин (НФГ) в сочетании с низкими дозами аспирина. Интересно, что при использовании НФГ показатель живорождения был немного выше (84%) по сравнению с НМГ (79%), что позволяет предположить, что НФГ может быть жизнеспособной и экономически выгодной альтернативой без ущерба для безопасности. Это



важное открытие для регионов, где ресурсы могут ограничивать использование НМГ [92, 93].

Оптимальная схема дозирования НМГ у беременных пациенток с тромботическим АФС до сих пор окончательно не установлена. В современных исследованиях и рекомендациях, в том числе EULAR, рекомендуется использовать гепарин в терапевтических дозах во время беременности у пациенток с АФС, особенно у тех, у кого в анамнезе были тромботические осложнения [94]. Эта рекомендация, хотя и основана на ограниченных данных, подтверждается фактами, указывающими на то, что женщины с АФС и цереброваскулярными нарушениями в анамнезе подвержены повышенному риску рецидива во время беременности, что подчеркивает необходимость тщательного антикоагулянтного лечения [95].

### **Антагонисты витамина К**

Антагонисты витамина К также могут быть использованы при лечении тромботического АФС или в качестве вторичной тромбопрофилактики [34]. Однако из-за его известной тератогенности современные рекомендации рекомендуют переходить с варфарина на терапевтические дозы НМГ в сочетании с НДА к шестой неделе беременности [96]. (Arslan, Branch, 2019). Этот режим снижает риск варфариновой эмбриопатии, обеспечивая при этом адекватную тромбопрофилактику на протяжении всей беременности [96].

Согласно рекомендациям Британского общества гематологов (BSH), женщинам с тромботическим АФС, ранее принимавшим варфарин, следует возобновить прием варфарина в послеродовой период, так как он считается безопасным во время лактации и остается предпочтительным долгосрочным антикоагулянтом для профилактики вторичного тромбоза. Однако прием варфарина в послеродовой период следует отложить как минимум до пятого дня и на более длительный срок у женщин с повышенным риском послеродового кровотечения [97].

### **Гидроксихлорохин (HCQ)**

Гидроксихлорохин традиционно используется при волчанке, но новые исследования показывают, что он может быть полезен и беременным



женщинам с АФС. Гидроксихлорохин, известный своими иммуномодулирующими свойствами, рекомендуется использовать вместе с НДА и НМГ при осложнениях беременности, связанных с АФС. Исследования показывают, что гидроксихлорохин не только улучшает исходы беременности, но и улучшает функцию эндотелия, потенциально минимизируя протромботическое состояние, вызванное антифосфолипидными антителами [98]. Кроме того, НСQ может уменьшить воспаление плаценты и улучшить функцию трофобласта, тем самым снижая плацентарную недостаточность и улучшая здоровье матери и плода при беременности высокого риска [16].

Обычно считается, что гидроксихлорохин безопасен при беременности, однако недавние исследования указывают на незначительный тератогенный риск, особенно при воздействии в первом триместре. В когорте из 2045 беременных женщин, принимавших НСQ, наблюдалось дозозависимое увеличение числа пороков развития мочевыводящих путей и расщелин губы и неба с относительным риском 1,33 при суточной дозе  $\geq 400$  мг по сравнению с 0,95 при дозах  $< 400$  мг [99].

Для пациенток с антифосфолипидным синдромом, у которых в анамнезе были повторные потери плода, не поддающиеся традиционной терапии, может быть полезно начать принимать гидроксихлорохин в дозе 400 мг в день до зачатия. Многоцентровое исследование, в котором изучалось влияние дополнительных методов лечения в сочетании с традиционной терапией на беременных пациенток с антифосфолипидным синдромом высокого риска, показало, что терапия гидроксихлорохином до зачатия значительно снижает риск гибели плода в случаях, ранее не поддававшихся лечению только низкими дозами аспирина и гепарина, и является многообещающей стратегией для улучшения результатов беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом высокого риска [100].

Применение НСQ при беременности должно быть индивидуальным, с информированным согласием матери, поскольку тератогенные риски наиболее высоки в первые 12 недель. Возможно, целесообразно начинать лечение после 12 недель. В настоящее время имеется ограниченное количество данных о влиянии НСQ на рецидивирующие осложнения



беременности при акушерском АФС, не поддающемся стандартному лечению. Продолжающееся проспективное рандомизированное контролируемое исследование «Гидроксихлорохин для улучшения исходов беременности у женщин с антифосфолипидными антителами» (HYPATIA) призвано ответить на важные вопросы об эффективности и безопасности применения гидроксихлорохина во время беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом, не поддающимся стандартной терапии [86, 101].

### **Кортикостероиды**

Недавние исследования подчеркивают, что кортикостероиды, применяемые в сочетании с низкими дозами аспирина и гидроксихлорохина, как правило, эффективны и при тщательном лечении представляют минимальный риск. Тщательный контроль дозы необходим для снижения вероятности неблагоприятных исходов, включая преждевременные роды, артериальную гипертензию и потенциальные последствия для плода. Такой подход гарантирует, что кортикостероиды обеспечивают терапевтическую эффективность, сохраняя здоровье матери и плода без повышения рисков, связанных с беременностью [102].

### **Статины**

Нарушение, приводящее к повышенному сопротивлению в фетоплацентарном кровообращении, может быть вызвано чрезмерной активностью синтазы оксида азота, поскольку у пациенток с преэклампсией уровень этого фермента был ниже [103]. Таким образом, считается, что оксид азота играет важную роль в фетоплацентарном кровообращении, поскольку повышенный уровень оксида азота был связан с благоприятным исходом беременности [103]. Статины, такие как правастатин, повышают уровень оксида азота наряду с улучшением гемодинамики плаценты и поддерживают внутриутробный рост плода [103]. Однако применение правастатина не дало ожидаемых результатов, и современные данные не подтверждают его эффективность на том же уровне, что и у низких доз аспирина и низкомолекулярного гепарина, в улучшении исходов беременности.



Недавнее исследование подчеркивает потенциальную роль симвастатина в улучшении исходов беременности у пациенток с ААФС за счет воздействия на внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), связанные с гликолизом. Ингибирование симвастатином гликолиза посредством пути PI3K-АКТ-РКМ24 представляет собой новый механизм лечения ААФС, предполагающий, что он может служить дополнительной терапией в случаях, когда стандартные методы лечения неэффективны [104].

### **Плазмаобмен и внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина**

В то время как большинство случаев акушерского АФС адекватно реагируют на стандартное лечение (низкие дозы аспирина и низкомолекулярного гепарина), некоторым пациенткам может потребоваться дополнительная терапия, например, гидроксихлорохином и преднизолоном. В редких случаях рефрактерного АФС, не поддающегося традиционному лечению, могут быть рассмотрены альтернативные методы, в том числе плазмаферез или внутривенное введение иммуноглобулина. Однако, учитывая, что повторные выкидыши у некоторых из этих пациенток могут быть вызваны факторами, не связанными с АФС, необходимы дальнейшие исследования для выявления потенциальных причин. Высокодозная внутривенная иммуноглобулиновая терапия (ВВИГ) была оценена как вариант лечения в случаях вторичного антифосфолипидного синдрома, устойчивого к аспирину и гепарину, во время беременности. Этот подход особенно эффективен при лечении рецидивирующих неблагоприятных исходов беременности, связанных с АФС, когда традиционные методы лечения могут быть недостаточными [105].

Добавление внутривенного введения иммуноглобулина (ВВИГ) к стандартным методам лечения АФС (НДА, НМГ) не привело к значительному улучшению показателей живорождения или снижению числа выкидышей, преждевременных родов или задержки внутриутробного развития. Однако ВВИГ снижает риск преэклампсии, что позволяет предположить, что он может быть полезен при беременности с АФС высокого риска. Эти многообещающие

---

<sup>4</sup> PI3K/АКТ/РКМ<sub>2</sub> — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы АКТ и пируват киназы подтипа M2. Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства [клеток](#) человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм (В.Г.)



результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований для подтверждения роли ВВИГ в лечении гипертонических осложнений, связанных с АФС, во время беременности [106].

Многоцентровое исследование, проведенное Капеко и соавторами. (2023), показывает, что, хотя внутривенное введение иммуноглобулина само по себе не может достоверно повысить частоту живорождений, его применение в сочетании с такими методами лечения, как ритуксимаб или правастатин, показало улучшение результатов. У пациенток с акушерским АФС, которые не реагировали на стандартные методы лечения, такой комбинированный подход привел к улучшению результатов беременности примерно в 62,5% случаев. Эти данные свидетельствуют о том, что внутривенное введение иммуноглобулина в рамках многоцелевой стратегии лечения может эффективно воздействовать на несколько механизмов патофизиологии АФС, предлагая многообещающий дополнительный вариант лечения рефрактерных случаев АФС с высоким риском [107].

### **Экспериментальные методы лечения рефрактерных случаев**

Помимо стандартных методов лечения, при АФС во время беременности изучаются новые методы лечения, такие как экулизумаб, ингибитор комплемента. Экулизумаб целенаправленно воздействует на активацию комплемента, потенциально снижая воспалительные и тромботические осложнения, связанные с этим синдромом. Alijotas-Reig и соавторами предполагают, что экулизумаб особенно эффективен для женщин с рефрактерными симптомами АФС, предлагая целенаправленный подход к случаям, не поддающимся традиционным методам лечения [108].

Другим альтернативным методом лечения могут быть препараты, блокирующие TNF-альфа, поскольку считается, что TNF-альфа может способствовать развитию акушерских осложнений [76]. Одним из безопасных ингибиторов TNF, который не проникает через плаценту, считается цертолизумаб, который повышает вероятность благополучного исхода беременности у пациенток с АФС [76].



### **Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС)**

Что касается КАФС, то, несмотря на отсутствие достаточного количества исследований, которые могли бы указать на конкретное лечение, следует принимать во внимание антикоагулянтную терапию, поскольку это важное тромбофилическое заболевание [4]. Поэтому обычно рекомендуется комбинированная терапия, известная как «тройная терапия», которая включает антикоагулянты, кортикостероиды, плазмаферез или внутривенный иммуноглобулин [4]. Плазмаферез удаляет определенные антитела и некоторые провоспалительные и протромботические медиаторы путем удаления примерно 2–3 л плазмы в течение 3–5 дней. Если заболевание протекает тяжело, требуется иммуносупрессивная терапия, например гидроксихлорохином, ритуксимабом или экулизумабом, чтобы предотвратить быстрое ухудшение состояния [109].

### **Ведение после родов**

EULAR и Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендуют продолжать профилактическое применение антикоагулянтов в течение 6–12 недель после родов у женщин с акушерским АФС, чтобы снизить риск тромбоза [110].

Эти стратегии подчеркивают необходимость индивидуального, междисциплинарного подхода для оптимизации результатов лечения матерей и плодов при ААФС, особенно в случаях высокого риска или рефрактерных случаях.

### **Ведение АФС и методы вспомогательной репродукции (ВРТ)**

Согласно рекомендациям EULAR, эффективность и безопасность вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе индукции овуляции и экстракорпорального оплодотворения, у женщин с АФС в первую очередь подтверждаются наблюдательными исследованиями. Частота наступления беременности сопоставима с показателями в общей популяции и достигает 30%. Вспомогательные репродуктивные технологии в целом считаются безопасными, когда заболевание протекает стабильно и в случаях с



положительным результатом теста на АФЛ-АТ проводится соответствующая антитромботическая терапия.

Несмотря на отсутствие стандартизированного протокола, женщинам с положительным результатом теста на антиплазматические антитела, проходящим стимуляцию яичников, можно рекомендовать общие профилактические меры. Антитромботическая терапия, в том числе прием малых доз аспирина и низкомолекулярного гепарина, должна подбираться индивидуально с учетом оценки рисков, аналогично протоколам для беременных. Прием малых доз аспирина следует прекратить за три дня до извлечения яйцеклеток и возобновить на следующий день, а прием низкомолекулярного гепарина следует приостановить как минимум за 12 часов до процедуры и возобновить в тот же день, если кровотечение не начнется. У пациентов с положительным результатом теста на антифосфолипидные антитела, не получающих НДА во время стимуляции, рекомендуется начинать лечение в день переноса эмбрионов, как правило, в сочетании с низкомолекулярными гепаринами, которые следует продолжать на протяжении всей беременности.

Синдром гиперстимуляции яичников можно свести к минимуму с помощью более мягкой гормональной стимуляции или протокола с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Подход, основанный на естественном цикле, представляет собой альтернативу, хотя и с более низким процентом успешных беременностей. Протокол индукции ВРТ должен быть индивидуальным, обеспечивая оптимальный баланс между безопасностью процедуры и терапевтической эффективностью.

### **АФЛ-АТ-позитивные женщины во время беременности**

В рекомендациях EULAR рекомендуется профилактическое лечение низкими дозами аспирина (75–100 мг/день) у бессимптомных носителей антифосфолипидного синдрома (АФС) с высоким профилем риска, даже при отсутствии критериев классификации АФС или традиционных факторов риска. Учитывая связь между высоким профилем риска АФС и повышенным риском акушерских и тромботических осложнений, эта рекомендация распространяется на беременных женщин, у которых ранее не было тромбоза



или осложнений беременности, с СКВ или без нее, для которых низкие дозы аспирина следует рассматривать как профилактическую меру для оптимизации состояния матери и плода.

В настоящее время не хватает высококачественных данных, на основе которых можно было бы проводить послеродовое наблюдение за пациентками с положительным результатом теста на АФЛ-АТ без клинических проявлений АФС в анамнезе. Следовательно, клинические решения должны приниматься с учетом наличия дополнительных факторов риска тромбоза, семейной тромботической истории и способа родоразрешения. В ситуациях повышенного риска рекомендуется проводить тромбопрофилактику, поскольку послеродовой период представляет собой хорошо изученный период повышенной восприимчивости к венозной тромбоэмболии (ВТЭ), при этом наибольший риск возникает в течение первых шести недель после родов [111].

### **Превентивное и упреждающее управление**

Эффективное лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) во время беременности требует сочетания профилактических и терапевтических стратегий, направленных на минимизацию рисков для матери и плода.

Консультирование перед зачатием играет ключевую роль в лечении антифосфолипидного синдрома, поскольку оно подготавливает женщин к потенциальным проблемам, связанным с беременностью, и дает рекомендации по необходимым мерам предосторожности и лечению [81].

Важнейшим аспектом является выявление профилей антифосфолипидных антител (АФЛ-АТ) с высоким риском, характеризующихся положительным результатом теста на волчаночный антикоагулянт, двойным или тройным положительным результатом теста на АФЛ-АТ или постоянно повышенными титрами АФЛ-АТ, что отражается в показателях АФЛ-АТ и Глобальной шкалой антифосфолипидного синдрома. К дополнительным факторам риска относятся сопутствующие аутоиммунные заболевания, в частности СКВ, тромботический или акушерский АФС в анамнезе, а также традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Раннее выявление этих



рисков позволяет проводить индивидуальный мониторинг и вмешательство, улучшая состояние матери и плода [112].

В качестве общей терапевтической меры следует рассмотреть возможность приема фолиевой кислоты за месяц до зачатия и на протяжении всей беременности [113, 114]. Кроме того, пациентам, проходящим лечение кортикостероидами или гепарином, рекомендуется принимать добавки с кальцием и витамином D из-за их остеопоротического действия [112, 115].

Беременным женщинам с АФС следует придерживаться местных протоколов ведения беременности с высоким риском, изменяя частоту и методы наблюдения за плодом в зависимости от состояния матери и плода [112].

Этот мониторинг дополняется корректировкой терапии, например, назначением малых доз аспирина и гепарина, которые доказали свою эффективность в снижении частоты осложнений беременности, связанных с АФС [116].

В таблице 1 представлены рекомендации EULAR по лечению АФС во время беременности.

Таблица 1. Рекомендации EULAR по лечению АФС во время беременности.

| Терапия                     | Дозировка/Протокол                                | Эффективность                                                         | Побочные эффекты                                            | Ссылки       |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------|
| Низкие дозы аспирина НДА    | 75-100 мг/день до зачатия и во время беременности | Снижает риск тромбоза и улучшает исходы беременности                  | Минимальные (например, желудочно-кишечный дискомфорт)       | [40, 90, 95] |
| НМГ                         | Профилактическая доза во время беременности       | Увеличивает частоту живорождения, снижает частоту повторных выкидышей | Реакции в месте инъекции, риск кровотечения                 | [94, 96, 98] |
| Гидроксихлорохин (HCQ)      | 400 мг в день                                     | Улучшает функцию эндотелия, снижает воспаление плаценты               | Редкий тератогенный риск при воздействии в первом триместре | [105, 107]   |
| Кортикостероиды             | Низкая доза в тяжелых случаях                     | Смягчает воспаление при рефрактерном АФС                              | Гипертония, преждевременные роды                            | [109, 110]   |
| Внутривенный иммуноглобулин | Высокая доза в рефрактерных случаях               | Может снизить риск преэклампсии при беременностях с высоким риском    | Дорогой, потенциальные аллергические реакции                | [112, 113]   |



## Обсуждение

### Краткое изложение ключевых выводов

В этом обзоре представлен всеобъемлющий анализ современных знаний о влиянии антифосфолипидного синдрома на беременность. Особое внимание уделяется его роли в неблагоприятных акушерских исходах, таких как повторные выкидыши, преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода. Доказательства подтверждают, что комбинированная терапия низкими дозами аспирина и низкомолекулярного гепарина значительно повышает частоту живорождений и снижает некоторые риски, связанные с антифосфолипидным синдромом. Тем не менее, остаются нерешенные проблемы, особенно в отношении лечения преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода и случаев, не поддающихся стандартной терапии. Новые методы лечения, в том числе гидроксихлорохин и ингибиторы ФНО-альфа, могут быть полезны в таких рефрактерных случаях, но для подтверждения их безопасности и эффективности при беременности необходима тщательная клиническая проверка.

### Клинические последствия и понимание методов лечения

Полученные результаты подчеркивают необходимость ранней и точной диагностики, а также индивидуального подхода к лечению при антифосфолипидном синдроме во время беременности. Сочетание низкомолекулярного гепарина и низкомолекулярного декстрана стало фундаментальной стратегией, позволяющей значительно улучшить состояние матери и плода. Этот режим лечения не только устраняет риск тромбоза, но и подчеркивает важность индивидуального подхода, при котором решения о лечении принимаются с учетом истории болезни пациента и профиля антифосфолипидных антител. Дополнительные методы лечения, такие как гидроксихлорохин, показали многообещающие результаты в улучшении состояния за счет модуляции иммунного ответа, особенно в случаях антифосфолипидного синдрома с высоким риском и стойкими побочными эффектами. Кроме того, ингибиторы ФНО-альфа, такие как цертолизумаб, представляют собой многообещающий вариант лечения АФС, не поддающегося традиционной антикоагуляции. Однако их применение требует



тщательного мониторинга для обеспечения эффективности лечения матери и минимизации риска для плода. Эти результаты свидетельствуют о том, что для оптимизации результатов беременности при АФС необходим комплексный междисциплинарный подход, включающий иммуномодулирующие препараты и индивидуальные протоколы антикоагуляции.

### **Пробелы и ограничения в существующих доказательствах**

Текущая область исследований АФС во время беременности отмечена заметными пробелами, которые ограничивают клинический перевод. Небольшие размеры выборки, зависимость от данных наблюдений и противоречивые определения положительного эффекта от АФС осложняют усилия по разработке универсально применимых рекомендаций по лечению. В частности, при тяжелых проявлениях АФС, таких как катастрофический АФС, ограниченные данные препятствуют принятию обоснованных решений в клинических условиях. Эти ограничения подчеркивают настоятельную потребность в стандартизированных рамках исследований, которые могут дать более последовательные и действенные результаты.

### **Стратегические приоритеты исследований**

Чтобы восполнить эти пробелы, будущие исследования должны быть направлены на создание более надежной доказательной базы с помощью крупномасштабных рандомизированных испытаний, в которых оцениваются как традиционные, так и новые методы лечения, в том числе гидроксихлорохин и биологические препараты, такие как ингибиторы ФНО-альфа. Не менее важно разработать оптимизированные протоколы применения антикоагулянтов, в которых эффективность будет сочетаться с безопасностью для плода. Исследования также должны быть направлены на оценку долгосрочных последствий для здоровья матерей и детей после беременности с АФС, что позволит получить информацию, выходящую за рамки перинатального периода. Кроме того, для того, чтобы управление APS стало более персонализированным и универсальным, крайне важно усовершенствовать инструменты оценки рисков и исследования, отражающие разнообразие населения.



## **Заключение**

Таким образом, АФС представляет собой серьезную угрозу во время беременности, что требует комплексного междисциплинарного подхода к лечению. Доказательства подтверждают эффективность комбинированной антикоагулянтной терапии, однако индивидуальная оценка рисков и разумное применение дополнительных методов лечения по-прежнему имеют ключевое значение для оптимизации результатов лечения матери и плода. Поскольку продолжают появляться новые методы лечения, необходимы постоянные исследования для разработки безопасных и эффективных протоколов, учитывающих особенности АФС во время беременности. Такие усилия необходимы для совершенствования клинической практики, снижения заболеваемости и смертности, связанных с беременностью, и в конечном итоге для повышения качества лечения женщин с АФС.

## **Выводы**

Результаты, обобщенные в этом обзоре, подчеркивают многогранность проблем и достижений в лечении АФС во время беременности. Доказательства подтверждают, что применение комбинированной антикоагулянтной терапии наряду с потенциальными иммуномодулирующими добавками имеет решающее значение для улучшения состояния матери и плода. Более того, в случаях АФС с высоким риском, особенно при сочетании с СКВ, необходимы индивидуальные мультидисциплинарные подходы и надежные протоколы мониторинга плода. Будущие исследования должны быть направлены на совершенствование терапевтических стратегий, оценку долгосрочной безопасности и эффективности новых методов лечения, а также на улучшение моделей прогнозирования неблагоприятных исходов, чтобы использовать их в качестве рекомендаций по лечению АФС во время беременности.

## **Литература**

### **References**

1. Rodrigues VO, Soligo A, Pannain GD. Antiphospholipid antibody syndrome and infertility. Rev Bras Ginecol Obstet. 2019;41(10):621–7.



2. Baiazid L, Hraib M. Effects of low-dose aspirin and heparin on the pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;83:104807.
3. Muñoz Muñoz C, Ahmed K, Thomas M, Cohen H, Alijotas-Reig J, Giles I. Comparing pregnancy outcomes in patients with criteria and non-criteria autoimmune disease: A systematic review. *Lupus*. 2022;31(1):5–18.
4. Carrasco MF, Triana AM, García ICC, Pérez NP, Méndez NI, Ruiz PS, González VG. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biology*. 2021;264:21–4.
5. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Chen H, Alluri RK, Streiff MB, Petri M, Crowther M, McCrae KR, Brodsky RA. Rare germline mutations in complement regulatory genes make the antiphospholipid syndrome catastrophic. *Blood*. 2019;134:4.
6. Gibbins KJ, Tebo AE, Nielsen SK, Branch DW. Antiphospholipid antibodies in women with severe preeclampsia and placental insufficiency: a case-control study. *Lupus*. 2018;27(12):1903–10.
7. Hu Z, Gao R, Huang W, Wang H, Qin L. Effect of hydroxychloroquine on lupus activity, preeclampsia and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;12(2):485.
8. Walter IJ, Haneveld MJK, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102901.
9. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodríguez G, Londono J. Obstetric antiphospholipid syndrome from the perspective of a rheumatologist. *Cureus* 2022, 14(1).
10. Ali S, Majid S, Ali MN, Taing S, El-Serehy HA, Al-Misned FA. Evaluation of etiology and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(10):2809–17.
11. Abisror N, Nguyen Y, Marozio L, Valverde EE, Udry S, Pleguezuelo DE, Billoir P, Mayer-Pickel K, Urbanski G, Zigon P. Obstetrical outcome and treatments in seronegative primary APS: data from European retrospective study. *RMD Open*. 2020;6(2):e001340.
12. Andreea R, Dudu SC, Ciobanu A, Peltecu G, Iancu G, Botezatu R, Nicolae G, Panaitescu A-M. Pregnancy management in women with antiphospholipid syndrome. *Maedica*. 2019;14(2):148.
13. Antovic A, Sennström M, Bremme K, Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000197.
14. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, Belizna C, Ruffatti A, Tincani A, Marozio L. The European registry on obstetric antiphospholipid syndrome (EUROAPS): a survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):406–14.
15. 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(3):562–72.
16. Liu J, Zhang L, Tian Y, Wan S, Hu M, Song S, Zhang M, Zhou Q, Xia Y, Wang X. Protection by hydroxychloroquine prevents placental injury in obstetric antiphospholipid syndrome. *J Cell Mol Med*. 2022;26(15):4357–70.
17. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of infectious diseases in the antiphospholipid syndrome (Including its catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):62.
18. Baños N, Castellanos AS, Barilaro G, Figueras F, Lledó GM, Santana M, Espinosa G. Early Prediction of Adverse Pregnancy Outcome in Women with Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome, or Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med* 2022, 11(22).
19. Li C, Zuo Y, Zhang S, Makris UE, Karp DR, Li Z. Additional risk factors associated with thrombosis and pregnancy morbidity in a unique cohort of antiphospholipid antibody-positive patients. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(6):658–64.
20. Urban ML, Bettiol A, Mattioli I, Emmi G, Di Scala G, Avagliano L, Lombardi N, Crescioli G, Virgili G, Serena C, et al. Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1357–67.



21. Bruno V, Nuccetelli M, Ticconi C, Bruno A, Martelli F, Capogna MV, Bernardini S, Piccione E, Pietropolli A. Amniotic fluid antiphospholipid antibodies: potential role in antiphospholipid syndrome-independent aberrant implantation process. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):79.
22. Beneventi F, Bellingeri C, De Maggio I, Cavagnoli C, Boschetti A, Giannico S, Pandolfi MP, Spada C, Montecucco C, Spinillo A. Impact of pregnancy on progression of preclinical autoimmune disorders: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(9):2971–8.
23. Jiang H, Wang C-H, Jiang N, Li J, Wu C-Y, Wang Q, Li M-T, Tian X-P, Zhao J-L, Zhao Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with isolated thrombotic vs. obstetric antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Res Therapy*. 2021;23(1):138.
24. Álvarez D, Morales-Prieto DM, Cadavid AP. Interaction between endothelial cell-derived extracellular vesicles and monocytes: A potential link between vascular thrombosis and pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2023;22(4):103274.
25. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:449.
26. Chighizola CB, Lonati PA, Trespidi L, Meroni PL, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy and in systemic autoimmune rheumatic diseases during pregnancy. *Frontiers in immunology* 2020, 11:2084.
27. Belhocine M, Coutte L, Martin Silva N, Morel N, Guettrot-Imbert G, Paule R, Le Jeune C, Fredi M, Dreyfus M, Piette JC, et al. Intrauterine fetal deaths related to antiphospholipid syndrome: a descriptive study of 65 women. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):249.
28. Revelli A, Delle Piane L, Casano S, Molinari E, Massobrio M, Rinaudo P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:40.
29. Abrahams VM, Chamley LW, Salmon JE. Emerging treatment models in rheumatology: antiphospholipid syndrome and pregnancy: pathogenesis to translation. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1710–21.
30. Hoxha A, Tormene D, Campello E, Simioni P. Treatment of Refractory/High-Risk pregnancies with antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Front Pharmacol*. 2022;13:849692.
31. Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, Pirtea P, Franasiak JM. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;115(3):561–6.
32. 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. *Int J Mol Sci* 2022, 23(21).
33. López-Pedraza C, Cerdó T, Jury EC, Muñoz-Barrera L, Escudero-Contreras A, Aguirre MA, Pérez-Sánchez C. New advances in genomics and epigenetics in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(Si):Si14–23.
34. D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: new and old pathogenetic mechanisms. *Int J Mol Sci* 2023, 24(4).
35. Zedan MM, Attia ZR, Abd El Azeem RA, Mutawi TM, El Shehawy AS, Bakr A. Genetic polymorphisms in genes involved in the type I interferon system (IFIH1/MDA-5, TNFAIP3/A20, and STAT4): association with SLE risk in Egyptian children and adolescents. *J Inflamm Res*. 2021;14:3349–58.
36. Goulielmos GN, Zervou MI. Comment on: obstetric antiphospholipid syndrome is not associated with an increased risk of subclinical atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(6):e220–1.
37. Tanimura K, Saito S, Nakatsuka M, Nagamatsu T, Fujii T, Fukui A, Deguchi M, Sasagawa Y, Arase N, Arase H, et al. The B (2) -Glycoprotein I/HLA-DR complex as a major autoantibody target in obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1882–91.
38. Arreola-Díaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: A perspective from the blood coagulation system. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221088576.
39. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;23(12):85.



40. Czwalińska A, Bergmann F. Prevention of pregnancy complications in antiphospholipid syndrome. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):174–83.
41. Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, De Domenico R, Monte S. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: the state of the Art. *J Prenatal Med*. 2011;5(2):41.
42. Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1523–33.
43. Barros V, Igai AMK, Oliveira A, Teruchkin MM, Orsi FA. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(6):495–501.
44. Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the antiphospholipid syndrome. *Biomedicines* 2023, 11(8).
45. Killian M, van Mens TE. Risk of thrombosis, pregnancy morbidity or death in antiphospholipid syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:852777.
46. Collicot M, Sciberras Buhagiar W, Mercieca C, Thake J. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy: a life-threatening condition. *BMJ Case Rep* 2019, 12(9).
47. Stammeler R, Nguyen Y, Yelnik C, Le Guern V, Lambert M, Paule R, Hachulla E, Mouthon L, Dupré A, Ackermann F, et al. Precipitating factors of catastrophic antiphospholipid syndrome: the role of anticoagulant treatment in a series of 112 patients. *J Thromb Haemost*. 2023;21(5):1258–65.
48. He L, Sims C. Impact of antiphospholipid syndrome on reproductive outcomes: current insights and management approaches. *Seminars in reproductive medicine*: 2024. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2024.
49. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017;31(6):406–17.
50. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, et al.: 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1258–70.
51. Sciascia S, Montaruli B, Infantino M. Antiphospholipid antibody testing. *Med Clin (Barc)*. 2024;163(Suppl 1):S4–9.
52. de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, Barbhuiya M, Tektonidou M, Banzato A, Pengo V, Ji L, Meroni PL, Ugarte A, et al. Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS alliance for clinical trials and international networking clinical database and repository: a retrospective study. *BJOG*. 2019;126(5):656–61.
53. Larosa M, Le Guern V, Morel N, Belhocine M, Ruffatti A, Silva NM, Paule R, Mouthon L, Dreyfus M, Piette JC, et al. Evaluation of the severe preeclampsia classification criterion for antiphospholipid syndrome in a study of 40 patients. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):134.
54. Spinillo A, Bellingeri C, Cavagnoli C, Maggio I, Riceputi G, Ruspini B, Cesari S, Beneventi F. Maternal and foetal placental vascular malperfusion in pregnancies with anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1148–57.
55. Ahluwalia J, Sreedharanunni S. The laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(1):8–14.
56. Tonello M, Calligaro A, Favaro M, Del Ross T, Veronese P, Salvan E, Gervasi MT, Ruffatti A. The first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome patients and in antiphospholipid antibody carriers: comparison of incidence and characteristics. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(2):455–61.
57. Rohilla M, Bhardwaj M, Jain V. Perinatal outcomes in Indian women with antiphospholipid antibody syndrome (APS): five year experience from a tertiary care centre. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biology*. 2024;24:100340.
58. Esteve-Valverde E, Alijotas-Reig J, Belizna C, Marques-Soares J, Anunciacion-Llunell A, Feijóo-Massó C, Sáez-Comet L, Mekinian A, Ferrer-Oliveras R, Lefkou E. Corrigendum to Low complement levels are related to poor obstetric outcomes in women with obstetric antiphospholipid syndrome. The EUROAPS Registry Study Group[Placenta. 136 (2023 Apr 3) 29–34]. *Placenta* 2023, 138:20.
59. Tabacco S, Giannini A, Garufi C, Botta A, Salvi S, Del Sordo G, Benedetti Panici P, Lanzzone A, De Carolis S. Complementemia in pregnancies with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2019;28(13):1503–9.
60. Saleh M, Sjöwall C, Streven H, Jönsen A, Bengtsson AA, Compagno M.



- Adverse pregnancy outcomes after Multi-Professional Follow-Up of women with systemic lupus erythematosus: an observational study from a single centre in Sweden. *J Clin Med* 2020, 9(8).
61. Canti V, Del Rosso S, Tonello M, Lucianò R, Hoxha A, Coletto LA, Vaglio Tes- sitore I, Rosa S, Manfredi AA, Castiglioni MT, et al. Antiphosphatidylserine/pro- thrombin antibodies in antiphospholipid syndrome with intrauterine growth restriction and preeclampsia. *J Rheumatol.* 2018;45(9):1263–72.
  62. Del Barrio-Longarela S, Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Merino A, Riancho-Zarrabeitia L, Comins-Boo A, López-Hoyos M, Hernández JL. Does adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) predict the obstetric outcome in antiphospholipid antibody carriers?? A Single-Center study. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(2):297–310.
  63. Lazzaroni MG, Fredi M, Andreoli L, Chighizola CB, Del Ross T, Gerosa M, Kuzenko A, Raimondo MG, Lojacono A, Ramazzotto F, et al. Triple antiphos- pholipid (aPL) antibodies positivity is associated with pregnancy complica- tions in aPL carriers: A multicenter study on 62 pregnancies. *Front Immunol.* 2019;10:1948.
  64. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid syndrome and the neu- rologist: from pathogenesis to therapy. *Front Neurol.* 2018;9:1001.
  65. Martínez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, Del Barrio-Longarela S, Riancho- Zarrabeitia L, Merino A, Comins-Boo A, López-Hoyos M, Hernández JL. Non- Criteria obstetric antiphospholipid syndrome: how different is from Sidney criteria?? A Single-Center study. *Biomedicines* 2022, 10(11).
  66. Pires da Rosa G, Ferreira E, Sousa-Pinto B, Rodríguez-Pintó I, Brito I, Mota A, Cervera R, Espinosa G. Comparison of non-criteria antiphospholipid syn- drome with definite antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:967178.
  67. Galis R, Trif P, Mudura D, Murvai R, Daina LG, Szasz F, Negrini R, Hatos A, Gyar- mati BF, Daly MC et al. Preterm birth and stillbirth during COVID-19 pandemic in Bihor County/Romania. *Front Reproductive Health* 2024, 6.
  68. Ripoll VM, Pregnolato F, Mazza S, Bodio C, Grossi C, McDonnell T, Pericleous C, Meroni PL, Isenberg DA, Rahman A, et al. Gene expression profiling identifies distinct molecular signatures in thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2018;93:114–23.
  69. Pregnolato F, Gerosa M, Raimondo MG, Comerio C, Bartoli F, Lonati PA, Borghi MO, Acaia B, Ossola MW, Ferrazzi E, et al. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti- phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1114–24.
  70. Arora S, Nair S, Prabhu R, Avanthika C, Jhaveri S, Samayam S, Katta MR, Agarwal P. Role of direct oral anticoagulation agents as thromboprophylaxis in antiphospholipid syndrome. *Cureus.* 2021;13(10):e19009.
  71. Kemp M, Thomas W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Lupus.* 2018;27(1suppl):28–31.
  72. D’Souza D, Dandakeri S, Bhat MR, Srinath MK. An atypical presenta- tion of antiphospholipid antibody syndrome. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(4):263–5.
  73. Meloni C, Schreiber C, Studt JD, Kamm S, Di Chiara M, Herren T. Liver infarc- tions as the first manifestation of antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy: a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):103.
  74. Uyan Hendem D, Oluklu D, Menekse Beser D, Yildirim M, Tugrul Ersak D, Tanacan A, Sahin D. Evaluation of fetal thymus size in maternal autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus, Sjögren’s syndrome and antiphos- pholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(4):1421–7.
  75. Rhein AK, Rabinovich A, Abuhasira R, Lubaton-Barshishat S, Erez O. Obstetric antiphospholipid syndrome carries an increased lifetime risk for obstetric and thrombotic complications-a population-based study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(4):102430.
  76. Kaneko K, Ozawa N, Murashima A. Obstetric anti-phospholipid syndrome: from pathogenesis to treatment. *Immunol Med.* 2022;45(2):79–93.
  77. Fierro JJ, Velásquez M, Cadavid AP, de Leeuw K. Effects of anti-beta 2-glyco- protein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2022;87(1):e13509.
  78. Xu J, Chen D, Tian Y, Wang X, Peng B. Antiphospholipid Antibodies Increase the Risk of Fetal Growth Restriction: A Systematic Meta-Analysis. *Int J Clin Pract* 2022, 2022:4308470.
  79. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced thrombosis: lessons learned from animal models. *Front Immunol* 2019, 10.



80. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, Tretyakova M, Degtyareva N, Grigoreva K, Gashimova N et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci* 2024; 25(1).
81. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome-What is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2021;19(5):1174–85.
82. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Cuadrado MJ, Dörner T, Ferrer-Oliveras R, Hambly K, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–304.
83. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Med (Baltim)*. 2019;98(20):e15733.
84. Erton ZB, Sevim E, de Jesús GR, Cervera R, Ji L, Pengo V, Ugarte A, Andrade D, Andreoli L, Atsumi T et al. Pregnancy outcomes in antiphospholipid antibody positive patients: prospective results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository (‘Registry’). *Lupus Sci Med* 2022, 9(1).
85. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):eS691–736.
86. Manning JE, Arachchillage DJ. Dilemmas in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2024;22(8):2156–70.
87. Singhal S, Meena J, Kumar S, Roy KK, Singh N, Shekhar B, Yadav A, Kumari S, Jayraj AS. Maternal and perinatal outcomes of pregnancy in women with autoimmune disorder. *Cureus*. 2021;13(6):e16024.
88. Dhillon-Smith RK, Melo P, Kaur R, Fox E, Devall A, Woodhead N, Coomarasamy A. Interventions to prevent miscarriage. *Fertil Steril*. 2023;120(5):951–4.
89. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529–56.
90. Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of women with antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Korean Med Sci*. 2021;36(4):e24.
91. Niznik S, Rapoport MJ, Avnery O, Lubetsky A, Shavit R, Ellis MH, Agmon-Levin N. Long term follow up of patients with primary obstetric antiphospholipid syndrome. *Front Pharmacol*. 2022;13:824775.
92. Tanimura K, Saito S, Tsuda S, Ono Y, Deguchi M, Nagamatsu T, Fujii T, Nakatsuka M, Kobashi G, Arase H et al. Low-dose aspirin and heparin treatment improves pregnancy outcome in recurrent pregnancy loss women with anti- $\beta$ 2-glycoprotein I/HLA-DR autoantibodies: a prospective, multicenter, observational study. *Front Immunol* 2024, 15.
93. Pandjaitan I, Tambunan KL, Atmakusuma TD. Evaluation of anticoagulant use during pregnancy in mothers with antiphospholipid syndrome: an observational Cross-Sectional study. In.: American Society of Hematology Washington, DC; 2018.
94. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–21.
95. Cohen H, Werring DJ, Chandratheva A, Mittal P, Devreese KMJ, Isenberg DA. Survey on antiphospholipid syndrome diagnosis and antithrombotic treatment in patients with ischemic stroke, other brain ischemic injury, or arterial thromboembolism in other sites: communication from ISTH SSC subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2023;21(10):2963–76.
96. Arslan E, Branch DW. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and management in the obstetric patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;64:31–40.
97. Arachchillage DJ, Platton S, Hickey K, Chu J, Pickering M, Sommerville P, MacCallum P, Breen K. Committee tB: guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2024;205(3):855–80.
98. Fierro JJ, Velásquez-Berrío M, Ospina A, Henning S, de Leeuw K, Cadavid JA. The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. 2024;44(2):223–34.



99. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, Desai RJ, Hernandez-Diaz S. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):e290291–290222.
100. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO, Udry S, Reshetnyak T, Costedoat-Chalumeau N, Morel N, et al. Effect of additional treatments combined with conventional therapies in pregnant patients with High-Risk antiphospholipid syndrome: A multicentre study. *Thromb Haemost*. 2018;118(4):639–46.
101. Schreiber K, Breen K, Cohen H, Jacobsen S, Middeldorp S, Pavord S, Regan L, Roccatello D, Robinson SE, Sciascia S. HYdroxychloroquine to improve pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies (HYPATIA) protocol: a multinational randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in addition to standard treatment in pregnant women with antiphospholipid syndrome or antibodies. *Seminars in thrombosis and hemostasis*: 2017. Thieme Medical; 2017. pp. 562–71.
102. Souza RR, Barreto MDS, Teston EF, Ruiz MT, Pizzol E, Furlan MCR, Salci MA, Mar- con SS. Experiencing pregnancy in the context of lupus and antiphospho- lipid syndrome: a grounded theory. *Rev Gaucha Enferm*. 2024;45:e20230141.
103. Lefkou E, Varoudi K, Pombo J, Jurisic A, Jurisic Z, Contento G, Girardi G. Triple therapy with Pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism. *Biochem Pharmacol*. 2020;182:114217.
104. Huo R, Sun Q, Lv Q, Wang Y, Qi W, Zhang M, Li L, Wang X. Simvastatin amelio- rates adverse pregnancy by inhibiting glycolysis-related NETs in obstetrical antiphospholipid syndrome. *Life Sci*. 2024;359:123215.
105. Mitranovici MI, Chiorean DM, Moraru R, Moraru L, Caravia L, Tiron AT, Craina M, Cotoi OS. Understanding the pathophysiology of preeclampsia: exploring the role of antiphospholipid antibodies and future directions. *J Clin Med* 2024, 13(9).
106. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open*. 2019;5(1):e000924.
107. Kaneko K, Tsutsumi S, Fujita D, Sugiura-Ogasawara M, Mitsuda N, Matsubara K, Atsumi T, Inoue E, Takimoto T, Murashima A. Intravenous Immunoglobulin treatment for obstetric antiphospholipid syndrome refractory to conven- tional therapy: A single-arm, open-labelled multicentre clinical trial. *Mod Rheumatol*. 2024;34(3):515–22.
108. 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. *J Clin Med* 2022, 11(3).
109. DeLoughery T. Guideline: EULAR provided recommendations for thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med*. 2019;171(6):Jc26.
110. Barbhaya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687–702.
111. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, Boehlen F, Righini M, Smith NL. Risks of venous thromboembolism after Cesarean sections: A Meta-Analysis. *Chest*. 2016;150(3):572–96.
112. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat- Chalumeau N, Doria A, Fischer-Betz R, Forger F, Moraes-Fontes MF, et al. EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476–85.
113. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic acid supplementation and preg- nancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(2):52–9.
114. Wilson RD, Audibert F, Brock J-A, Carroll J, Cartier L, Gagnon A, Johnson J-A, Langlois S, Murphy-Kaulbeck L, Okun N. Pre-conception folic acid and multi- vitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynecol Can*. 2015;37(6):534–49.



115. Trifan DF, Tirla AG, Mos C, Danciu A, Bodog F, Manole F, Ghitea TC. Involve- ment of vitamin D3 in the aging process according to sex. *Cosmetics*. 2023;10(4):114.
116. Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):421–5.