

Антифосфоліпідні антитіла та їхня роль у розвитку плацентарної дисфункції

С.І. Жук¹, І.В. Ус^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Мета дослідження: оцінювання спектра та діагностичного значення антифосфоліпідних антитіл (АФА) в умовах розвитку плацентарної дисфункції.

Матеріали та методи. Проведено дослідження спектра АФА у 122 пацієнток із плацентарною дисфункцією у II та III триместрах вагітності. До контрольної групи увійшли 64 практично здорові жінки у II та III триместрах вагітності із фізіологічним перебігом гестації та без обтяженого репродуктивного та соматичного анамнезу.

Результати. Загальна частота виявлення критеріальних АФА у групі жінок із плацентарною дисфункцією становила 46,7%, водночас у жінок із фізіологічним перебігом вагітності не було виявлено жодного випадку позитивної серологічної реакції на вміст АФА. Кількість пацієнток із високими та середніми титрами IgG та IgM (критеріальні АФА) була невисокою – 11,5%. Некритеріальні АФА (антифосфатидилетаноламінові та антифосфатидилсеринові антитіла класу IgM та IgG) частіше визначали у низьких та середніх титрах у пацієнток з плацентарною дисфункцією без виражених гемодинамічних змін та виявлені у 36,9% випадків.

У більшості пацієнток із циркуляцією антитіл до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1 (21 (17,2%) особа) відзначали низькі (до 20 ОД/мл) рівні АФА. Медіанний рівень АФА у пацієнток із плацента-асоційованими ускладненнями на фоні плацентарної дисфункції – 28,5 (18,1) був вищим порівняно із таким у пацієнток без цих ускладнень – 18,6 (7,4) ($P < 0,01$).

Заключення. Циркуляція АФА у кровотоці у матері має важливе значення для прогнозування розвитку плацентарної дисфункції, ступеня її тяжкості. Підвищення концентрації циркулюючих АФА у сироватці крові матері корелює з частотою тяжких форм, термінами появи плацентарної дисфункції та розвитком плацента-асоційованих ускладнень вагітності.

При плацентарній дисфункції спектр АФА включає вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну, фосфатидилсерину та фосфатидилетаноламіну. Їхнє виявлення підвищує ефективність діагностики антифосфоліпідного синдрому.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, антифосфоліпідні антитіла, імплантація, плацента-асоційовані ускладнення.

Antiphospholipid antibodies and their role in the development of placental dysfunction

S.I. Zhuk, I.V. Us

The objectives: to assess the spectrum and diagnostic value of antiphospholipid antibodies (APLA) by placental dysfunction.

Materials and methods. A study of the APLA spectrum in 122 patients with placental dysfunction in the II and III trimesters of pregnancy was carried out. The control group included 64 practically healthy women in the II and III trimesters of pregnancy with a physiological course of gestation and without a complicated reproductive and somatic history.

Results. The overall frequency of detection of critical APLA in the group of women with placental dysfunction was 46.7%, while in women with a physiological course of pregnancy there were no cases of a positive serological reaction to the content of APLA. The number of patients with high and medium titers of IgG and IgM (critical APLA) was low – 11.5%. Noncritical APLA (antiphosphatidylethanolamine and antiphosphatidylserine IgM and IgG antibodies) were more often determined in low and medium titers in patients with placental dysfunction without pronounced hemodynamic changes and were detected in 36.9% of cases.

Most of the patients with circulating antibodies to cardiolipin and β_2 -glycoprotein-1 (21 (17.2%) people) had low (up to 20 U/ml) levels of APLA. The median APLA level in patients with placenta-associated complications which were associated with placental dysfunction (28.5 (18.1)) was higher than in patients without these complications (18.6 (7.4); $P < 0.01$).

Conclusions. The circulation of APLA in the mother's blood is of a great importance for predicting of the placental dysfunction development and its severity. An increase concentration of circulating APLA in the maternal blood serum correlates with the frequency of severe forms, the timing of the onset of placental dysfunction and the development of placenta-associated pregnancy complications.

In placental dysfunction, the APLA spectrum includes lupus anticoagulant, antibodies to cardiolipin, phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine. Their identification increases the efficiency of diagnostics of antiphospholipid syndrome.

Keywords: placental dysfunction, antiphospholipid antibodies, implantation, placenta-associated complications.

Антифосфолипидные антитела и их роль в развитии плацентарной дисфункции

С.И. Жук, И.В. Ус

Цель исследования: оценка спектра и диагностического значения антифосфолипидных антител (АФА) в условиях развития плацентарной дисфункции.

Материалы и методы. Проведено исследование спектра АФА у 122 пациенток с плацентарной дисфункцией во II и III триместрах беременности. В контрольную группу вошли 64 практически здоровые женщины во II и III триместрах беременности с физиологическим течением гестации и без отягощенного репродуктивного и соматического анамнеза.

Результаты. Общая частота выявления критерияльных АФА в группе женщин с плацентарной дисфункцией составила 46,7%, в то же время у женщин с физиологическим течением беременности не было обнаружено ни одного случая положительной серологической реакции на содержание АФА. Количество пациенток с высокими и средними титрами IgG и IgM (критерияльные АФА) было невысоким – 11,5%. Некритерияльные АФА (антифосфатидилэтаноламиновые и антифосфатидилсериновые антитела класса IgM и IgG) чаще определяли в низких и средних титрах у пациенток с плацентарной дисфункцией без выраженных гемодинамических изменений и выявлены в 36,9% случаев.

У большинства пациенток с циркуляцией антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину-1 (21 (17,2%) человек) отмечали низкие (до 20 ЕД/мл) уровни АФА. Медианный уровень АФА у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями на фоне плацентарной дисфункции – 28,5 (18,1) был выше по сравнению с таковыми у пациенток без этих осложнений – 18,6 (7,4) ($P < 0,01$).

Заключение. Циркуляция АФА в кровотоке у матери имеет большое значение для прогнозирования развития плацентарной дисфункции, степени ее тяжести. Повышение концентрации циркулирующих АФА в сыворотке крови матери коррелирует с частотой тяжелых форм, сроками появления плацентарной дисфункции и развитием плацента-ассоциированных осложнений беременности.

При плацентарной дисфункции спектр АФА включает волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину. Их выявление повышает эффективность диагностики антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, антифосфолипидные антитела, имплантация, плацента-ассоциированные осложнения.

Антифосфолипідні антитіла (АФА) – це велика гетерогенна популяція антитіл, мішенями яких є аніонні фосфоліпіди (кардіоліпін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, фосфатидна кислота), нейтральні фосфоліпіди (фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін), фосфоліпідзв'язувальні протеїни плазми (β_2 -глікопротеїн-1, анексини, протромбін, протеїн С, протеїн S, кініногени, прекалікреїн, тромбомодулін) та їхні комплекси з фосфоліпідами, компоненти комплекта, фактори згортання крові та інші. Більшість реакцій, що контролюють процеси гемостазу, відбуваються саме на поверхні фосфоліпідів.

Останнім часом з'явилась велика кількість доказів, що АФА – ключова ланка у патогенезі тромботичних та акушерських ускладнень. АФА впливають на процес імплантації, ріст та розвиток ембріона та плода, зумовлюючи розвиток плацентарної дисфункції. Циркуляція АФА призводить до пошкодження ендотелію, зменшення протитромботичного потенціалу, порушення тонусу судинної стінки, збільшення її прокоагулянтних властивостей та порушення мікроциркуляції [1, 4]. Ефекти циркулюючих АФА проявляються і на більш пізніх стадіях, коли процес формування фетоплацентарного комплексу практично завершений. Гіперкоагуляція та порушення у системі фібринолізу – причини тромбування матково-плацентарних судин, навіть до повного блокування мікроциркуляції. Даний фактор призводить до зниження перфузії плаценти і прогресування плацентарної дисфункції [2, 5].

Відомо, що АФА проходять через плаценту від матері до плода. Проникаюча здатність антитіл до трансплацентарного транспорту залежить від концентрації у материнському кровотоці: чим вища концентрація АФА

у крові матері, тим більше антитіл виявляють у крові новонародженого. Концентрація АФА у крові новонародженого у декілька разів перевищує таку у матері, що пояснюється меншим об'ємом циркулюючої крові новонародженого порівняно із материнським організмом.

Отже, результати існуючих досліджень демонструють таке: з одного боку, циркуляція АФА у материнському кровообігу призводить до порушення мікроциркуляції у плаценті і гіперперфузії плаценти, що зумовлює недостатнє транспортування кисню та поживних речовин до плода, з іншого – ендотеліопатія та зміни мікроциркуляції в організмі плода, зумовлені наявністю АФА, призводять до порушення трофічних та обмінних процесів у плодових тканинах. Клінічні прояви – плацентарна дисфункція, що реалізується у формі затримки розвитку пода (ЗРП) [7].

Раніше вважали, що АФА можуть безпосередньо впливати на негативно заряджені фосфоліпіди. Однак пізніше було встановлено, що у більшості випадків АФА спрямовані до протеїнів плазми, які розташовані на аніонних поверхнях фосфоліпідів. Взаємодія АФА із антігенами – кофакторами на фосфоліпідній поверхні – призводить до протромботичного стану. Серед них протромбін, анексин V, β_2 -глікопротеїн-1 – найбільш поширені кофактори, так звані антигенні мішені. Саме β_2 -глікопротеїн-1 визнаний головною мішенню АФА. Доведено, що β_2 -глікопротеїн-1-залежні АФА проявляють специфічний тропізм до плацентарної тканини, пов'язаний із підвищеною локальною експресією β_2 -глікопротеїну-1 на трофобластичних та децидуальних клітинах, впливають на функціонування цих клітин, спричинюють порушення формування та розвитку плаценти.

Тож, окрім прийнятих на сьогодні лабораторних критеріїв антифосфоліпідного синдрому (АФС), у якості перспективних маркерів АФС розглядаються антитіла до фосфоліпідів'язувальних протеїнів та факторів коагуляції. У зв'язку із цим важливим є визначення профілю АФА у пацієнок, які є серонегативними на класичні антитіла АФС. Сьогодні існує нагальна потреба у пошуку нових маркерів та створенні більш ефективних та специфічних тестів для виявлення АФС, ніж тих, що вже існують як критеріальні лабораторні маркери класичного АФС. Систематичний огляд 2015 р. продемонстрував у пацієнок із АФС високу поширеність різних АФА, не включених до лабораторних критеріїв синдрому.

Так, існує думка, що використання для скринінгу АФА панелі фосфоліпідів, що включає не лише кардіоліпіни, а також фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол та інші негативно заряджені фосфоліпіди, сприяє більш повній ідентифікації АФС у пацієнок із акушерськими ускладненнями. Частота визначення антитіл до аніонних фосфоліпідів у таких пацієнок вище, ніж у здорових жінок поза вагітністю або при фізіологічному перебігу вагітності. Важливо відзначити, що лікування вагітних із такими антитілами гепарином та ацетилсаліциловою кислотою у більшості випадків є ефективним та приводить до доношування вагітності і народження життєздатних дітей [3].

Окрім антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів, у пацієнок із АФС часто виявляють антитіла до фосфатидилетаноламіну (аФЕ), що належить до нейтральних фосфоліпідів. Фосфатидилетаноламін індукує специфічні конформаційні зміни у кініногенах, що розпізнаються аФЕ. Позаяк система калікреїн–кініноген–кінін у репродуктивному тракті відіграє важливу роль у регуляції гемостазу, ангіогенезу та захисті від інвазивної бактеріальної інфекції, аутоантитіла, що спричинюють порушення у даній системі, можуть асоціюватись із розвитком плацентарної дисфункції.

Антитіла до фосфатидилетаноламіну є незалежним фактором ризику розвитку венозного тромбозу і часто єдиними АФА у пацієнок із тромбозом. Часта асоціація аФЕ із тромбозом свідчить про необхідність їхнього визначення у пацієнок, негативних щодо критеріальних АФА. Великий науковий інтерес викликають дослідження асоціації аФЕ із ускладненнями вагітності.

Більшість існуючих досліджень присвячені оцінюванню АФА класів IgG та IgM, тоді як при визначенні антитіл класу IgA до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1 були отримані суперечливі результати. Визначення таких антитіл асоціювалось із акушерськими ускладненнями у пацієнок із системними аутоімунними захворюваннями. Систематичний огляд 2015 р. продемонстрував у пацієнок із АФС високу поширеність різних АФА, не включених до лабораторних критеріїв синдрому [8].

Тож, ураховуючи, що класичні АФА є недостатньо показовими, існує нагальна потреба у розгляді даного питання та перегляді діагностичних критеріїв. Визначення АФА, що не входять до діагностичних Сіднейських критеріїв АФС, є перспективним для прогнозування і профілактики акушерських ускладнень.

Мета дослідження: оцінювання спектра та діагностичного значення АФА в умовах розвитку плацентарної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Перинатальний центр м. Києва» та КНП «Київський міський пологовий будинок № 2». У якості матеріалу для дослідження використовували сироватку периферійної венозної крові.

У сироватці крові проведено визначення АФА: вовчакового антикоагулянта (ВА), антитіл класу IgM та IgG до кардіоліпіну (аКЛ) та β_2 -глікопротеїну-1, а також некриторіальних АФА – антифосфатидилетаноламінових (аФЕ) та антифосфатидилсеринових антитіл класу IgM та IgG (аФС). Лабораторні дослідження виконані у медичній лабораторії Сінево та МедЛаб. Визначення АФА проводили за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА, ELISA) із реагентами Euroimmun (Німеччина) на аналізаторі Euroimmun Analyzer, позитивний титр для антитіл до кардіоліпіну розглядався як 7,0 ОД/мл (IgM) та 12,0 ОД/мл (Ig G), середні титри розглядалися при показниках 20–60 ОД/мл, високі титри – більше 60 ОД/мл. Антитіла до β_2 -глікопротеїну-1 розцінювали як позитивний результат при ≥ 20 ОД/л. Концентрацію некриторіальних АФА вимірювали в одиницях на мілілітр (ОД/мл, U/ml), і за показника 0,8 ОД/мл і менше аналіз вважався негативним. За 0,8–1,2 ОД/мл результат сумнівний, а за 1,2 ОД/мл і більше – позитивний.

Вовчаковий антикоагулянт визначали клотинговим методом відповідно до рекомендацій Міжнародної спілки з тромбозу та гемостазу шляхом проведення трьох тестів: скринінгового, підтверджувального та корекційної проби із використанням реагентів Siemens (Німеччина) на аналізаторах Sysmex CN-3000/ SysmexCS-1600/ SysmexCA660/ SysmexCA-560/ SysmexCA-50 (Японія). Вовчаковий антикоагулянт вважали позитивним за показника корекційної проби LA-AUTO 1,2 та більше.

До основної групи увійшли 122 пацієнтки у II та III триместрах вагітності.

Критерії включення:

- наявність плацентарної дисфункції,
- вік 18–42 роки,
- одноплідна вагітність, що настала природним шляхом,
- відсутність соматичних захворювань.

Критерії виключення:

- загибель плода або новонародженого, не пов'язана із плацентарною дисфункцією,
- багатоплідна вагітність,
- тяжка екстрагенітальна патологія,
- хромосомна патологія,
- вади розвитку плода.

Усі пацієнтки основної групи були розподілені на три підгрупи:

1А – порушення кровотоку в артерії пуповини (уповільнений, «нульовий» та реверсний кровотік) – 45 жінок,

1Б – ЗРП без порушення кровотоку в артерії пуповини – 37 жінок,

1С – ЗРП у поєднанні із порушенням кровотоку в артерії пуповини – 40 жінок.

Репродуктивний анамнез у даної групи пацієнток був обтяженим звичним невиношуванням вагітності (26%), прееклампсією під час попередніх вагітностей (23,8%), ЗРП (29,5%), передчасними пологам (26,2%), антенатальною загибеллю плода (7,4%), передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (10,7%).

До контрольної групи включено 64 практично здорові жінки у II та III триместрах вагітності із фізіологічним перебігом вагітності та без обтяженого репродуктивного та соматичного анамнезу. Вік вагітних контрольної групи коливався від 19 до 40 років, станомлячи у середньому $25,7 \pm 0,8$ року. Кількість першої і повторнородиль у контрольній групі була однаковою. Усі пацієнтки контрольної групи народили вчасно, гестаційний вік у терміні пологів становив $38,4 \pm 0,4$ тиж. Усі діти контрольної групи при народженні були оцінені за шкалою Апгар у 8–9 балів, маса тіла при народженні дорівнювала 2900–4200 г, зріст – 49–56 см.

На проведення досліджень була отримана письмова поінформована згода пацієнток.

Для проведення статистичного аналізу результатів дослідження використовували пакети прикладних програм Microsoft Office Excel 2010, Statistica for Windows (версія 10). Під час оцінювання розподілу значень кількісних даних представляли як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD) у форматі M (SD). Різницю вважали статистично достовірною за рівня достовірності $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота визначення циркулюючих АФА та їхня концентрація значно відрізнялись при фізіологічній вагітності і плацентарній дисфункції, а також залежно від вираженості гемодинамічних порушень у фетоплацентарному комплексі та наявності плацента-асоційованих ускладнень вагітності. Загальна частота виявлення критеріальних АФА в основній групі становила 57 (46,7%) випадків, водночас у жінок із фізіологічним перебігом вагітності не було знайдено жодного випадку позитивної серологічної реакції на вміст АФА.

Найбільш часто визначали підвищені титри вовчакового антикоагулянта (22 – 18%), рідше виявляли антитіла до кардіоліпіну (18 – 15%) та β_2 -глікопротеїну-1 (21 – 17%). Антитіла до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1 визначали одночасно у 6 (4,9%) пацієнток основної групи, потрійна позитивність на критеріальні антитіла спостерігалась лише у 2 (1,6%) пацієнток. Отримані результати підтверджують дані Alijoas-Reig та співавторів (2015), що свідчать про більш високу частоту виявлення одиничних АФА при акушерському АФС, ніж подвійної чи потрійної позитивності на АФА [6].

При детальному оцінюванні патологічних рівнів критеріальних АФА кількість пацієнток із високими та середніми титрами IgG та IgM була невисокою – 14 (11,5%) пацієнток, причому подвійна позитивність таких титрів через дванадцятижизневий інтервал виявлена лише у 10 (8,2%) пацієнток. Частота таких

спостережень збільшувалась із наростанням ступеня тяжкості гемодинамічних порушень при плацентарній дисфункції.

У більшості пацієнток із циркулюючим антитілом до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1 – у 21 (17,2%) – відзначали низькі (до 20 ОД/мл) рівні АФА. Такі результати відповідають даним С. Gardiner та співавторів (2013) про переважання у жінок із клінічними ознаками АФС низьких титрів АФА і негативних тестів на ВА [9].

Некритеріальні АФА – аФЕ та аФС класу IgM, IgG – найчастіше визначали у низьких та середніх титрах у пацієнток із плацентарною дисфункцією без виражених гемодинамічних змін та виявлені у 45 (36,9%) пацієнток основної групи (рис. 1).

Частота виявлення різних видів АФА класів IgM та IgG у сироватці крові у пацієнток із плацентарною дисфункцією представлена на рис. 2.

Також проведено оцінювання терміну розвитку плацентарної дисфункції залежно від наявності циркулюючих АФА (рис. 3). АФА виявляли частіше у пацієнток із раннім розвитком плацентарних порушень – у 22–26 тиж та 26–32 тиж, що свідчить про негативні впливи АФА ще протягом періоду плацентації.

У 19 (15,6%) пацієнток основної групи діагностовані аутоімунні захворювання – аутоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит (стадія ремісії). Найчастіше у пацієнток із підвищеним титром АФА були відсутні класичні прояви АФС. Під час детального аналізу окремих випадків визначення патологічних рівнів АФА у вагітних лише у 9 (7,4%) жінок була діагностована повна лабораторна відповідність класичним критеріям акушерського первинного АФС. Однак їхній анамнез був найчастіше обтяжений акушерськими та перинатальними ускладненнями (звичним невиношуванням вагітності, передчасними пологам, затримкою росту плода, прееклампсією). Це ще раз свідчить про те, що спектр клінічних проявів АФС може бути більш широким за затвержені класичні клінічні критерії.

У 45 (36,9%) пацієнток із плацентарною дисфункцією перебіг вагітності був обтяжений плацента-асоційованими ускладненнями: прееклампсією, передчасними пологам, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, антенатальною загибеллю плода. Серед таких пацієнток частота виявлення АФА становила 34 (28,3%) випадки (рис. 4). При цьому медіанний рівень АФА у таких пацієнток – 28,5 (18,1) був вищим порівняно з таким у пацієнток основної групи без розвитку плацента-асоційованих ускладнень – 18,6 (7,4) ($P < 0,01$). У більшості вагітних відзначали низькі та середні рівні АФА.

Серед ускладнень у достовірно великій кількості спостережень (53%) плацентарна дисфункція розвивалась на фоні прееклампсії. Такі результати зумовлені складним комплексом взаємодії циркулюючих АФА на фетоплацентарний комплекс. Циркуляція АФА призводить до пошкодження ендотелію, зменшення протитромботичного потенціалу, порушення тонусу судинної стінки, що визначає підвищену чутливість до прокоагулянтних стимулів і зумовлює порушення мікроциркуляції.

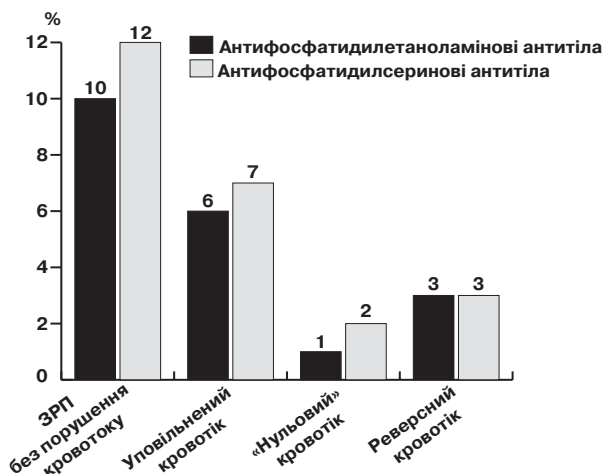


Рис. 1. Поширеність некритеріальних АФА відповідно до порушень матково-плацентарної гемодинаміки в артерії пуповини

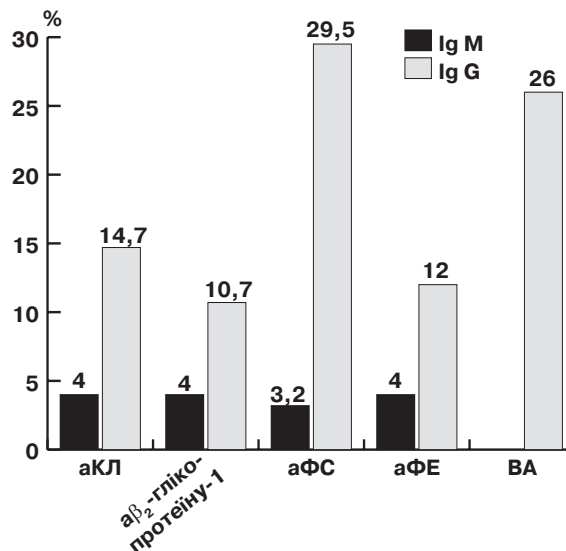


Рис. 2. Частота виявлення АФА класів IgM та IgG у пацієток із плацентарною дисфункцією

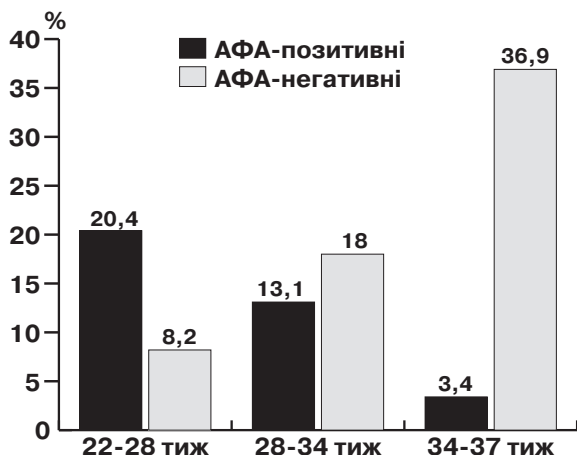


Рис. 3. Гестаційні терміни початку розвитку плацентарної дисфункції серед пацієток основної групи відповідно до наявності АФА



Рис. 4. Плацента-асоційовані ускладнення вагітності у пацієток із плацентарною дисфункцією та циркуляцією АФА

ВИСНОВКИ

Реалізація дії антифосфоліпідних антитіл (АФА) починається із настанням вагітності. На етапі імплантації відбувається десинхронізація процесів фібринолізу та фібриноутворення. У такій ситуації протеаз, що синтезуються бластоцистою, стає відносно недостатньою, щоб пошкодити екстрацелюлярний матрикс в ендометрії та зануритись на достатню глибину. Змінюється гемотрофна фаза імплантації, коли трофобласт починає активно контактувати із плазмою материнської крові. Схильність до гіперкоагуляції ускладнює формування міжворсинчастого простору, у подальшому ускладнюючи матково-плацентарний обмін. Як результат – неадекватний матково-плацентарний крово-

тік, що клінічно реалізується у розвитку плацентарної дисфункції.

Спектр клінічних проявів антифосфоліпідного синдрому (АФС) може бути більш широким за затверджені класичні клінічні критерії. Окрім класичних АФА, отримані результати підтверджують концепцію про важливе значення некритеріальних АФА для нормального ангиогенезу у плаценті, які є перспективним серологічним маркером акушерського АФС. У зв'язку із цим існує необхідність визначення даних антитіл у рутинній практиці під час обстеження жінок із плацентарною дисфункцією в анамнезі. Визначення некритеріальних АФА дозволить додатково ідентифікувати АФС, не виявлений традиційними тестами.

Також має значення циркуляція АФА у невисоких титрах, що за наявності інших факторів ризику, наприклад таких, як запальний процес, артеріальна гіпертензія, може мати додаткове значення для реалізації порушень локального гемостазу у системі мати–плацента–плід та розвитку плацентарної дисфункції. Ураховуючи неоднозначні результати попередніх досліджень, у пацієнток із персистенцією АФА необхідне проведення комплексного дослідження системи гемостазу.

Циркуляція АФА зумовлює більш ранній розвиток плацентарної дисфункції. Тож, циркуляція АФА у кровотоці матері має важливе значення для прогнозування розвитку плацентарної дисфункції, ступеня її тяжкості. Підвищення концентрації циркулюючих АФА у сироватці крові матері корелює з частотою тяжких форм, термінами появи плацентарної дисфункції та розвитком плацента-асоційованих ускладнень вагітності.

Відомості про авторів

Жук Світлана Іванівна – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04074, м. Київ, вул. Мостицька, 11; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

Ус Ірина Володимирівна – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04074, м. Київ, вул. Мостицька, 11; тел.: (044) 460-54-45. КНП «Перинатальний центр м. Києва», 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: (050) 734-12-76. *E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com*

Information about the authors

Zhuk Svitlana I. – Department of obstetrics, gynecology and fetal medicine of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyk, 04074, Kyiv, street Mostytska, 11; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

Us Iryna V. – Department of obstetrics, gynecology and fetal medicine of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyk, 04074, Kyiv, street Mostytska, 11; tel.: (044) 460-54-45. KNP «Perinatal Center of Kyiv», 03150, Kyiv, st. Predslavynska, 9; tel.: (050) 734-12-76. *E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com*

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

Ус Ирина Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. КНП «Перинатальный центр г. Киева», 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. *E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

- Zhuk S. I., Us I.V. Screening coagulation tests in normal pregnancy. *Women's health.* 2020; 4 (150): 58-60.
- Zhuk S. I., Us I.V. Atamanchuk I.M. Thrombophilia and miscarriage: a modern vision of the problem. *Health of Ukraine.* 2012; 4 (8): 28.
- Kravchenko EN, Goncharova A.A., Kuklina L. V. Features of the anamnesis and outcomes of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome depending on the methods of its correction. *Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020; 69 (2): 23-32.
- Kraevaya EE, Dolgushina NV, Menzhinskaya IV, Shpilyuk MA, Beznoshchenko OS, Krechetova LV Results of assisted reproductive technology programs in patients with persistence of antiphospholipid antibodies. *Obstetrics and gynecology.* 2020; 4:97-103.
- Kuzmina I.Yu., Kuzmina O.A. The role of the hemostasis system in the pathogenesis of placental dysfunction. *International Medical Journal.* 2016; 3:29-31.
- Menzhinskaya I.V., Vanko L.V. Antiphospholipid antibodies as diagnostic markers of obstetric antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and gynecology.* 2019; 2:5-12.
- Strizhakov AN, Timokhina EV, Ignatko IV, Belotserkovtseva LD. Pathophysiology of the fetus and placenta. *Moscow: GEOTAR-Media;* 2015. 176 p.
- Aljotas-Reig J., Ferrer-Oliveras R., Ruffatti A., Tincani A., Lefkou E., Bertero M. T. et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a survey of 247 Consecutive cases. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14(5): 387–95.
- Gardiner C., Hills J., Machin S.J., Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus.* 2013; 22(1):18-25.

Стаття надійшла до редакції 30.09.2021. – Дата першого рішення 30.09.2021. – Стаття подана до друку 28.10.2021