

ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДОВ ЕГО КОРРЕКЦИИ

© Е.Н. Кравченко¹, А.А. Гончарова², Л.В. Куклина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск;

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр», Омск

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Гончарова А.А., Куклина Л.В. Особенности анамнеза и исходы беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом в зависимости от методов его коррекции // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 2. – С. 23–32. <https://doi.org/10.17816/JOWD69223-32>

Поступила: 28.01.2020

Одобрена: 12.03.2020

Принята: 13.04.2020

■ **Цель** — оценить особенности анамнеза и исходы беременности у женщин с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом в зависимости от методов его коррекции.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование. Обследовано 137 беременных с прерываниями беременности в анамнезе и антифосфолипидным синдромом. Обследованные женщины были разделены на две группы по принципу наличия или отсутствия процедур плазмафереза в схеме терапии невынашивания на прегравидарном этапе. Первую группу (основная) составили женщины ($n = 73$), которым на прегравидарном этапе проводили комплексную терапию с включением плазмафереза (эфферентная терапия), во второй группе (сравнения, $n = 64$) эфферентную терапию не проводили.

Результаты. Антифосфолипидный синдром чаще развивался у пациенток с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом. У пациенток с персистирующей TORCH-инфекцией достоверно чаще наблюдались хронические эндометрит и сальпингоофарит. Титр антифосфолипидных антител вне зависимости от наличия или отсутствия TORCH-инфекции снижался после плазмафереза, в то же время такая положительная динамика наблюдалась лишь у пациенток с четырьмя гестационными потерями в анамнезе и менее.

Заключение. Уровень снижения содержания антифосфолипидных антител по отношению к исходным величинам составлял 60–95 %, что указывает на оптимальный выбор характеристик терапии плазмафереза и продолжительности его проведения.

■ **Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела; антифосфолипидный синдром; невынашивание; плазмаферез; TORCH-инфекции.

FEATURES OF THE MEDICAL HISTORY AND PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME DEPENDING ON CORRECTION METHODS

© E.N. Kravchenko¹, A.A. Goncharova², L.V. Kuklina¹

¹ Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia;

² City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

For citation: Kravchenko EN, Goncharova AA, Kuklina LV. Features of the medical history and pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome depending on correction methods. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(2):23-32. <https://doi.org/10.17816/JOWD69223-32>

Received: January 28, 2020

Revised: March 12, 2020

Accepted: April 13, 2020

■ **Hypothesis/aims of study.** The aim of this study was to evaluate the features of the medical history and pregnancy outcomes in women with miscarriage and antiphospholipid syndrome depending on the methods of its correction.

Study design, materials and methods. A prospective cohort study was conducted, in which a total of 137 pregnant women with a history of abortion and antiphospholipid syndrome were examined. The women were divided into two

groups according to the principle of the presence or absence of plasmapheresis procedures in the scheme of miscarriage therapy at the pregravid stage. Group I (main) consisted of individuals ($n = 73$), who were treated with the inclusion of plasmapheresis at the pregravid stage; group II (comparison) included women ($n = 64$), who were not given efferent therapy.

Results. Antiphospholipid syndrome was more common in patients with a complicated obstetric and gynecological history. As a result of persistent infection, chronic endometritis and salpingo-oophoritis were more often observed in patients with TORCH infection. The titer of antiphospholipid antibodies, regardless of the presence or absence of TORCH infection, decreased after plasmapheresis, such positive dynamics being observed only in patients with a history of gestational losses of less than four.

Conclusion. The level of reduction of antiphospholipid antibodies in relation to the initial values was 60–95%, which indicates the optimal choice of the characteristics of plasmapheresis therapy and its duration.

■ **Keywords:** antiphospholipid antibodies; antiphospholipid syndrome; miscarriage; plasmapheresis; TORCH infections.

Антифосфолипидный синдром (АФС) диагностируют в соответствии с клиническими и лабораторными критериями [1]. Он может развиваться как осложнение уже существующей системной патологии (воспалительные, инфекционные, неопластические заболевания — вторичный АФС) или как изолированная патология (первичный АФС), которая иногда предшествует возникновению системного заболевания. При АФС поражается две системы: сосудистая, что проявляется тромботическими осложнениями, и маточно-плацентарный кровоток, что приводит к осложнениям беременности [2].

У женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом повышенные уровни антифосфолипидных антител (АФА) встречаются в 24 % наблюдений при привычном невынашивании беременности и в 20 % случаев при бесплодии [3]. В большинстве случаев АФС (80 %) диагностируют у женщин репродуктивного возраста. Такая же тенденция отмечается и при других аутоиммунных заболеваниях [4]. Акушерские осложнения у беременных с АФС и персистирующей вирусной инфекцией сопровождаются нарушениями в системе гемостаза [5]. Антифосфолипидные антитела многосторонне влияют на процессы формирования и развития трофобласта с момента установления маточно-плацентарного кровотока, их часто выявляют у женщин с тремя и более неудачными попытками экстракорпорально-го оплодотворения в анамнезе [6]. Наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с АФС у беременных, — преждевременные роды и задержка внутриутробного развития. Преждевременные роды наиболее часто встречаются у пациенток, у которых сочетаются АФС и системная красная волчанка [7].

A. Ruffatti et al. попытались определить причины неблагоприятных неонатальных исходов.

Таковыми факторами оказались присутствие волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител, антител к β_2 -гликопротеину-1 (β_2 ГП1), наличие в анамнезе сосудистых тромбозов перед беременностью. При отсутствии этих факторов неонатальный исход был более благоприятным [8].

Для женщин с акушерским АФС с тремя или более случаями потери плода и без тромбоза в анамнезе в соответствии с рекомендациями Американской коллегии торакальных врачей (АССР — American College of Chest Physicians) 9-го пересмотра до родов следует вводить профилактические или средние дозы нефракционированного гепарина или профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) в сочетании с низкими дозами аспирина (НДА) (75–100 мг/сут) без лечения [9]. Терапевтические дозы НМГ с поправкой на вес пациентки рекомендованы в случае тромбозов в анамнезе с регулярным контролем активности показателя анти-Ха [10]. Несмотря на то что комбинированная терапия с использованием НДА и НМГ составляет основу лечения женщин с АФС, достоверность доказательств эффективности такой терапии остается спорной [11]. Данные о положительном опыте лечения препаратами НМГ и НДА у женщин с клиническими критериями АФС и циркуляцией некритеиальных аутоантител согласуются с результатами отечественных авторов [12]. В литературе также обсуждаются возможности иммуномодулирующей терапии препаратами внутривенных иммуноглобулинов — полиспецифических интактных иммуноглобулинов, преимущественно IgG, изготовленных из плазмы здоровых доноров [13]. Некоторые авторы [14] предлагают в схему антикоагулянтной, антиагрегантной, антиоксидантной и иммуномодулирующей терапии (внутривенный иммуноглобулин) включать

плазмаферез (эфферентную терапию), другие исследователи применяют плазмаферез в сочетании с энзимотерапией [15]. Терапевтическая основа плазмафереза заключается в удалении АФА, а также провоспалительных и прокоагулянтных маркеров, молекул адгезии, вазопрессивных факторов и атерогенных липопротеинов с целью улучшения функций эндотелия организма матери, профилактики тромбоза и увеличения перфузии плаценты [16].

Цель исследования — оценить особенности анамнеза и исходы беременности у женщин с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом в зависимости от методов его коррекции.

Материалы и методы

Проведено обследование 137 беременных с прерываниями беременности в анамнезе и АФС. Обследованные женщины были разделены на две группы: I группу (основная) составили женщины ($n = 73$), которым на прегравидарном этапе проводили комплексную терапию с включением плазмафереза, во II группе (сравнения, $n = 64$) эфферентную терапию пациенткам не проводили. Основным элементом комплексной терапии обеих групп служил стандартный протокол лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений согласно клиническим рекомендациям.

Критерии включения: привычное невынашивание на фоне развития антифосфолипидного синдрома в анамнезе; наличие оригинального экземпляра письменного информированного согласия на участие в исследовании от пациентки и/или законного представителя; возраст от 22 до 32 лет; беременные с одноплодной беременностью; отсутствие на момент включения, а также на протяжении всего исследования тяжелых сопутствующих терапевтических, инфекционных, иммунологических и хирургических заболеваний и/или осложнений; гомозиготный физиологический набор здоровых генов системы гемостаза; возможность и желание, а также отсутствие любых противопоказаний посещать необходимых специалистов и проводить процедуры, предусмотренные данным исследованием (плазмаферез, инъекционные и инвазивные методы диагностики и лечения, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, лабораторные исследования, рентгенография, ультразвуковое исследование, функциональные пробы и т. д.); способность к адекватному длительному со-

трудничеству в процессе клинического исследования.

Критерии невключения: несоответствие установленным возрастным критериям на момент возможного включения в клиническое исследование (моложе 22 и старше 32 лет); наличие тяжелых эндокринных заболеваний, в том числе синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 1-го и 2-го типов; тяжелый физический труд, профессиональный спорт, профессиональные вредности; склонность к гемофилии, тромбофилии или наличие мутации генов системы гемостаза (мутация Лейдена (мутация фактора V); мутация гена протромбина, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); мутация метионин-синтаза-редуктазы (MTRR); мутация ингибитора активатора плазминогена (PAI-I)); наличие в анамнезе или развитие в ходе клинического исследования абортa с генетическими мутациями abortивного материала, свидетельствующими о невозможности благополучного завершения текущей беременности; гормональная терапия (в том числе прием комбинированных оральных контрацептивов с контрацептивной и/или терапевтической целью), признаки средней и тяжелой патологии яичников, патологии щитовидной железы, надпочечников, гипопифиза, гипоталамуса, при которой необходима заместительная гормональная терапия; терапевтическая патология средней или тяжелой степени, а также любая патология, по поводу которой необходимо хирургическое вмешательство во время исследования, в ближайший год после исследования или в анамнезе; возникновение зависимости к табаку, алкоголю и других видов наркоманий в процессе исследования.

Критерии исключения: наступление многоплодной беременности; развитие тяжелой болезни и/или осложнения, хирургическое лечение, гормональная терапия; отказ пациентки и/или ее законных представителей от дальнейшего наблюдения; лабораторные и клинические признаки гормональной недостаточности, сохранения и/или усугубления инфекционной патологии; табакокурение, алкоголизм и иные виды вредных привычек; наличие оперативных вмешательств на органах эндокринной системы, травма брюшной полости, черепа.

Каждая из групп была поделена на две подгруппы по принципу наличия или отсутствия лабораторных признаков активной TORCH-инфекции (Toxoplasma — токсоплазменная инфекция; other infections — другие

инфекции: сифилис, гепатит В, варицелла-зостер и другие влияющие на плод инфекции; Rubella — краснуха; Cytomegalovirus — цитомегаловирус; Herpes — герпес).

В подгруппах 1 каждой группы по результатам клинического обследования и лабораторных анализов признаков активности TORCH-инфекции не наблюдалось. В подгруппах 2, напротив, были отмечены как клинические, так и лабораторные признаки активизации TORCH-инфекции. При этом частота встречаемости определенной инфекционной сопутствующей патологии в обеих подгруппах была сопоставима. В обеих подгруппах (I₂ и II₂) до наступления беременности проводили терапию, направленную на деактивацию TORCH-инфекции на основе клинических рекомендаций, после исчезновения признаков активности инфекционного процесса приступали к планированию беременности, в группе I — к проведению плазмафереза. Количество невынашиваний беременности было сопоставимо в группах и подгруппах.

С целью идентификации инфекционного процесса, отслеживания динамики его развития, эффективности лечения и верификации клинического и лабораторного излечения определяли антитела классов IgG и IgM, их avidность, наличие/отсутствие антигенов инфекционных агентов, их титр. Исследования проводили на автоматических анализаторах Architect 2000 (Abbott, США) и Immulite 2000 (Siemens, Германия), используя стандартизованные оригинальные реагенты. При этом определяли маркеры следующих инфекций: сифилиса, вируса Эпштейна – Барр, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса, токсоплазмоза, хламидиоза, вируса иммунодефицита человека, гепатитов А, В и С.

Ключевые параметры звеньев гемостаза исследовали с помощью тромбоцитарного и плазменного компонентов. Для этого применяли импедансный агрегометр Multiplate (Roche, Франция). Концентрацию фибриногена, активность и содержание факторов свертывания крови, гепарина, ингибитора плазмина, плазминогена, протеинов С, S определяли на автоматическом коагулометре ACL-700 (Laboratories Instrumentals, США). У всех обследованных женщин выявляли наиболее часто встречающиеся полиморфизмы генов системы гемостаза: мутации Лейдена; гена протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы; метио-

нин-синтетаза-редуктазы; мутацию ингибитора активатора плазминогена. В исследование включали только тех пациенток, у которых отсутствовали лабораторные признаки перечисленных выше мутаций. Молекулярные исследования венозной крови проводили с использованием ПЦР на амплификаторах Rotor-Gene (QIAGEN, Германия) и ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Лабораторную диагностику АФС осуществляли с помощью идентификации аутоантител: волчаночного антикоагулянта, антител к фосфолипидам (IgG, IgM, IgA к кардиолипину, фосфатидилсерину, гликопротеину, аннексину, протромбину) и/или к β -субъединице хорионического гонадотропина человека (IgM и IgG). Антитела выявляли на анализаторе MultiScan EX. Определяли их содержание до лечения, после сеансов плазмафереза, а также на протяжении всего периода беременности. Более того, обязательно фиксировали изолированное или сочетанное повышение концентрации того или иного типа антител.

Плазмаферез проводили пациенткам, включенным в основную группу, соблюдая клинические рекомендации по применению данной процедуры при подготовке к беременности с целью удаления из крови (снижения концентрации) аутоантител, а также учитывая показания и противопоказания к эфферентной терапии. Плазмаферез осуществляли по прерывистой методике на фоне обязательной стандартизованной премедикации, включавшей антигистаминные и гормональные препараты. Все женщины получали традиционную предперфузионную подготовку, направленную на полное выведение (существенное снижение концентрации) аутоантител, обуславливающих и свидетельствующих о развитии антифосфолипидного синдрома. Среднее количество извлекаемой в течение одной процедуры плазмы составляло $976,5 \pm 112,3$ мл. В связи с этим предперфузионную подготовку всем женщинам проводили в формате инфузионной терапии в режиме умеренной гемодилюции с коррекцией электролитного и белкового баланса. Операция завершалась постепенным (в течение 30–40 мин) восполнением плазменного дефицита свежемороженой донорской плазмой не менее 80 % объема эксфузированной плазмы, белковыми кровезаменителями, кристаллоидами. Кровь эксфузировали в стерильные пластиковые контейнеры с антикоагулянтом типа «Гемакон» и подвергали центрифугированию

на центрифуге ОС-6М в течение 20 мин при скорости 1500 об/мин. После центрифугирования плазму удаляли, а эритроцитарную массу разводили изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1 : 1,5 при температуре 37 °С. Подобное экстракорпоральное «отмывание» эритроцитов выполняли трехкратно последовательно без временных интервалов.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica 6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). При сравнении количественных признаков двух совокупностей несвязанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t -критерий Стьюдента. Критерий Манна – Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовали при сравнении двух связанных выборок. При сравнении качественных признаков применяли χ^2 . Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Средний возраст пациенток, принявших участие в исследовании, составил $26,1 \pm 2,7$ года. Статистически значимые различия по возрасту между пациентками основных групп, группы сравнения и подгруппами отсутствовали ($p > 0,05$). Антифосфолипидный синдром чаще развивался у пациенток с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом. У пациенток с привычной потерей плода достоверно чаще регистрировали хронический сальпингоофорит и нарушение менструальной функции (табл. 1), что, вероятно, обусловлено неоднократным гормональным стрессом, который, помимо репродуктивной дисфункции, способствовал снижению иммунорезистентности, присоединению и/или прогрессированию инфекционной патологии, в том числе TORCH-инфекции, а также усугублению течения АФС. Гормональные перестройки, вызванные потерей беременности (особенно неоднократной), накладывались или самостоятельно провоцировали развитие вторичной иммуносупрессии, которая способствовала длительному персистированию инфекционного агента, прогрессированию АФС с чрезмерным напряжением и извращением иммунного

Таблица 1 / Table 1

Частота гинекологической патологии в зависимости от количества репродуктивных потерь
Frequency of gynecological pathology depending on the number of reproductive losses

Параметр		Группа (подгруппа)			
		I ₁ (n = 36)	I ₂ (n = 37)	II ₁ (n = 34)	II ₂ (n = 30)
Однократная потеря беременности	Общее количество	7	7	6	6
	Хронический эндометрит, %	28,6	14,3	16,7	16,7
	Хронический сальпингоофорит, %	28,6	42,9	33,3	33,3
	Эктопия шейки матки, %	14,3	14,3	16,7	16,7
	Нарушение менструального цикла, %	42,9	57,1	50,0	50,0
	Генитальная инфекция (герпес, хламидийная и уреаплазменная инфекции), %	28,6	14,3	16,7	33,3
Привычная потеря беременности (2 раза и более)	Общее количество	29	30	28	24
	Хронический эндометрит, %	31,0	36,7*	32,1	33,3
	Хронический сальпингоофорит, %	55,2*	60,0*	71,4*	75,0*
	Эктопия шейки матки, %	10,4	16,7	17,9	12,5
	Нарушение менструального цикла, %	75,9*	83,3*	85,7*	83,3*
	Генитальная инфекция (герпес, хламидийная и уреаплазменная инфекции), %	51,7*	66,7*	75,0*	54,2*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении идентичных параметров у женщин с однократной и многократной потерей беременности.

Таблица 2 / Table 2

Содержание в крови маркеров антифосфолипидного синдрома в зависимости от количества репродуктивных потерь после эфферентной терапии, Me (HQ; LQ)
 Blood levels of antiphospholipid syndrome markers depending on the number of reproductive losses after effluent therapy, Me (HQ; LQ)

Параметр	Подгруппа											
	I ₁ (n = 36)		I ₂ (n = 37)		II ₁ (n = 34)		II ₂ (n = 30)					
	иск.	тер.	иск.	тер.	иск.	тер.	иск.	тер.	иск.	тер.	иск.	тер.
	Количество репродуктивных потерь — 1											
Волчаночный антикоагулянт	2,4 (2,2; 3,4)	1,1 (0,9; 1,5)	3,6 (3,1; 4,0)	1,2 ^Δ (0,8; 1,7)	2,2 (2,1; 3,6)	1,9 (1,3; 2,3)	3,7 (3,2; 4,1)	2,4 (2,2; 2,7)				
IgG к кардиолипину	18,0 (17,6; 19,0)	4,4 ^Δ (2,6; 6,5)	23,2 [#] (21,6; 25,1)	4,1 ^Δ (2,2; 5,8)	19,1 (17,7; 21,0)	10,7 (8,1; 12,3)	22,4 (20,3; 24,9)	15,2 [#] (14,2; 16,7)				
IgG β ₂ -гликопротеину-1	12,5 (8,3; 14,3)	4,8 ^Δ (3,1; 5,4)	16,2 [#] (15,2; 17,1)	3,3 ^Δ (2,7; 3,6)	11,4 (10,2; 12,8)	6,6 (5,9; 7,4)	17,3 [#] (15,8; 18,1)	10,4 [#] (8,5; 11,7)				
	Количество репродуктивных потерь — 2											
Волчаночный антикоагулянт	2,7 (2,5; 3,4)	1,3 ^Δ (0,9; 1,4)	3,5 (3,0; 4,2)	1,4 ^Δ (0,9; 1,5)	2,1 (2,0; 3,3)	1,7 (1,5; 2,2)	3,7 (3,1; 4,0)	2,1 (2,0; 2,5)				
IgG к кардиолипину	17,3 (17,1; 18,7)	4,7 ^Δ (2,9; 5,2)	24,1 [#] (22,3; 25,0)	4,8 ^Δ (3,4; 5,1)	21,0 (18,8; 22,6)	9,5 (8,0; 10,1)	25,6 [#] (23,1; 27,2)	16,8 [#] (13,5; 16,9)				
IgG β ₂ -гликопротеину-1	12,2 (9,1; 13,4)	4,9 ^{Δ#} (3,8; 5,1)	16,0 [#] (15,1; 17,0)	3,5 ^Δ (3,1; 3,7)	12,7 (11,5; 12,9)	6,9 (5,9; 7,2)	16,4 [#] (15,5; 17,3)	11,2 [#] (9,9; 11,8)				
	Количество репродуктивных потерь — 3											
Волчаночный антикоагулянт	4,3* (3,6; 4,4)	1,9 ^{#*} (1,5; 2,4)	3,5 (3,0; 4,2)	1,4 ^Δ (0,9; 1,5)	2,1 (2,0; 3,3)	1,7 (1,5; 2,2)	3,7 (3,1; 4,0)	2,1 (2,0; 2,5)				
IgG к кардиолипину	18,4 (14,2; 19,7)	4,0 ^{Δ#} (2,9; 5,1)	21,6 [#] (20,0; 23,8)	3,7 ^Δ (2,0; 3,9)	20,4 (18,4; 21,6)	12,1 (9,1; 13,5)	20,2 (19,3; 23,2)	16,4 [#] (14,1; 17,1)				
IgG β ₂ -гликопротеину-1	13,4 (8,9; 13,6)	4,5 ^Δ (3,2; 5,0)	15,1 [#] (15,0; 16,1)	3,0 ^Δ (2,2; 3,3)	11,6 (10,4; 12,9)	6,7 (5,8; 7,2)	18,1 [#] (17,0; 18,9)	11,2 [#] (9,6; 11,9)				
	Количество репродуктивных потерь — 4											
Волчаночный антикоагулянт	6,2 ^{Δ*} (5,7; 6,6)	2,3* (2,1; 3,0)	8,3* (6,2; 9,1)	1,9* (1,9; 2,5)	7,1* (6,0; 7,3)	2,5 (2,2; 2,9)	8,9* (7,1; 9,0)	2,9 [#] (2,4; 3,3)				
IgG к кардиолипину	23,4* (22,5; 25,6)	3,2 ^Δ (2,7; 5,5)	29,4 ^{#*} (27,1; 30,5)	4,0 ^Δ (3,2; 5,1)	22,6 (20,7; 24,0)	13,4 (10,9; 15,5)	27,8 [#] (24,2; 29,1)	16,7 (15,2; 17,9)				
IgG β ₂ -гликопротеину-1	18,9* (17,3; 19,5)	5,9 ^{Δ#} (4,5; 6,4)	22,4 ^{#*} (19,8; 23,8)	3,0 ^Δ (2,5; 3,4)	17,7* (16,5; 19,7)	11,1* (9,9; 12,4)	22,8 (17,8; 23,7)	12,4 (9,6; 13,9)				
	Количество репродуктивных потерь — 5 и более											
Волчаночный антикоагулянт	8,3* (7,8; 8,6)	2,9 ^{Δ*} (2,3; 3,3)	10,9 ^{#*} (9,1; 11,3)	1,5 (1,1; 3,6)	8,2* (7,5; 8,8)	3,7* (3,5; 4,2)	10,8 ^{#*} (9,7; 12,0)	3,2 ^{#*} (2,7; 3,5)				
IgG к кардиолипину	23,4* (22,5; 25,6)	3,2 ^Δ (2,7; 5,5)	29,4 ^{#*} (27,1; 30,5)	4,0 ^Δ (3,2; 5,1)	22,6 (20,7; 24,0)	13,4 (10,9; 15,5)	27,8 [#] (24,2; 29,1)	16,7 (15,2; 17,9)				
IgG β ₂ -гликопротеину-1	28,1* (27,0; 29,7)	5,1 ^{Δ#} (4,2; 5,4)	29,8* (26,8; 31,3)	3,8 ^Δ (2,7; 3,9)	29,6* (26,8; 30,7)	15,2* (12,9; 16,3)	31,4* (29,1; 33,2)	19,2 ^{#*} (19,0; 22,9)				

Примечания: * — исходно; тер. — после терапии; $p < 0,05$ при сравнении идентичных параметров у женщин с однократной и многократной потерей беременности; $^{\Delta} p < 0,05$ между идентичными показателями подгруппы сравнения и основной группы; $^{\#}$ при сравнении идентичных параметров при наличии и отсутствии TORCH-инфекции.

ответа, формируя тем самым порочный круг, связь в котором усиливалась при каждой новой потере беременности, стрессе или присоединении/активации инфекционного агента.

По изменению содержания АФА в зависимости от количества гестационных потерь было выявлено постепенное, более значимое — с четвертой потери беременности, увеличение как исходного титра антител, так и титра антител, сохраняющегося после проведения эфферентной терапии (табл. 2). При сравнении показателей содержания АФА в подгруппах с TORCH⁻ и TORCH⁺ в основной группе и группе сравнения вне зависимости от количества репродуктивных потерь достоверно повысился уровень АФА, особенно уровень IgG к кардиолипину, IgG к β_2 ГП1 в подгруппах с TORCH⁺. Один из ключевых моментов — уменьшение с помощью плазмафереза титра АФА вне зависимости от наличия или отсутствия TORCH-инфекции (о чем свидетельствуют сопоставимые после терапии в обеих подгруппах основной группы уровни АФА). На этом этапе исследования была четко показана эффективность использования эфферентной терапии как способа снижения содержания АФА. Вне зависимости от TORCH⁻ и TORCH⁺ и количества репродуктивных потерь во всех случаях происходит достоверное снижение уровня IgG к кардиолипину, IgG к β_2 ГП1 после процедуры плазмафереза. При пяти репродуктивных потерях и более плазмаферез помимо снижения уровня IgG к кардиолипину, IgG β_2 ГП1 способствовал снижению и уровня волчаночного антикоагулянта.

Вне зависимости от исходных концентраций АФА их количество после курса эфферентной

терапии было сопоставимо у женщин, в анамнезе которых было не более трех гестационных потерь. При этом содержание АФА по отношению к исходным величинам уменьшилось на 60–95 %, что указывает на оптимальный выбор характеристик терапии и длительности ее проведения. Исходя из показателей содержания АФА после терапии, женщины с количеством репродуктивных потерь более трех в меньшей степени отвечали на эфферентную терапию. Концентрация антител после плазмафереза составляла 40–70 % первоначального значения.

Согласно корреляционному анализу (табл. 3) наиболее сильная прямая зависимость с количеством репродуктивных потерь в анамнезе была выявлена для IgG β_2 ГП1, которая носила характер умеренной только при TORCH-инфицировании. Меньше всего такая корреляция была характерна для волчаночного антикоагулянта (от умеренной до средней). Уровень IgG к кардиолипину коррелировал с количеством репродуктивных потерь только в случае отсутствия TORCH-инфекции. Было также отмечено, что по мере увеличения срока гестации корреляционные связи усиливались.

Вероятно, при увеличении количества гестационных потерь и сроке гестации на эффективность терапии плазмаферезом влияют как минимум два фактора. Во-первых, существенное количество прерываний беременности, бесспорно, приводит к включению иных, не гемостазиологических и иммунологических, механизмов невынашивания. Во-вторых, по мере увеличения временного интервала от момента осуществления плазмафереза постепенно нивелируется его элиминирующий эффект и концентрация антител вновь нарастает.

Таблица 3 / Table 3

Корреляционные связи между количеством репродуктивных потерь и наличием антифосфолипидных антител в зависимости от количества репродуктивных потерь (r ; p)

Correlation between the number of reproductive losses and the presence of antiphospholipid antibodies depending on the number of reproductive losses (r ; p)

Сравниваемые показатели	Подгруппа			
	I ₁ (n = 36)	I ₂ (n = 37)	II ₁ (n = 34)	II ₂ (n = 30)
Количество репродуктивных потерь/волчаночный антикоагулянт	0,41 $p = 0,001$	0,32 $p = 0,022$	0,54 $p = 0,017$	0,77 $p = 0,002$
Количество репродуктивных потерь/IgG к кардиолипину	0,73 $p = 0,001$	0,30 $p = 0,001$	0,85 $p = 0,022$	0,12 $p = 0,033$
Количество репродуктивных потерь/IgG β_2 -гликопротеину-1	0,82 $p = 0,035$	0,76 $p = 0,011$	0,90 $p = 0,002$	0,53 $p = 0,034$

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении идентичных параметров у женщин с однократной и многократной потерей беременности.

Таблица 4 / Table 4

Маркеры антифосфолипидного синдрома и исходы беременностей после эффективной терапии в зависимости от гестационных потерь и уровня антифосфолипидных антител
Antiphospholipid syndrome markers and pregnancy outcomes after efficient therapy depending on reproductive losses and antiphospholipid antibody levels

Параметр	Подгруппа						II ₂ (n = 30)	
	I ₁ (n = 36)		I ₂ (n = 37)		II ₁ (n = 34)		сочетанное	изолированное
	сочетанное	изолированное	сочетанное	изолированное	сочетанное	изолированное		
Волчаночный антикоагулянт, абс. (%)	исх. 4 (11,1 %)	5 (13,9 %)	4 (10,8 %)	7 (18,9 %)	5 (14,7 %)	5 (14,7 %)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)
	тер. 2 (5,6 %)*	2 (5,6 %)*	2 (5,4 %)*	3 (8,1 %)*	5 (14,7 %)	4 (11,8 %)	2 (6,7 %)	3 (10,0 %)
IgG к кардиолипину, абс. (%)	исх. 7 (19,4 %)	3 (6,5 %)	10 (27,0 %)	4 (10,8 %)	6 (17,6 %)	4 (11,8 %)	9 (30,0 %)	5 (16,7 %)
	тер. 5 (13,9 %)	2 (5,6 %)	9 (24,3 %)	4 (10,8 %)	5 (14,7 %)	4 (11,8 %)	9 (30,0 %)	5 (16,7 %)
IgG β ₂ -гликопротеину-1, абс. (%)	исх. 18 (50,0 %)	6 (16,7 %)	17 (45,9 %)	11 (29,7 %)	16 (47,0 %)	9 (26,4 %)	17 (56,6 %)	8 (26,7 %)
	тер. 6 (16,7 %)*	2 (5,6 %)*	6 (16,2 %)*	1 (2,7 %)*	12 (35,3 %)	6 (17,6 %)	17 (56,6 %)	7 (23,3 %)
Количество гестационных потерь, абс. (%)	1 3 (8,3 %)	4 (11,1 %)	3 (8,1 %)	4 (10,8 %)	3 (8,8 %)	3 (8,8 %)	2 (6,7 %)	4 (13,3 %)
	≥2 19 (52,8 %)	10 (27,8 %)	13 (35,1 %)	17 (48,6 %)	13 (38,2 %)	15 (44,1 %)	10 (33,3 %)	14 (46,7 %)
Исходы беременности	21 (95,5 %) [^]	14 (100 %)	13 (81,3 %) [^]	20 (95,2 %) [^]	—	16 (88,9 %)	2 (16,7 %)	8 (44,4 %)
Репродуктивные потери	1 (4,6 %) [^]	—	3 (18,8 %) [^]	1 (4,8 %) [^]	16 (100 %)	2 (11,1 %)	10 (83,3 %)	10 (55,6 %)

Примечание: исх. — исходно; тер. — после терапии; * $p < 0,05$ при сравнении идентичных параметров у женщин с однократной и многократной потерей беременности; [^] $p < 0,05$ между идентичными показателями подгруппы сравнения.

В основной группе женщин, в анамнезе которых была зафиксирована однократная гестационная потеря, в 100 % наблюдений беременность завершилась родами. Преждевременные роды произошли у 1 (7,1 %) женщины, срочные роды — у 13 (92,9 %). У пациенток основной группы, в анамнезе которых было две и более гестационные потери, в подгруппе I₁ беременность завершилась родами в 96,6 % случаев, в подгруппе I₂ — в 86,7 %. В подгруппе I₁ был зафиксирован один (4,5 %) случай самопроизвольного выкидыша, в подгруппе I₂ было три (13,3 %) таких случая. Срочные роды у данных пациенток отмечены в 26 (78,8 %) случаях, а преждевременные — в 7 (21,2 %). В 33 % случаев родоразрешение было проведено путем операции кесарева сечения.

В группе сравнения беременность завершилась родами в 50 % случаев лишь у женщин, в анамнезе которых была одна гестационная потеря. Беременность закончилась родами в 13 (46,4 %) наблюдениях у женщин подгруппы II₁, в анамнезе которых было две гестационные потери и более. В 12 (75 %) случаях у беременных подгруппы II₁ родоразрешение проведено с помощью кесарева сечения. Среди показаний к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения преобладали преэклампсия тяжелой степени, кровотечение, гипоксия и задержка развития плода. У пациенток подгруппы II₂, в анамнезе которых было две гестационные потери и более, роды произошли у 7 (29,2 %), в 70,8 % были отмечены самопроизвольные выкидыши на ранних сроках беременности. Всего в группе сравнения беременность закончилась родами у 26 (40,6 %), из них преждевременные роды зарегистрированы у 14 (53,8 %), репродуктивные потери составили 38 (59,4 %) случаев.

Среди наиболее часто встречающихся причин «первого» самопроизвольного выкидыша называют гормональную дисфункцию, генетические мутации, инфекции. Возможно, первичной причиной был и АФС, который по мере увеличения количества репродуктивных потерь, а также присоединения TORCH-инфекции и тромбофилии становился все более весомым патогенным фактором, зависящим уже не только от дисфункции иммунной системы, — в нем переплетались множество других порочных кругов.

Исходя из данных, приведенных в табл. 4, следует, что изолированное присутствие АФА любого класса оказывает существенно мень-

шее патогенное влияние на течение и исход беременности, чем их сочетанное взаимодействие. Сочетанное присутствие АФА в основной группе установлено у 38 пациенток, при этом прерывание беременности произошло у 4 (10,5 %) женщин, в группе сравнения — у 28 человек, репродуктивные потери зафиксированы у 26 (92,9 %). При изолированном определении АФА репродуктивные потери наблюдались у 1 (2,9 %) пациентки из 35 беременных, а в группе сравнения — у 12 (33, %) из 36.

Заключение

Антифосфолипидный синдром чаще развивался у пациенток с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом. У пациенток с персистирующей TORCH-инфекцией достоверно чаще наблюдались хронические эндометрит и сальпингоофарит.

Титр АФА вне зависимости от наличия или отсутствия TORCH-инфекции снижался после проведения плазмафереза, в то же время такая положительная динамика наблюдалась лишь у пациенток, у которых гестационные потери в анамнезе составили менее четырех. Уровень АФА по отношению к исходным величинам снизился на 60–95 %, что указывает на оптимальный выбор характеристик терапии плазмафереза и продолжительности его проведения.

При выполнении корреляционного анализа выявлена наиболее сильная прямая зависимость у женщин с большим количеством репродуктивных потерь в анамнезе к IgG β_2 ГП1, которая носила характер умеренной только при TORCH-инфицировании. Меньше всего такая корреляция была характерна для волчаночного антикоагулянта (от умеренной до средней). Уровень IgG к кардиолипину коррелировал с количеством репродуктивных потерь только в случае отсутствия TORCH-инфекции. Вероятно, на снижение эффективности терапии с применением плазмафереза при увеличении количества гестационных потерь и срока гестации влияет как минимум два фактора: во-первых, существенное количество прерываний беременности приводит к включению иных, не гемостазиологических и иммунологических, механизмов невынашивания; во-вторых, по мере увеличения временного интервала от момента осуществления плазмафереза постепенно нивелируется его элиминирующий эффект и концентрация антител вновь нарастает.

Литература

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
2. Гри Ж.-К., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., и др. Антифосфолипидный синдром и беременность // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 5–11. [Gris J-C, Makatsariya AD, Bitsadze VO, et al. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2018;(10):5-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11>.
3. Шляхтенко Т.Н., Алябьева Е.А., Аржанова О.Н., и др. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 5. – С. 69–76. [Shlyaxtenko TN, Alyab'eva EA, Arzhanova ON, et al. Antiphospholipid syndrome in miscarriage. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2015;64(5):69-76. (In Russ.)]
4. Berg TG, Ramus RM. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. Medscape [Internet]. 2017. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/261691-overview>.
5. Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Бурденко М.В., Тамразян А.А. Клинические и гемостазиологические особенности течения беременности у женщин с различным генезом угрозы ее прерывания // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – № 4. – С. 4–7. [Makarov OV, Kerchelaeva SB, Burdenko MV, Tamrazyan AA. Clinical and hemostasiological features of the course of pregnancy in women with threatened miscarriage of different genesis. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2012;12(4):4-7. (In Russ.)]
6. Миравшили М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А., Гзгзян А.М. Дискуссионные вопросы ведения женщин с антифосфолипидными антителами при применении ВРТ // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – № 3. – С. 26–33. [Mirashvili MI, Zajnulina MS, Sel'kov SA, Gzgzyan AM. Controversies in management of women with antiphospholipid antibodies undergoing assisted reproductive technologies. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2013;62(3):26-33. (In Russ.)]
7. Трофимов Е.А., Трофимова А.С. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии // РМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 15. – С. 1032–1036. [Trofimov EA, Trofimova AS. The course of antiphospholipid syndrome during pregnancy and its therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2016;24(15):1032-1036. (In Russ.)]
8. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res.* 2010;62(3):302-307. <https://doi.org/10.1002/acr.20098>.
9. De Groot PG, Meijers JC. $\beta(2)$ -Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7):1275-1284. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04327.x>.

10. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1767-1773. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x>.
11. Hoxha A, Mattia E, Tonello M, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):890-898. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0638>.
12. Корнюшина Е.А., Чепанов С.В., Сельков С.А., и др. Профилактика потери беременности у женщин с циркуляцией аутоантител, не входящих в критерии антифосфолипидного синдрома // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 6. – С. 24–30. [Korniyushina EA, Chepanov SV, Sel'kov SA, et al. Prevention of pregnancy loss in women with circulation of autoantibodies that are non-conventional for antiphospholipid syndrome. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(6):24-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD67624-30>.
13. Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Чепанов С.В., и др. Клинико-иммунологические аспекты ведения женщин с неудачами ВРТ // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63. – № 5. – С. 89–95. [Krivonos MI, Zainulina MS, Chepanov SV, et al. Clinical and immunological aspects of management of women with failures of ART. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014;63(5):89-95. (In Russ.)]
14. Запорожан В.И., Линников В.И., Евдокимова В.В. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике // ScienceRise. – 2015. – Т. 5. – № 4. – С. 61–64. [Zaporozhan VI, Linnikov VI, Evdokimova VV. Katastroficheskiy antifosfolipidnyy sindrom v akusherskoy praktike. *ScienceRise*. 2015;5(4):61-64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.43287>.
15. Танышева Г.А., Желпакова М.С., Маусымбаева Н.Б., и др. Способ прегравидальной подготовки женщин с антифосфолипидным синдромом и его клинические результаты // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 6. – С. 124–132. [Tanysheva GA, Zhelpakova MS, Mausymbaeva NB, et al. Pregravidal preparation of women with antiphospholipid syndrome and its results. *Nauka i zdravo-okhraneniye*. 2015;(6):124-132. (In Russ.)]
16. Корнюшина ЕА. Современные подходы к терапии антифосфолипидного синдрома при беременности (клинический случай) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 6. – С. 100–105. [Korniyushina EA. Current approaches to treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy: a case report. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(6):100-105. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD676100-105>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Елена Николаевна Кравченко — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии дополнительного последиplomного образования. ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск. <https://orcid.org/0000-0001-9481-8812>. **E-mail:** kravchenko.en@mail.ru.

Анастасия Александровна Гончарова — заместитель главного врача по клинико-экспертной работе. БУЗ ОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск. **E-mail:** goncharova220986@rambler.ru.

Лариса Владимировна Куклина — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии дополнительного последиplomного образования. ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск. <https://orcid.org/0000-0002-1496-6450>. **E-mail:** kuklinalara@mail.ru.

Elena N. Kravchenko — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. Postgraduate Education Center, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9481-8812>. **E-mail:** kravchenko.en@mail.ru.

Anastasia A. Goncharova — MD, Deputy Chief Medical Officer for Clinical Expert Work. City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. **E-mail:** goncharova220986@rambler.ru.

Larisa V. Kuklina — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Education Center, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1496-6450>. **E-mail:** kuklinalara@mail.ru.