

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

© Т. Н. Шляхтенко^{1,2}, Е. А. Алябьева², О. Н. Аржанова^{1,3}, С. А. Сельков¹, Т. А. Плужникова², С. В. Чепанов¹

¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

²СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», Центр профилактики и лечения невынашивания беременности;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

■ **Цель исследования.** Выяснить частоту встречаемости антифосфолипидных антител среди пациенток с репродуктивными неудачами и определить алгоритм ведения этих больных. **Материалы и методы.** Обследовано 2150 женщин, из них 1650 с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, 450 женщин с бесплодием и 50 соматически и гинекологически здоровых женщин. **Результаты.** У женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом повышенные уровни АФА встречаются в 24 % наблюдений при привычном невынашивании беременности и в 20 % случаев при бесплодии. Прегравидарная подготовка и постоянный мониторинг состояния пациенток эффективно снижает частоту неблагоприятных исходов беременности. **Выводы.** Представлен опыт работы по ведению женщин с антифосфолипидным синдромом и привычной потерей плода. Показано, что адекватная оценка их состояния, прегравидарная подготовка, методичное и внимательное наблюдение в течение беременности позволяет довести беременность до рождения жизнеспособного плода.

■ **Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром; невынашивание беременности; антитела к бета-2 гликопротеину-1.

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN MISCARRIAGE

© T. N. Shlyakhtenko^{1,2}, E. A. Alyab'yeva², O. N. Arzhanova^{1,3}, S. A. Sel'kov¹, T. A. Pluzhnikova², S. V. Chepanov¹

¹D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

²Maternity hospital N 1, Center of prophylaxis and treatment of miscarriage, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Russia

■ **Purpose:** the frequency of antiphospholipid in patients with reproductive failures was defined. The algorithm of the treatment of these patients was presented. **Materials and methods:** the study included 2150 patients: 1650 with a history of the repeated pregnancy losses; 450 with sterility and 50 healthy women. **Results:** the high levels of AFA were founded in 24 % of patients with spontaneous abortions and in 20 % of patients with sterility. **Conclusion:** Pregravid preparation and permanent monitoring the state of patients reduce frequency of unfavorable ends of pregnancy effectively.

■ **Key words:** antiphospholipid syndrome; recurrent miscarriage; anti-beta glycoprotein I antibodies.

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) является предметом изучения специалистов разных медицинских дисциплин, начиная с 50–60-х годов XX века [1]. Накопленный в процессе клинических наблюдений и научных исследований опыт позволяет сделать вывод о большой роли АФС в патогенезе разнообразных болезней человека [14]. На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные. Критерии постановки диагноза АФС, которые были разработаны в 1998 году в Саппоро [22], в 2005 году были пересмотрены и дополнены [19]. Это наличие высоких уровней антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами, акушерской патологией и неврологическими расстройствами.

Антифосфолипидные антитела — это гетерогенная группа антител, различающихся по иммунохимической специфичности, что связано со структурой и иммуногенностью антител [3]. В зависимости от способа идентификации различают два класса АФА: волчаночный антикоагулянт (ВА), выявляемый по фосфолипид-зависимым коагуляционным тестам [21] и антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилхолину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидиловой кислоте, бета-2 гликопротеину-1, аннексину V, протромбину, выявляемые с помощью иммуноферментного анализа [26]. По данным литературы, популяционная частота АФС составляет 5% [8]. Интерес к АФС в акушерско-гинекологической практике сохраняется в течение 40 лет [4]. К проблемам репродукции, ассоциированным с циркуляцией АФА, относят привычное невынашивание, гестоз, плацентарную недостаточность

и внутриутробную задержку развития плода, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, неудачные попытки ЭКО [7, 9]. Чаще всего в акушерско-гинекологической практике АФС реализуется в виде циркуляции АФА при привычном невынашивании беременности [2]. По рекомендации Международного консенсуса по АФС [19] выделено 3 типа АФА, патогномоничных для АФС (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2 гликопротеину-1). Лабораторным критерием для постановки диагноза АФС является умеренный или высокий уровень антител в двух или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 12 недель. По литературным данным, среди пациенток с привычным невынашиванием АФС встречается в 27–42% наблюдений [2]. Причем без проведения лечения гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90–95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам.

В клинической практике не всегда удается провести исследование АФА, строго соблюдая необходимые критерии оценки их проявления. Разные виды АФА могут иметь отличное друг от друга патогенетическое значение [7].

Цель исследования: выяснить частоту встречаемости антифосфолипидных антител среди пациенток с репродуктивными неудачами и определить алгоритм ведения этих больных.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту встречаемости АФА в зависимости от вида акушерской патологии.
2. Оценить частоту выявления антител у пациенток с различными формами акушерской патологии.
3. Определить алгоритм лечения у женщин с повышенным уровнем АФА.
4. Оценить влияние предгравидарной подготовки обследованных женщин на исход беременности.

Материалы и методы исследования

В ФГБНУ НИИАГиР им. Д.О. Отта за период с 2010 по 2014 год на наличие маркеров АФС было обследовано 2150 женщин, из них 1650 с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) в анамнезе, 450 женщин с бесплодием и 50 соматически и гинекологически здоровых женщин. Средний возраст обследованных составил $31,2 \pm 4,2$ года (21–43 года).

Уровень антифосфолипидных антител (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте), антител к бета-2 гликопротеину-1, антител к аннексину V, к протромбину в сыворотках периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Определение «волчаночного антикоагулянта» проводилось с использованием коагулометра ACL-200 (Instrumental Laboratory, Испания).

Клинические наблюдения проводились в отделении патологии беременности ФГБНУ НИИАГиР им. Д.О. Отта и в городском центре «Профилактика и лечение невынашивания беременности».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета программ «Statistika» с вычислением и сравнением средних величин цифровых данных.

Для выявления повышенных значений АФА было обследовано 2150 женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Для более детального клинико-лабораторного состояния выделено 168 женщин с привычным невынашиванием беременности и 50 условно здоровых женщин.

Результаты исследования

Анализ клинико-анамнестических данных представлен в таблице 1.

Таблица 1

Частота и характер экстрагенитальных и гинекологических заболеваний у обследованных женщин

Характер заболевания	Пациентки с ПНБ и повышенным титром АФА (n=168)		Пациентки с нормальным титром АФА (n=50)	
	Абс.	(%)	Абс.	(%)
Заболевания ЛОР-органов	53	30,7	5	$10,0 \pm 4,2$
Заболевания сердечно-сосудистой системы	61	37,1	3	$6,0 \pm 3,3$
Заболевания щитовидной железы	84	50,0	3	$6,0 \pm 3,3$
Заболевания кожных покровов	34	20,2	2	$4,0 \pm 2,7$
Хронический эндометрит	33	$19,6 \pm 5,5$	3	$4,9 \pm 4,4$
Хронический сальпингит	111	$66,6 \pm 6,7$	18	$35,8 \pm 5,3$
Нарушение менструального цикла	117	$70,8 \pm 9,3$	4	$7,4 \pm 2,9$
Наружный генитальный эндометриоз	13	$13,7 \pm 4,8$	1	$2,4 \pm 1,72$
Миома матки	29	$17,65 \pm 5,7$	1	$2,4 \pm 1,72$

Таблица 2

Частота выявления АФА у женщин с различными формами акушерской патологии

Показатель	Кол-во обследованных	Кол-во прев. реф. значения	%
Волчаночный антикоагулянт	2150	129	6,0
Антитела к бета-2 гликопротеину-1	2150	443	20,6
Антитела к кардиолипину	2150	58	2,7
Антитела к фосфатидилсерину	2150	51	2,4
Антитела к фосфатидилинозитолу	2150	51	2,4
Антитела к фосфатидиловой кислоте	2150	49	2,3
Антитела к аннексину-5	2150	251	11,7
Антитела к протромбину	2150	17	0,8

Из таблицы видно, что среди экстрагенитальных заболеваний преобладали заболевания ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, болезни кожных покровов и патология щитовидной железы. Из гинекологических заболеваний у женщин с АФА чаще встречались воспалительные заболевания половых органов и нарушения менструального цикла. При проведении скрининга на скрытые генитальные инфекции обнаружено, что у женщин с повышенным титром АФА в 2 раза чаще в анамнезе встречались хламидийная и уреаплазменная инфекции.

В результате обследования обратившихся к нам пациенток было выявлено следующее распределение частоты встречаемости АФА по типам антител (табл. 2).

В литературе неоднократно упоминается о том, что только средние и высокие уровни АФА являются характерными признаками АФС. Длительное время считалось, что антикардиолипиновые антитела оказывают непосредственное воздействие на фосфолипиды мембран, провоцируя протромботическое состояние [27]. Позже было выяснено, что это воздействие не прямое, а белок-опосредованное. В качестве таких белков-кофакторов могут выступать протромбин, тромбомодулин, аннексин V, протеины С и S, мембранные белки эндотелиальных клеток, тромбоцитов, но чаще всего это бета-2 гликопротеин-1, который, связываясь с фосфолипидами мембран, образует истинный антиген для АФА [23]. Такие антикардиолипиновые антитела стали называть бета-2 гликопротеин-1-зависимыми, и именно они являются патогномичными в развитии тромботических состояний при АФС. В настоящее время считается, что прямое определение антител к бета-2 гликопротеину-1 является более специфичным исследованием для диагностики АФС [19].

Нами было проанализировано распределение частоты встречаемости по диапазону уровня антител к бета-2 гликопротеину-1 среди 2150 женщин с привычным невынашиванием и беспло-

дием. Было выделено три группы по диапазону уровня антител: I группа: 20–30 RU/ml, II группа: 30–60 RU/ml, III группа — более 60 RU/ml (494 женщины). В процентном соотношении пациентки распределились следующим образом: I группа — 55,8% (276 женщин), II группа — 34,8% (172 женщины), III группа — 9,3% (46 женщин). Изолированное повышение уровня антител к бета-2 гликопротеину-1 было выявлено у 366 женщин (74%), у 128 пациенток (26%) наряду с антителами к бета-2 гликопротеину-1 были выявлены антитела к другим фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилсерину, фосфатидиловой кислоте), протромбину и аннексину V.

По нашим наблюдениям, беременные с антителами к бета-2 гликопротеину-1, определяемые в значениях до 30 RU/ml, не выявляли клинических признаков угрозы прерывания и других осложнений беременности чаще, чем женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, у которых антитела к бета-2 гликопротеину-1 не определялись. Пациенты с высокими значениями антител к бета-2 гликопротеину-1 (более 30 RU/ml) демонстрировали сочетание с другими видами антител (к аннексину-5, протромбину, кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте).

Анализ частоты встречаемости АФА в зависимости от вида акушерской патологии представлен в таблице 3.

Таблица 3

Частота встречаемости АФА в зависимости от вида акушерской патологии

Группы обследованных женщин	Число обследованных женщин	Выявление АФА	
		Абс.	%
Здоровые беременные	50	0	0
Женщины с привычным невынашиванием в анамнезе	1650	396	24
Бесплодие	450	90	20

Из таблицы видно, что женщины с АФА в равной мере встречаются в выделенных группах, и нет корреляционной связи с фактом неоднократных потерь беременности.

Таким образом, по нашим исследованиям за 4 года было выявлено 218 пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и наличием повышенных титров АФА в 10% случаев. Данную ситуацию мы трактовали как АФС.

Подходы к терапии АФС

Основной акцент при терапии женщин с антифосфолипидным синдромом делается на прегравидарную подготовку, когда, по возможности, устраняются все гинекологические, эндокринные, иммунные причины, которые могут привести к репродуктивным неудачам. Особенно тщательно проводится диагностика АФС согласно принятым критериям [19]. В комплексе подготовительных к беременности мер проводятся курсы эфферентной терапии, в частности плазмаферез. Плазмаферез используется для снижения активности аутоиммунного процесса за счет удаления аутоантител, иммунных комплексов, иммуногенных плазменных белков, аутоантигенов, плазмаферез целесообразно проводить перед планируемой беременностью, попыткой ЭКО.

Системная энзимотерапия при АФС проводится как при подготовке к планируемой беременности, так и во время периода гестации. Если плазмаферез и системная энзимотерапия не приводят к элиминации АФА, целесообразно применение кортикостероидов в низких дозах (преднизолон в дозе 5–10 мг) в I триместре беременности с учетом тяжести аутоиммунных нарушений.

Из иммуномодулирующей терапии при АФС эффективным считается использование иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ) [6, 25]. У беременных такой метод предпочтительнее, поскольку использование других средств, подавляющих синтез аутоиммунных антител, недопустимо. Одним из вероятных механизмов действия иммуноглобулинов для внутривенного введения является их антиидиотипические эффекты, а также ингибирование фосфолипидных рецепторов на поверхности клетки [5]. При этом основной мишенью для действия иммуноглобулинов считаются тромбоциты. Связываясь с их поверхностью, иммуноглобулины за счет своих достаточно крупных размеров и конфигурации «прикрывают» отрицательно заряженные фосфолипиды мембраны тромбоцитов («зонтичное» покрытие), препятствуя их связыванию с антифосфолипидными антителами с последующей агрегацией и активацией системы комплемента [24]. Подобный подход позволяет довести беременность до благоприятного исхода.

Наиболее серьезным, на наш взгляд, является состояние женщин, у которых выявлено сочетание разных типов АФА. Особенно, когда имеются высокие значения «волчаночного антикоагулянта». Несмотря на проводимую коррекцию патологического процесса у этих женщин, исход беременности представляется непредсказуемым. У обследованных женщин запланированная беременность наступила после прегравидарной подготовки, постоянное наблюдение проводилось в течение всей беременности. Были проанализированы исходы беременности и родов по сравнению с предшествующими неудачными беременностями, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Исходы беременностей у женщин с повышенным уровнем АФА

Исход беременности	Предшествующие беременности, n=154		Настоящая беременность n=66	
	Абс.	М±m%	Абс.	М±m%
Роды всего	20	8,8±1,9	51	77,3±5,0***
В том числе:				
<i>Срочные</i>	12	5,3±1,5	48	72,7±5,5***
<i>Преждевременные</i>	8	3,5±1,2	3	4,5±2,5
Самопроизвольные аборты, всего	45	20,0±2,6	7	10,6±3,8*
В том числе:				
<i>I триместр</i>	42	18,6±2,6	5	7,6±3,3*
<i>II триместр</i>	3	1,3±0,8	2	3,0±2,0
Незавидающаяся беременность в I триместре	89	39,5±3,3	8	12,0±4,0**

* — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001

Использование всех лечебных средств (антиагреганты, антикоагулянты, внутривенное введение иммуноглобулина в качестве дополнения к обычно проводимой терапии), постоянное наблюдение, контроль лабораторных показателей позволяет довести беременность до успешного завершения в 90–95 % наблюдений.

Обсуждение результатов

Среди женщин с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом частота выявления АФА составляет 20–24%. Это касается только антител к бета-2 гликопротеину-1, так как остальные типы АФА, по нашим результатам, встречаются гораздо реже.

Существует ряд исследований, которые ставят под сомнение клиническое значение антител к кардиолипину [10]. Это связано с методологическими проблемами в стандартизации тест-систем, плохой воспроизводимостью между лабораториями при исследовании одного и того же образца [28]. Также появились сомнения в клинической значимости антикардиолипидных антител, так проведенное проспективное исследование не показало корреляции между наличием антител к кардиолипину и венозными тромбозами [20]. Отсутствие надежных и воспроизводимых лабораторных данных побудило исследователей на XIII Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам выступить с рекомендациями использовать антитела к кардиолипину не как диагностический критерий АФС, а только как фактор риска АФС [17, 21].

Было показано, что антитела к бета-2 гликопротеину-1 коррелируют с тромбообразованием [12, 13], репродуктивными неудачами [11].

Однако, несмотря на очевидные технические достоинства метода определения антител к бета-2 гликопротеину-1, трактовка результатов анализов бывает затруднительна. Нередко антитела к бета-2 гликопротеину-1 в низкой концентрации определяются в нормальной популяции [16]. Также было показано, что из существующих пяти доменов бета-2 гликопротеина-1 патогномичными для тромбозов и акушерских осложнений являются антитела, направленные к первому домену, антитела же, направленные к остальным доменам не имеют клинического значения [15, 18].

По нашим данным, высокие значения уровня антител к бета-2 гликопротеину-1 встречаются в 10% наблюдений в группе женщин с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом, сочетание разных типов антител — в 6% случаев.

Антитела к ФЛ могут образовываться под влиянием эндогенных и экзогенных стимулов. Антителообразование под действием экзогенных стимулов (наиболее часто инфекционных агентов) не является аутоиммунным процессом, носит преходящий характер и не требует терапии. При повторном исследовании через 6–8–12 недель ВА в венозной крови не выявляется. По данным скрининг-исследований, только в 65,7% случаев тест на ВА повторно является положительным по истечении 8 недель после первого позитивного результата. Образование антител под воздействием эндогенных стимулов связано с нарушением эндотелиального гемостаза, их концентрация в сыворотке высокая, персистирующая, определяются протеинокофакторы, присутствует патогенетическая связь с АФС.

Комплексный анализ анамнестических, клинических, лабораторных данных позволяет правильно оценить риск развития осложнений при АФС и своевременно назначить необходимую терапию.

Выводы

1. У женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом повышенные уровни АФА встречаются в 24% наблюдений при привычном невынашивании беременности и в 20% случаев при бесплодии.
2. Тщательная лабораторная диагностика позволяет определить частоту встречаемости АФС у 10% женщин с ПНБ и бесплодием.
3. Терапия АФС является комплексной в зависимости от иммунологических показателей и вариабельности параметров гемостаза. Контроль анализов осуществляется каждые 2–4 недели.
4. Прегравидарная подготовка и постоянный мониторинг состояния пациенток эффективно снижает частоту неблагоприятных исходов беременности (80,6% случаев — положительный исход).

Статья представлена О. Н. Беспаловой,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Агаджанова А. А. Основные подходы к комплексной терапии АФС в клинике невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 1999; 3 (5): 8–6.
2. Аржанова О. Н., Шляхтенко Т. Н., Сельков С. А. Роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2002; (2): 22–18.

3. Лапин С. В. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб.: Человек; 2010.
4. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литера; 2004.
5. Сельков С. А., Соколов Д. И., Чепанов С. В. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного введения. Медицинская иммунология. 2013; 15 (1): 12–5.
6. Сельков С. А., Зайнулина М. С., Чугунова А. А., Селютин А. В., Михайлова В. А., Чепанов С. В. Клинико-иммунологическое обоснование использования иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении антифосфолипидного синдрома при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61 (2): 11–5.
7. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕДпресс; 2011.
8. Biggigero M., Meroni P. L. The геоepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. Autoimmun. Rev. 2010; 9(5): 304–299.
9. Buckingham K. L., Chamley L. W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. J. Reprod. Immunol. 2009; 80 (1–2): 132–45.
10. Clark C., Laskin C., Spitzer K. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. Hum. Reprod. Update. 2012; 18 (5): 474–84.
11. Faden D., Tincani A., Tanzi P., Spatola L., Lojacono A., Tarantini M., Balestrieri G. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1997; 73 (1): 37–42.
12. Forastiero R., Martinuzzo M., Pombo D., Puente D., Rossi A., Bonaccorso S., Aversa L. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. J. Thromb. Haemost. 2005; 3 (6): 1231–8.
13. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood. 2003; 101 (5): 1827–32.
14. Hughes G. R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 1983; 287(399): 1088–9.
15. Laa B. de, Ronald H. W., Rolf T., Phillip de Groot. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. Journal Thromb. Haemost. 2009; 7 (11): 1767–73.
16. Laa B. de, Derksen R. H., Groot P. G. de. High-avidity anti-beta glycoprotein I antibodies highly correlate with thrombosis in contrast to low-avidity anti-beta glycoprotein I antibodies. J. Thromb. Haemost. 2006; 4 (7): 1619–21.
17. Lakos G., Favaloro E. J., Harris E. N., Meroni P. L., Tincani A., Wong R. C., Pierangeli S. S. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Arthritis Rheum. 2012; 64 (1): 10–1.
18. Meroni P. L. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. Arthritis Res. Ther. 2014; 16 (2): 209.
19. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W., Brey R. L., Cervera R., Derksen R. H., De Groot P. G., Koike T., Meroni P. L. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Journal Thromb. Haemost. 2006; 13: 295–306.
20. Naess I. A., Christiansen S. C., Cannegieter S. C., Rosendaal F. K., Hammerstoem J. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). J. Thromb. Haemost. 2006; 4 (1): 44–9.
21. Pengo V., Tripodi A., Reber G. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant. Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J. Thromb. Haemost. 2009; 7(10): 1737–40.
22. Pierangeli S. S., Harris E. N. An antiphospholipid wet workshop: 7th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies. J. Rheumatol. 1998; 25 (1): 156–60.
23. Rand J. H. Molecular Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. Circ. Res. 2002; 90 (1): 37–29.
24. Ronda N., Lockwood C., Jayne D., Arora Y. K. Binding and internalization of human IgG by living cultured endothelial cells. Clin. Exp. Immunol. 1997; 109 (1): 211–6.
25. Stephenson M. D., Kutten W. H., Purkiss S. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. Hum. Reprod. 2010; 25 (9): 2203–9.
26. Urbanus R. T., Groot P. G. de. Antiphospholipid antibodies — we are not quite there yet. Blood Rev. 2011; 25 (N): 106–97.
27. Wolf F. De. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 142 (7): 829–34.
28. Wong R. C. W., Favaloro E. J. Clinical features, diagnosis, and management of the antiphospholipid syndrome. Semin. Thromb. Hemost. 2008; 34 (3): 295–304.

References

1. Agadzhanova A. A. Osnovnye podkhody k kompleksnoy terapii AFS v klinike nevnashivaniya beremennosti [Basic approaches to the complex therapy in the clinic APS miscarriage]. Akusherstvo i ginekologiya. 1999; 3 (5): 8–6. (in Russian).
2. Arzhanova O. N., Shlyakhtenko T. N., Sel'kov S. A. Rol' antifosfolipidnykh antitel (AFA) v patogeneze nevnashi-

- vaniya beremennosti [The role of antiphospholipid antibodies (aPL) in the pathogenesis of miscarriage]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2002; N 2: 22–18. (in Russian).
3. Lapin S.V. Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika autoimmunnykh zabollevaniy [Immunological laboratory diagnosis of autoimmune diseases]. SPb.: Chelovek; 2010. (in Russian).
 4. Nasonov E.L. Antifosfolipidnyy sindrom [Antiphospholipid syndrome]. M.: Literra; 2004. (in Russian).
 5. Sel'kov S.A., Sokolov D.I., Chepanov S.V. Immunoregulyatornye efekty immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya [Immunoregulatory effects of intravenous immunoglobulin]. Meditsinskaya immunologiya. 2013; 15 (1): 12–5. (in Russian).
 6. Sel'kov S.A., Zaynulina M.S., Chugunova A.A., Selyutin A.V., Mikhaylova V.A., Chepanov S.V. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v lechenii antifosfolipidnogo sindroma pri beremennosti [Clinical and immunological rationale for the use of immunoglobulin for intravenous administration in the treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2012; 61 (2): 11–5. (in Russian).
 7. Sidel'nikova V.M. Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyshivaniem [Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss]. M.: MEDpress; 2011. (in Russian).
 8. Biggioggero M., Meroni P.L. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. Autoimmun. Rev. 2010; 9(5): 304–299.
 9. Buckingham K.L., Chamley L.W. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. J. Reprod. Immunol. 2009; 80 (1–2): 132–45.
 10. Clark C., Laskin C., Spitzer K. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. Human Reproduction Update. 2012; 18 (5): 474–84.
 11. Faden D., Tincani A., Tanzi P., Spatola L., Lojaco A., Tarantini M., Balestrieri G. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1997; 73(1): 37–42.
 12. Forastiero R., Martinuzzo M., Pombo D., Puente D., Rossi A., Bonaccorso S., Aversa L. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. Journal Thromb. Haemost. 2005; 3 (6): 1231–8.
 13. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood. 2003; 101 (5): 1827–32.
 14. Hughes G.R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). 1983; 287 (399): 1088–9.
 15. Laat B. de, Ronald H.W., Rolf T., Phillip de Groot. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. Journal Thromb. Haemost. 2009; 7 (11): 1767–73.
 16. Laat B. de, Derksen R.H., Groot P.G. de. High-avidity anti-beta glycoprotein I antibodies highly correlate with thrombosis in contrast to low-avidity anti-beta glycoprotein I antibodies. Journal Thromb. Haemost. 2006; 4 (7): 1619–21.
 17. Lakos G., Favaloro E.J., Harris E.N., Meroni P.L., Tincani A., Wong R.C., Pierangeli S.S. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Arthritis Rheum. 2012; 64 (1): 10–1.
 18. Meroni P.L. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. Arthritis Res. Ther. 2014; 16 (2): 209.
 19. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., De Groot P.G., Koike T., Meroni P.L. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Journal Thromb. Haemost. 2006; 13: 295–306.
 20. Naess I.A., Christiansen S.C., Cannegieter S.C., Rosendaal F.K., Hammerstoem J. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). J. Thromb. Haemost. 2006; 4 (1): 44–9.
 21. Pengo V., Tripodi A., Reber G. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant. Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J. Thromb. Haemost. 2009; 7 (10): 1737–40.
 22. Pierangeli S.S., Harris E.N. An antiphospholipid wet workshop: 7th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies. J. Rheumatol. 1998; 25 (1): 156–60.
 23. Rand J.H. Molecular Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. Circ. Res. 2002; 90 (1): 37–29.
 24. Ronda N., Lockwood C., Jayne D., Arora Y.K. Binding and internalization of human IgG by living cultured endothelial cells. Clin. Exp. Immunol. 1997; 109 (1): 211–6.
 25. Stephenson M.D., Kutten W.H., Purkiss S. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. Hum. Reprod. 2010; 25 (9): 2203–9.
 26. Urbanus R.T., Groot P.G. de. Antiphospholipid antibodies — we are not quite there yet. Blood Rev. 2011; 25 (N): 106–97.
 27. Wolf F. De. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 142 (7): 829–34.

28. Wong R. C. W., Favaloro E. J. Clinical features, diagnosis, and management of the antiphospholipid syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2008; 34 (3): 295–304.

■ Адреса авторов для переписки

Шляхтенко Татьяна Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** tatnicshl@mail.ru.

Shlyakhtenko Tat'yana Nikolaevna — MD Senior Researcher, Laboratory of Immunology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** tatnicshl@mail.ru.

Алябьева Екатерина Анатольевна — к. м. н., врач акушер-гинеколог. «Центр профилактики и лечения невынашивания беременности», СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)». 192283, Россия, Санкт-Петербург, В. О., 12 линия, д. 39. **E-mail:** doctrina23@yandex.ru.

Alyab'yeva Ekaterina Anatol'yevna — doctor of obstetrics and gynecology “Center of prophylaxis and treatment of miscarriage”, SPbSBI “Maternity hospital N 1”. 192283, St. Petersburg, 12th line of Vasilevskiy island, 39, Russia. **E-mail:** doctrina23@yandex.ru.

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., проф., руководитель I отделения патологии беременности. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** Arjanova_olga@mail.ru.

Arzhanova Ol'ga Nikolaevna — Doctor of medical sciences, head of the department of pathological pregnancy. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** Arjanova_olga@mail.ru.

Сельков Сергей Алексеевич — д. м. н., проф., директор лаборатории иммунологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

Sel'kov Sergey Alekseevich — Doctor of medical sciences, head of the laboratory of immunology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

Плужникова Тамара Александровна — к. м. н., заведующая «Центр профилактики и лечения невынашивания беременности», СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)». 192283, Россия, Санкт-Петербург, В. О., 12 линия, д. 39. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Pluzhnicova Tamara Aleksandrovna — chief of “Center of prophylaxis and treatment of miscarriage”, SPbSBI “Maternity hospital N 1”. 192283, St. Petersburg, 12th line of Vasilevskiy island, 39, Russia. **E-mail:** plutam@mail.ru.

Чепанов Сергей Владимирович — к. м. н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** chepanovsv@gmail.com.

Chepanov Sergey Vladimirovich — laboratory doctor, laboratory of immunology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** chepanovsv@gmail.com.