

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С ЖИВОРОДЕНО ДЕТЕ ОТ 14-А БРЕМЕННОСТ СЛЕД 13 СПОНТАННИ АБОРТА, С ДИАГНОСТИЦИРАН СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС И АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Н. Стоилов, Вл. Бояджиева

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Медицински университет – София

A CASE REPORT OF A PATIENT WITH A LIVE BORN CHILD FROM THE 14TH PREGNANCY AFTER 13 SPONTANEOUS ABORTION, DIAGNOSED WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

N. Stoilov, V. Boyadzhieva

Clinic of Rheumatology, University Hospital "Sv. Ivan Rilski", Medical University – Sofia

Резюме. Антифосфолипидният синдром е системно аутоимунно заболяване с неясна етиология и сложна патогенеза. То може да бъде самостоятелна нозологична единица или в контекста на друго системно заболяване на съединителната тъкан – най-често системен лупус еритематодес (СЛЕ). Наличието на антифосфолипидни антитела при бременни жени е свързано с повишен процент усложнения по време на бременността. Най-често срещани са симптомите на прееклампсия и еклампсия, ранни спонтанни аборти и късна загуба на плода, при отсъствие или наличие на доказан генетичен дефект за вродени тромбофилии и/или хромозомни болести. Мултидисциплинарният подход и регулярните консултации на пациентите са ключовите фактори за проследяване и положителен изход на бременността при жени със системен лупус еритематодес и антифосфолипиден синдром. Своевременното лечение с кортикостероиди, антикоагуланти, антиагреганти и интравенозни имуноглобулини многократно повишава шанса за успешен завършек за бременността с живородено дете.

Ключови думи: антифосфолипиден синдром, патологична бременност, спонтанен аборт, системен лупус еритематодес

Abstract. Antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease with unclear etiology and complex pathogenesis. It can be a single nosological unit or in the context of another systemic disease of the connective tissue – most commonly systemic lupus erythematosus (SLE). The presence of antiphospholipid antibodies in pregnant women is associated with an increased rate of complications during pregnancy. The most common symptoms are preeclampsia and eclampsia, early spontaneous abortions and late fetal loss, in the absence or presence of a proven genetic defect for congenital thrombophilia and/or chromosomal diseases. A multidisciplinary approach and regular patient consultations are key factors in the follow-up and positive outcomes of pregnancy in women with SLE and antiphospholipid syndrome (APS). Timely treatment with corticosteroids, anticoagulants, antiaggregant agents, and intravenous immunoglobulins repeatedly increases the chance of successful completion of pregnancy with live birth.

Key words: antiphospholipid syndrome, pathological pregnancy, spontaneous abortion, systemic lupus erythematosus

ВЪВЕДЕНИЕ

Антифосфолипидният синдром (АФС) е аутоимунно, мултисистемно заболяване, характеризиращо се с тромбоцитопения, венозни и/или артериални тромбози, патологично протичане на бременността (пreeклампсия, еклампсия, спон-

INTRODUCTION

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune, multisystem disease characterized by thrombocytopenia, venous and/or arterial thrombosis, pathological course of pregnancy (preeclampsia, eclampsia, miscarriage, stillbirth) in the presence of

танни аборти, мъртви раждания), при наличието на хетерогенна група антитела – антифосфолипидни антитела (aPL) [1, 2].

Засега редица въпроси, свързани с етиологията на болестта, остават неуточнени. В повечето случаи се асоциира с друго аутоимунно заболяване, най-често системен лупус еритематодес, тогава се класифицира като вторичен АФС (ВАФС). По-рядко фигурира като самостоятелно заболяване, първичен антифосфолипиден синдром (ПАФС).

В популацията преваляват пациентите с първичен АФС – около 0,5% [3]. При вторичния АФС най-голямо значение има групата на пациентите със системен лупус еритематодес, които за Европа са 36% [3]. Честотата на СЛЕ сред женската популация е 20 на 100 000 души [4]. При други ревматични заболявания най-често АФС се среща при: лупус-подобен синдром (5%), синдром на Съогрен (2,2%), ревматоиден артрит (1,8%). При останалите нозологични единици – васкулити, миозити и др., са около 0,5%. Най-често антифосфолипидният синдром засяга млади индивиди от женски пол, в детеродна възраст, значително по-рядко деца и само около 12% след 50-годишна възраст. Средната възраст на дебют на заболяването в международен мащаб е 34 год. при стандартна девиация 13. Съотношението мъже : жени при първичен АФС, е 1:3,5 и 1:7 – при вторичен АФС СЛЕ-асоцииран [1, 3].

При пациентите със SLE най-често се наблюдават антикардиолипинови антитела – aCL (12-44%), лупусен антикоагулант – LAC (15-34%), β 2GPI (10-19%) [1, 2, 5, 6, 7, 8].

Наличието на антифосфолипидни антитела не означава непременно развитието на патологична клинична картина. Проучване на Shi и съавтори показва, че между 1-5% от здрави, млади индивиди са позитивни за aCL и LAC, без това да води до някаква клинична изява [9]. Други автори посочват, че около 3% от бременните жени са положителни за aCL и LAC. Някои от тях развиват симптоматика на еклампсия или прееклампсия, без това да доведе до загубата на плода. Следователно наличието на антифосфолипидни антитела при бременни жени е свързано с повишен процент на усложнения на бременността. Те включват повтарящи се ранни аборти, късни загуби на плода и новооткрита хипертония при майката. В тази клинична обстановка прееклампсията обикновено е ранна и тежка и може да бъде усложнена от хемолиза, повишени чернодробни ензими и нисък брой на тромбоцитите (известни като HELLP синдром). Тясната връзка между

a heterogeneous group of antibodies – antiphospholipid antibodies (aPL) [1, 2].

To date, a number of questions regarding the etiology of the disease remain unclear. In most cases, it is associated with another autoimmune disease, most commonly systemic lupus erythematosus (SLE), then it is classified as secondary APS (sAPS). It is less commonly reported as a primary disease – primary antiphospholipid syndrome (pAPS).

The prevalence of primary APS in the population is about 0.5% [3]. In secondary APS, the group of patients with SLE, which is 36% in Europe, is of the greatest importance [3]. The incidence of SLE in the female population is 20 per 100,000 individuals [4]. In other rheumatological diseases, the most common APS is: lupus-like syndrome (5%), Sjogren's syndrome (2,2%), rheumatoid arthritis (1,8%). In other nosological units, vasculitis, myositis, etc. are about 0.5%. Most commonly, APS affects young women of childbearing age, significantly fewer children, and only about 12% after age 50. The mean age of onset of the disease internationally is 34 years, with a standard deviation of 13. The ratio of men to women with primary AFS is 1:3.5 and 1:7 with secondary APS associated with SLE [1, 3].

In patients with SLE, the most commonly observed are anti-cardiolipin antibodies – aCL (12-44%), lupus anticoagulant – LAC (15-34%), β 2GPI (10-19%) [1, 2, 5, 6, 7, 8].

The presence of aPL does not necessarily indicate the development of a pathological clinical picture. A study by Shi et al. showed that between 1-5% of healthy, young individuals are positive for aCL and LAC without leading to any clinical manifestation [9]. Other authors indicate that about 3% of pregnant women are positive for aCL and LAC. Some of them develop eclampsia or preeclampsia without causing fetal loss.

Therefore, the presence of aPL in pregnant women is associated with an increased rate of pregnancy complications. These include recurrent early abortions, late fetal loss, and newly discovered hypertension in the mother. In this clinical setting, preeclampsia is usually early and severe and may be complicated by hemolysis, increased liver enzymes, and low platelet counts (known as HELLP

антифосфолипидните антитела и акушерската патология подкрепя включването на тези прояви в критериите за клинична класификация на антифосфолипидния синдром. Около 30% от децата, родени от майки с антифосфолипидни антитела, пасивно придобиват тези автоантитела, въпреки че при тези бебета появата на тромбоза се регистрира изключително рядко [10].

Мултидисциплинарният подход и регулярните консултации на пациентите са ключовите фактори за проследяване и положителния изход на бременността при жени със системен лупус еритематозус (СЛЕ) и антифосфолипиден синдром (АФС) [10]. При повечето от тези жени бременността може да завърши успешно, когато са подробно информирани и инструктирани по няколко различни въпроса. Активността на заболяването трябва да е в стабилна ремисия преди бременността, за да се намали шансът за епизоди на обостряне по време на протичането ѝ. За тази цел лекарствата трябва да бъдат внимателно селектирани и мониторираны: „безопасните“ лекарства трябва да продължат през цялата бременност, ембриотоксичните/фетотоксичните лекарства трябва да се спрат навреме и да се добавят „полезни“ лекарства като аспирин в ниска доза и хепарин за профилактика на тромботични инциденти при майката и детето, особено в присъствието на високи титри антифосфолипидни антитела [11].

Клиничен случай

Пациентка на 42 г. постъпва в Клиниката по ревматология – УМБАЛ "Св. Ив. Рилски" – София, в 27. г.с. по повод артралгии в метакарпофалангеални стави (МКФС), ливедо ретикуларис по горни и долни крайници, установени положителни от 2006 г.: anti-dsDNA, aCL, anti-B2GPI и anti-Protrombin.

При пациентката са диагностицирани 13 спонтанни аборта от 1989 г. до февруари 2011 г. От проведено цитогенетично изследване на плода от втория аборт в 12 гестационна седмица през 1990 г. е установен нормален женски кариотип. От проведеното морфологично изследване на плода от шестия аборт също не се диагностицират генетични аномалии. По повод персистираща тромбоцитопения през 2003 г. е проведено ултрасонографско изследване на коремни органи, при което се наблюдава спленомегалия. След тримесечно лечение с Преднизолон 40 мг/дневно, дозата е увеличена до 60 мг/дневно поради липсата на сигнификантно повишаване на тромбоцитите.

syndrome). The close relationship between aPL and obstetric pathology supports the inclusion of these manifestations in the criteria for the clinical classification of APS. About 30% of children born to mothers with aPL passively acquire these autoantibodies, although the occurrence of thrombosis is extremely rare in these infants [10].

A multidisciplinary approach and regular patient consultations are key factors in the follow-up and positive outcomes of pregnancy in women with SLE and APS [10]. Most of these women can have a successful pregnancy when they are informed and instructed on several different issues. Disease activity should be in stable remission before pregnancy to reduce the chance of exacerbation episodes during its course. For this purpose, medications should be carefully selected and monitored: „safe“ drugs should continue throughout pregnancy, embryotoxic/fetotoxic drugs should be discontinued promptly, and „useful“ drugs such as low-dose aspirin and heparin should be added to prevent thrombotic events in the mother and child, especially in the presence of high titer aPL [11].

CASE REPORT

A 42-year-old patient is admitted to the Clinic of Rheumatology – University Hospital "Sv. Iv. Rilski" in the 27th gestational week of pregnancy due to complaints of arthralgia in the metacarpophalangeal joints (MCPJ), livedo reticularis on upper and lower limbs, positive anti-dsDNA, aCL, anti-B2GPI and anti-Protrombin since 2006.

The patient was diagnosed with 13 spontaneous abortions from 1989 to February 2011. A cytogenetic test of the fetus from the second abortion in the 12th gestational week in 1990 revealed a normal female karyotype. Genetic abnormalities have also not been diagnosed from the morphological examination of the sixth abortion fetus. On the occasion of persistent thrombocytopenia, an ultrasonographic examination of the abdominal organs was performed in 2003, and splenomegaly was observed. After initiation of therapy with prednisolone 40 mg/daily for three months, the dose was increased to 60 mg/daily due to the lack of a significant increase in platelets.

Поради недостатъчния терапевтичен отговор през март 2004 г. е проведена спленектомия.

По време на хоспитализацията в Клиниката по ревматология са проведени пълни лабораторни и образни изследвания, от които се установиха лека желязодефицитна анемия, повишени острофазови показатели, имунологична активност, без прояви на бъбречно, белодробно, неврологично и сърдечно ангажиране (табл. 1).

Due to insufficient therapeutic response, a splenectomy was performed in March 2004.

During the hospitalization at the Rheumatology Clinic, full laboratory and imaging tests were performed, which revealed mild iron deficiency anemia, increased acute-phase reactants, immunological activity, without manifestations of renal, pulmonary, neurological, and cardiac involvement (Table 1).

Таблица 1. Лабораторни изследвания

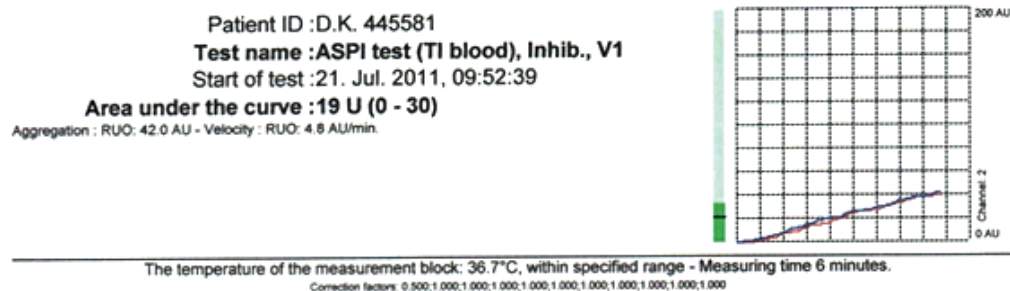
Table 1. Laboratory testing of the patient

CVE: 68 мм; / ESR: 68 mm
Hg: 117 g/L
RBC: 3.77 T/L
Htc: 0.377
WBC: 12.7 G/L
PLT: 148
CRP: 12.6 mg/L
Биохимия: норма / Clinical chemistry testing: normal reference ranges HIV 1/2: (-) отрицателен / negative; Wasserman (-) отрицателен / negative; LMWH – anti-Xa: 0.28 (проф. обл./ Prophylactic ranges: 0.2-0.4 IU/ml)

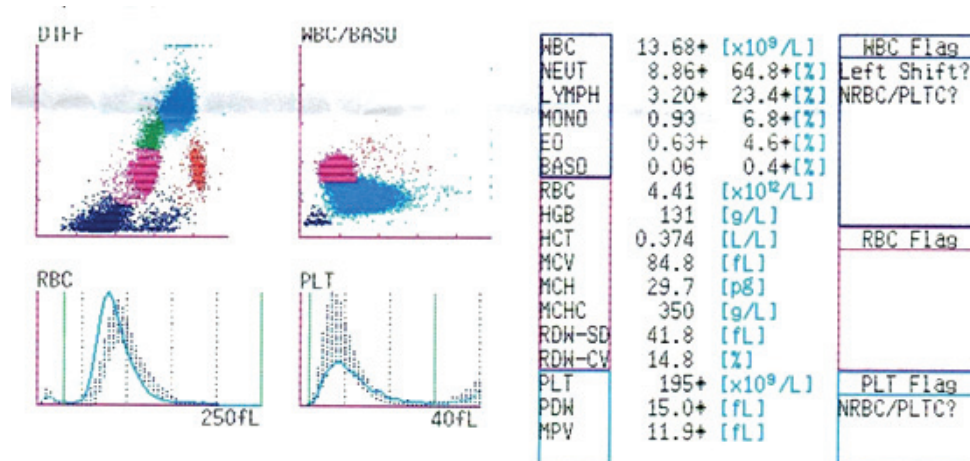
Таблица 2. Имунологични изследвания

Table 2. Immunological testing of the patient

ANA screen: 1:160
ANA immunoblot: без отклонения / within the reference range
anti-dsDNA (ELISA): 29.3 (< 5)
aCL: 30.4 (< 5)
anti-B2GPI: 61.6 (< 5)
anti-Protrombin: 37 (< 5)



Фиг. 1. ASPI test (Inhib) / Fig. 1. ASPI test (Inhib)



Фиг. 2. Лабораторни резултати / Fig. 2. Laboratory results of complete blood count with blood differentiation test

Имунофенотипизация на лимфоцити:

Т-лимфоцити CD3+ = 84.1% (68-77)
 CD3+/CD4+ = 41%
 CD3+/CD8+ = 38.4% (20-31)
 Съотношение: CD3+4+/CD3+8+ = 1.06 (1.5-2.3)
 В-лимфоцити = 3% (8-13)
 NK-клетки = 6% (9-17)

Допълнителни изследвания

ДНК анализ: Не се откриват мутациите R506Q и 20210G/A. Нормален генотип за 4G/5G PAI.

Дородов биохимичен скрининг: повишен риск за болест на Даун – 1 от 60 бременни.

Ехографско изследване на плода: 20 г.с.: нормален темп на растеж; нормален кръвоток (фиг. 3).

ЛЕЧЕНИЕ

При пациентката се проведе терапия с Метилпреднизолон 40 мг/дневно, Фраксипарин 0.4 мл/дневно, Аспирин протект 1 табл./дневно, интравенозен имуноглобулин 40 ампули ежемесечно през последните 3 месеца от бременността.

В 31 г.с. поради данни за тежко фетално страдание (интрапартална асфиксия) е проведено цезарово сечение. Новороденото дете е в добро общо състояние с тегло 1800 г и ръст 41 см.

След раждането пациентката е в добро общо състояние. Кортикостероидната терапия е редуцирана и преустановена по схема. Поради липса на оплаквания пациентката не е проследявала болестта си от 2012 г. до 2015 г., след което след стадиране на болестта е започнала терапия с Хлороквин 250 мг/дневно, която продължава и към настоящия момент. Лечението с Аспирин протект 1 табл./вечер не е преустановявано от 2011 г.

Immunophenotyping:

T cells CD3+ = 84.1% (68-77)
 CD3+/CD4+ = 41%
 CD3+/CD8+ = 38.4% (20-31)
 CD3+4+/CD3+8+ ratio = 1.06 (1.5-2.3)
 B cells = 3% (8-13)
 NK cells = 6% (9-17)

Additional tests performed

DNA analysis: No R506Q and 20210G/A mutations were detected. Normal genotype for 4G/5G PAI.

Prenatal biochemical screening: an increased risk of Down disease – 1 in 60 pregnant women.

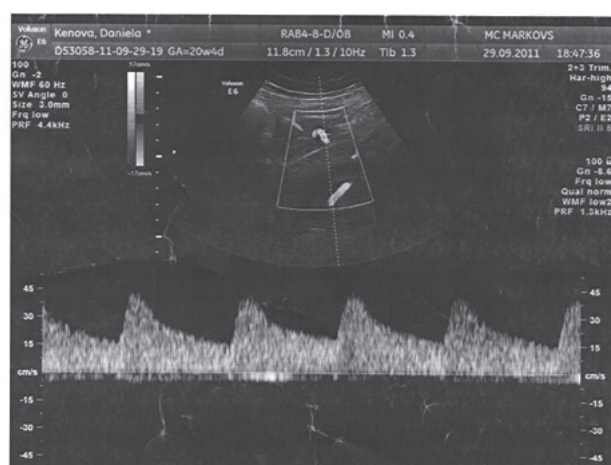
Ultrasound examination of the fetus: 20 gestational weeks: normal rate of growth; normal blood flow (Fig. 3).

TREATMENT

The patient was treated with Methylprednisolone 40 mg/daily, Fraxiparin 0.4 ml/daily, Aspirin 100 mg – 1 tablet/daily, intravenous immunoglobulin 40 ampoules per month during the last three months of pregnancy.

Cesarean section was performed at the 31st gestational week due to severe fetal distress (intrapartum asphyxia). The newborn baby was in good general condition, with weight 1800 g and height 41 cm.

After the birth of the baby, the patient was in good general condition. The dose of corticosteroid therapy was reduced and discontinued according to the regimen. Due to a lack of complaints, the patient did not monitor her disease from 2012 to 2015. After that, she started therapy with Chloroquine 250 mg/daily, which she is currently taking. Treatment with Aspirin 100 mg – 1 tablet/daily has not been discontinued since 2011.



Фиг. 3. Ултрасонография – 20 гестационна седмица / Fig. 3. Fetal ultrasound at 20th gestational week

ОБСЪЖДАНЕ

Основна проява на АФС са спонтанните аборти и патологичното протичане на бременността. Спонтанните аборти са регистрирани при около 1% от популацията с желание да има деца. От тях около 15% се дължат на антифосфолипиден синдром. Класическата изява на спонтанен аборт при АФС е след 10-гестационна седмица. Спонтанните аборти могат да бъдат различни по своя генезис.

Първоначално е лансирана тезата за интраплацентарна тромбоза с последващ контакт между кръвта на майката и плода, като патогенетичен механизъм за фетална смърт и усложнения на бременността [1, 2]. Изследвания на хистологичен материал от плацента и абортивен материал при жени с АФС показват наличието не само на съдова тромбоза в плацентарен съд, но и данни за хронично и остро възпаление. Това доказва, че в патогенезата на фертилните смущения при пациенти с АФС вземат участие повече от един механизъм [12].

Тромботичните изяви в плацентата са доказан патогенетичен механизъм за фетална смърт при пациенти с високи титри на антифосфолипидни антитела. Плацентарните тромбози и инфаркти са характерни както за първия, така и за третия триместър от бременността [12]. Проучвания *in vitro* доказват способността на антифосфолипидните антитела да индуцират прокоагулантен фенотип в плацентарните съдове и да нарушат антикоагулантната активност на трофобласта [12].

Данните от хистопатологичния анализ на абортивен материал при пациенти с доказан АФС не доказват наличието на тромботично събитие в плацентарните съдове при преобладаващата част от случаите [12]. Феталната смърт, дължаща се на тромбоза на плацентарен съд, показва силна корелация със спонтанните аборти в ранна гестационна възраст.

Тези изследвания доказват, че тромбозата на плацентарни съдове не е достатъчна да обясни патологичната бременност при пациенти с АФС. Други патогенетични механизми вземат участие в този процес. Приема се схващането, че антифосфолипидните антитела атакуват директно структури на плацентата, като това довежда до увреждането им [1, 2, 12].

In vitro проучвания доказват, че антифосфолипидните антитела, в частност anti- β 2GPI, директно реагират с трофобласта, като по този начин нарушават неговата диференциация (матурация). Антителата могат да индуцират:

DISCUSSION

The primary manifestation of APS is spontaneous abortions and the pathological course of pregnancy. Miscarriages are about 1% of the population seeking to have children. Of these, about 15% are due to APS. The classic manifestation of spontaneous abortion in APS is after 10 weeks of gestation. Miscarriages can be different in their genesis.

Initially, the thesis for intraplacental thrombosis was launched, with subsequent contact between maternal and fetal blood, as a pathogenetic mechanism for fetal death and pregnancy complications [1, 2]. Studies of placental histological material and abortion material in women with APS have shown not only vascular thrombosis in the placental vessel but also evidence of chronic and acute inflammation. This proves that more than one mechanism is involved in the pathogenesis of fertile disorders in patients with APS [12].

Thrombotic manifestations in the placenta are a proven pathogenetic mechanism for fetal death in patients with high titers of aPL. Placental thrombosis and infarction are characteristic of the first and third trimesters of pregnancy [12]. *In vitro* studies have demonstrated the ability of aPL to induce a procoagulant phenotype in placental vessels and impair the anticoagulant activity of trophoblasts [12].

Data from histopathological analysis of abortive material in patients with proven APS do not demonstrate the presence of a thrombotic event in the placental vessels in the vast majority of cases [12]. Fetal death due to placental vessel thrombosis shows a strong correlation with spontaneous abortions at an early gestational age.

These studies prove that placental vessel thrombosis is not sufficient to explain pathological pregnancy in patients with APS. Other pathogenetic mechanisms are involved in this process. It is accepted that aPL directly attacks placental structures, leading to their damage [1, 2, 12].

In vitro studies have demonstrated that aPL, in particular, anti- β 2GPI, responds directly to the trophoblast, thereby disrupting its differentiation (maturation). Antibodies can induce: 1) direct cellular dam-

1) директна клетъчна увреда, 2) апоптоза, 3) инхибиране на пролиферацията и формирането на синцитиума, 4) намаляване на продукцията на hCG, 5) нарушения в инвазивността, 6) експресия на интегрини и кадхерини [2].

Антифосфолипидните антитела, в частност anti- β 2GPI (поликлонални и моноклонални), могат да предизвикат имуномедирано възпаление в децидуата, реагирайки със стромалните клетки. Стимулира се повишената експресия на проинфламаторни молекули, като ICAM-1, TNF- α и др. Експресията на β 2GPI върху клетъчната мембрана на децидуалните клетки служи като антиген за поликлонални anti- β 2GPI, IgG фракция [2, 13, 14].

Тромбозата, като основна клинична изява на АФС, не пропуска и съдовете на плацентата при бременни жени. Този патогенетичен механизъм е доказан като причина за фетална смърт. Проучвания през последните години доказват, че преобладаващата част от случаите на спонтанен аборт при пациенти с АФС не се дължи на плацентарносъдова тромбоза [2].

Антифосфолипидните антитела директно увреждат трофобластите, стромалните децидуални клетки, ендометриалните клетки и др. Освен това предизвикват остро и хронично възпаление посредством ексцесивния синтез на проинфламаторни молекули и активиране на системата на комплемента (ICAM-1, TNF- α и др.) [2].

В представения от нас случай пациентката има 13 неуспешни бременности, при които не са установени данни за генетични мутации или вродена тромбофилия. Резултатите от лабораторните и образните изследвания, както и клиничната картина ни дават основание да приемем, че причината за абортите са наличието на антифосфолипидни антитела и диагностицираният антифосфолипиден синдром. След проведения терапевтичен курс с КС, антикоагуланти и Имунувенин, болната има едно живородено дете. Нашият опит потвърждава резултатите от проследените 82 бременности от Branch и колектив [15]. Своевременното лечение с кортикостероиди, антикоагуланти, антиагреганти и интравенозни имуноглобулини многократно повишава шанса за успешен завършек за бременността с живородено дете. При проведеното проучване е установена 73% неонатална преживяемост [15], което е значителен напредък, вследствие на мултидисциплинарния подход и грижите, необходими при тази група пациенти.

age, 2) apoptosis, 3) inhibition of proliferation and syncytium formation, 4) reduction of hCG projection, 5) invasiveness disorders, 6) expression of integrins and cadherins [2].

Antiphospholipid antibodies, in particular, anti- β 2GPI (polyclonal and monoclonal), can induce immunomodulated inflammation in the deciduous by reacting with stromal cells. Increased expression of proinflammatory molecules such as ICAM-1, TNF- α , etc. is stimulated. The expression of β 2GPI on the cell membrane of deciduous cells serves as an antigen for polyclonal anti- β 2GPI, IgG fraction [2, 13, 14].

Thrombosis, as the main clinical manifestation of APS, does not miss the vessels of the placenta in pregnant women. This pathogenetic mechanism has been shown to cause fetal death. Studies in recent years have shown that the majority of cases of spontaneous abortion in APS patients are not due to placental thrombosis [2].

aPL directly damage trophoblasts, stromal deciduous cells, endometrial cells, etc. They also cause acute and chronic inflammation through the excessive synthesis of proinflammatory molecules and activation of the complement system (ICAM-1, TNF- α , etc.) [2].

In our case, the patient had 13 unsuccessful pregnancies in which no genetic mutations or congenital thrombophilia were identified. The results of laboratory and imaging tests, as well as the clinical picture, led us to assume that the cause of abortions was the presence of aPL and the diagnosed APS. After a course of therapy with CS, anticoagulants and Immunovenin, the patient had a live birth. Our experience confirms the results of the 82 followed up pregnancies reported by Branch and team [15]. Timely treatment with corticosteroids, anticoagulants, antiplatelet drugs and intravenous immunoglobulins repeatedly increases the chance of successful completion of pregnancy with a live birth. The study found 73% neonatal survival rate [15], which is a significant improvement due to the multidisciplinary approach and care needed in this group of patients.

Библиография / Referese:

1. Stoilov N, Rashkov R, Stoilov R. Antiphospholipid syndrome – historical data, etiology and pathogenesis. *Revmatologija*. 2011;19(4);26-33.
2. Stoilov N, Zdravkova Ya, Rashkov R. Antiphospholipid syndrome – antibodies and clinico-immunological correlations. *Revmatologija*. 2013;2(1);20-30.
3. Chamley LW, McKay EJ, Pattison NS. Inhibition of heparin/antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: A mechanism for thrombosis. *Thromb. Res.* 1993;71;103-111.
4. Rashkov R, Yoneva Ts, Zdravkova Ya et al. Clinical and immunological characteristics of systemic lupus erythematosus and their relation to disease activity – data of the bulgarian SLE registry. *Revmatologija* 2014;22(3-4);25-37.
5. Ames PR, Tommasino C, D'Andrea G et al. Thrombophilic genotypes in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies prevalence and significance. *Thromb Haemost.* 1998;79: 46-49.
6. Chamley LW, McKay EJ, Pattison NS. Inhibition of heparin/antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: A mechanism for thrombosis. *Thromb. Res.* 1993;71;103-111.
7. Lozier J, Takashi N, Putnam W. Complete aminoacid sequences of human plasma b2-glycoprotein I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984;81;3640-3644.
8. Polz E, Kostner GM. The binding of b2GPI to human serum lipoproteins; distribution among density fractions. *FEBS let.* 1979;102;183-186.
9. Shi W, Anticardiolipin antibodies block the inhibition by b2-glycoprotein I of the factor Xa generating activity of platelets. *Thromb. Haemost.* 1993;70;342-345.
10. Tincani A, Rebaioli C, Andreoli L et al. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports.* 2009;11; 70-76.
11. Andreoli L, Fredi M, Nalli C et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity.* 2012. 38; 2-3; J197-J208.
12. Rand JH, Wu XX, Guller S et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;177;918-923.
13. Meroni P, Raschi E, Testoni C, Borghi MO. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Clin. Immunol.* 2004;112;169-174
14. Hamid C, Norgate K, D'Cruz DP et al. Anti beta2GPI-antibody-induced endothelial cell gene expression profiling reveals induction of novel pro-inflammatory genes involved in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66;1000-1007.
15. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstetrics and Gynecology*, 1992, 80(4):614-620.

Постъпил за печат: 23.01.2020 г.

Submitted: 23.01.2020

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Вл. Бояджиева
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Ив. Рилски"
ул. "Урвич" 13
1612 София
e-mail: vladimira.boyadzhieva@gmail.com

✉ *Correspondence address:*

V. Boyadzhieva, MD
Clinic of Rheumatology
UMHAT Sv. Iv. Rilski
13 Urvich St.
1612 Sofia
e-mail: vladimira.boyadzhieva@gmail.com