

## 抗磷脂综合征患者复发的特点及妊娠的结果取决于其纠正方法

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

© E.N. Kravchenko<sup>1</sup>, A.A. Goncharova<sup>2</sup>, L.V. Kuklina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia;

<sup>2</sup> 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

- 目的是评估有流产和抗磷脂综合征的妇女的回顾和妊娠结局的特征，根据其纠正方法。  
**材料与方法。**进行了前瞻性队列研究。对137名有流产史和抗磷脂综合征的孕妇进行了检查。根据孕前期流产治疗方案中是否有血浆置换的原则，将孕妇分为两组。第一组(主要)是在妊娠期接受包括血浆置换(传出疗法)的复杂治疗的女性( $n = 73$ )，而第二组(比较， $n = 64$ )没有进行传出疗法。  
**结果。**抗磷脂综合征常发生在有复杂妇产科病史的患者身上。在持续性TORCH感染的患者中，慢性子宫内膜炎和输卵管-卵巢炎的发生率明显更高。无论是否有TORCH感染，抗磷脂抗体的效价在血浆置换后都降低了，同时，这种积极的动态只在四次或少于四次妊娠损失的患者中观察到。  
**结论。**抗磷脂抗体含量相对于初始值的下降水平为60–95%，表明血浆分离治疗的特点和持续时间的最佳选择。

■ **关键词:** 抗磷脂抗体; 抗磷脂综合征; 流产; 血浆置换; TORCH感染。

■ **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.

抗磷脂综合征(APS)的诊断依据临床和实验室标准[1]。它可以是现有的系统性病理(炎症、感染性、肿瘤性疾病-继发性APS)的并发症，也可以是一种孤立

的病理(原发性APS)，有时先于系统性疾病的发病。APS影响两个系统：以血栓并发症为表现的血管系统和导致妊娠并发症[2]的子宫胎盘血流。

在有妇产科病史的女性中, 24%的习惯性流产和20%的[3]不孕症患者抗磷脂抗体(APA)水平升高。在大多数情况下, APS(80%)诊断为育龄妇女。在其他自身免疫性疾病[4]中也观察到同样的趋势。产科并发症的孕妇APS和持续病毒感染伴有止血系统[5]紊乱。自子宫胎盘血流建立以来, 抗磷脂抗体对滋养细胞的形成和发展具有多边作用, 常在三次或三次以上体外受精失败的妇女中发现[6]。在孕妇中与APS相关的最常见的不良事件是早产和宫内生长迟缓。早产在伴有APS和[7]型系统性红斑狼疮的患者中最为常见。

A. Ruffatti 试图确定新生儿不良结局的原因。这些因素包括狼疮抗凝剂、抗心磷脂抗体、 $\beta_2$ -糖蛋白-1( $\beta_2$ GP1)抗体、妊娠前血管血栓形成。在没有这些因素的情况下, 新生儿结局[8]更有利。

女性与产科APS三个或更多胎儿损失和无血栓形成史的情况下, 美国大学推荐的胸部 Physicians (ACCP — American College of Chest Physicians) 9日修订, 预防或适量的依诺肝素预防剂量的低分子量肝素(LMWH)结合低剂量的阿司匹林(LDA)(75-100毫克/天)没有治疗[9]。对于有血栓病史并定期监测抗xa活性[10]的患者, 建议使用根据患者体重调整的低分子量肝素治疗剂量。尽管LDA和LMWH的联合治疗是女性APS治疗的基础, 但此类治疗有效性证据的可靠性仍存在争议。使用LMWH和LDA药物治疗具有临床标准的APS和非标准自身抗体循环的女性的积极经验数据与俄罗斯作者[12]的结果一致。文献还讨论了静脉注射免疫球蛋白进行免疫调节治疗的可能性, 多特异性完整的免疫球蛋白, 主要是IgG, 由健康供者的血浆[13]制成。一些作者[14]建议将血浆置换(传出疗法)纳入抗凝、抗血小板、抗氧化和免疫调节疗法(静脉注射免疫球蛋白), 其他研究者将血浆置换与酶疗法

结合使用[15]。血浆置换的治疗基础是去除APA及促炎、促凝标记物、粘附分子、血管加压因子、致动脉粥样硬化脂蛋白, 改善母体内皮功能, 预防血栓形成, 增加胎盘灌注[16]。

研究目的是评估有流产和抗磷脂综合症的妇女的回顾和妊娠结局的特征, 根据其纠正方法。

## 材料与方 法

对137例有流产史和APS史的孕妇进行了调查。被检查的妇女被分为两组: 第一组(主组)73名妇女在妊娠期接受血浆置换综合治疗;在第二组(比较,  $n=64$ ), 患者没有传出治疗。两组综合治疗的主要内容是根据临床建议制定治疗和预防静脉血栓栓塞并发症的标准方案。

纳入标准: 习惯性流产与历史上抗磷脂综合症的发展背景; 患者和/或法定代表人同意参加研究的书面知情同意书原件; 年龄22-32岁; 单次怀孕的孕妇; 纳入时的缺失, 以及在整体伴有严重治疗性、感染性、免疫性和外科疾病和/或并发症的研究中; 健康止血基因纯合生理组; 机会和欲望, 以及没有任何禁忌症的情况下, 访问必要的专家和执行程序规定的本研究(血浆置换, 注入和侵入性的诊断和治疗方法, 磁共振成像, 计算机断层扫描, 实验室检测, 射线照相法, 超声波, 功能测试, 等); 能够在临床研究过程中充分的长期合作。

不纳入标准: 可能纳入临床试验时不符合既定年龄标准(小于22岁和大于32岁); 患有严重内分泌疾病, 包括多囊卵巢综合征、1型和2型糖尿病; 重体力劳动、职业体育、职业危害; 有血友病、血栓性血友病倾向, 或止血系统基因突变(莱登突变(V因子突变); 凝血酶原基因突变、亚甲基四氢叶酸还原酶突变(MTHFR); 蛋氨酸合成酶还原酶(MTRR)突变; 纤溶酶

原激活物抑制剂突变 (PAI-I); 流产材料的基因突变导致的流产临床试验的历史或进展, 表明当前妊娠不可能成功终止; 激素治疗 (包括使用具有避孕和/或治疗目的的联合口服避孕药), 卵巢的中度和重度病理迹象, 甲状腺、肾上腺、垂体、下丘脑的病理, 需要激素替代治疗; 在研究结束后一年内或历史上有中度或严重的治疗性病理, 以及在研究期间需要手术干预的任何病理; 对烟瘾的出现、对酒精上瘾等类型的研究过程。

排除标准: 开始多胎妊娠; 严重疾病的发展和/或并发症、外科治疗、激素治疗; 拒绝病人和/或其法定代表进一步观察; 激素缺乏、感染病理保存和/或恶化的实验室和临床症状; 吸烟、酗酒等不良习惯; 对内分泌系统器官的手术干预, 腹腔创伤, 颅骨。

根据活动性TORCH感染 (弓形虫-弓形虫感染; 其他感染: 梅毒、乙型肝炎、水痘和影响胎儿的其他感染; 风疹-风疹; 巨细胞病毒; 疱疹, 疱疹)。

各组第1亚组根据临床检查和实验室分析结果, 未见TORCH感染活动性征象。相反, 在亚组2中, 发现了TORCH感染激活的临床和实验室迹象。此外, 在两个亚组中, 某种感染性伴随病理的发生频率具有可比性。I2和II2亚组在妊娠前均根据临床建议进行TORCH感染灭活治疗, 感染过程活动体征消失后开始计划妊娠, I组进行血浆置换。各组 and 亚组的流产数具有可比性。

为了识别感染过程, 监测其发展的动态, 治疗的有效性, 并验证临床和实验室治愈, IgG和IgM类抗体, 它们的亲和性, 感染病原体抗原的存在/缺失, 以及它们的效价被确定。研究是在自动分析仪Architect 2000 (美国雅培公司) 和Immulate 2000 (德国西门子公司) 上进行的, 使用的是标准化的原始试剂。在本例中, 确定了下列感染的标记物:

梅毒、Epstein-Barr病毒、单纯疱疹病毒1型和2型、巨细胞病毒、弓形体病、衣原体、人体免疫缺陷病毒、甲型、乙型和丙型肝炎。

止血装置的关键参数采用血小板和血浆成分进行研究。为此, 使用了多板阻抗聚合计 (罗氏, 法国)。纤维蛋白原的浓度、凝血因子的活性和含量、肝素、纤溶酶原抑制剂、纤溶酶原、C、S蛋白使用ACL-700全自动凝血仪 (Laboratories instrumentals, 美国) 测定。在所有被检查的女性中, 发现了止血系统基因最常见的多态性: 莱顿突变; 凝血酶原基因, 亚甲基四氢叶酸还原酶; 蛋氨酸合成酶还原酶; 纤溶酶原激活物抑制剂的突变。这项研究只包括那些没有上述突变实验室迹象的患者。采用PCR技术扩增RotorGene (QIAGEN, 德国) 和DT-96 (DNA-Technology, 俄罗斯) 对静脉血进行分子研究。通过鉴定自身抗体: 狼疮抗凝剂、磷脂抗体 (IgG、IgM、IgA 心磷脂、磷脂酰丝氨酸、糖蛋白、膜联蛋白、凝血酶原) 和/或人绒毛膜促性腺激素 (IgG) 的人血清亚基, 对APS进行实验室诊断。抗体在MultiScan EX分析仪上检测。在治疗前、血浆置换治疗后以及整个怀孕期间测定它们的含量。此外, 必须记录一种或另一种抗体浓度的单独或联合增加。

患者进行了血浆置换法包括主要组, 观察临床建议使用这个过程在准备怀孕为了去除血液中的自身抗体 (降低浓度), 同时考虑到传出治疗的适应症和禁忌症。血浆置换是在强制性标准化的前置药物背景下, 采用间断技术进行的, 前置药物包括抗组胺和激素。所有的妇女都接受了传统的灌注前训练, 目的是完全消除自身抗体 (浓度显著降低), 这确定并证实了抗磷脂综合征的发展。平均血浆提取量为  $976.5 \pm 112.3$  毫升。因此, 所有女性均以输注治疗的形式进行灌注前准备, 采用中度血液稀释模式, 校正电解质和

蛋白平衡。手术结束时,需要(在30-40分钟内)补充血浆不足的新鲜冷冻供体血浆,至少80%的释放血浆,蛋白质血液替代品和晶体。将血液输注到装有Gemakon抗凝剂的无菌塑料容器中,在OS-6M离心机上以1500转/分的速度离心20分钟。离心后,取出血浆,37℃下用等渗氯化钠溶液1:1.5稀释红细胞质量。这种体外“清洗”红细胞的方法连续进行三次,没有间隔时间。

使用Statistica 6程序进行统计数据处理。变差序列中所获得结果的分布的正态性使用Kolmogorov-Smirnov准则,以及根据2和3西格玛规则进行评估。在比较两组不相关的服从正态分布规律的样本的数量特征时,采用“学生”t检验,斯图登特。当不相关样本的比较集不符合正态

分布规律时,采用Mann-Whitney准则。在比较两个相关样本时使用了Wilcoxon检验。在比较定性特征时,使用了 $\chi^2$ 。本研究统计假设的显著性临界值取0.05。

## 结果

参与研究的患者平均年龄为 $26.1 \pm 2.7$ 岁。主要组、对照组、亚组患者年龄差异无统计学意义( $p > 0.05$ )。抗磷脂综合征常发生在有复杂妇产科病史的患者身上。习惯性的胎儿损失患者、慢性子宫附件炎和月经障碍明显更多的记录(表1),这可能是由于重复的压力荷尔蒙,除了生殖功能障碍,导致减少免疫抵抗力,附件和/或感染的病理过程,包括TORCH感染的数量,以及恶化的APS的

表1 / Table 1

妇科病理的频率取决于生殖损失的数量

Frequency of gynecological pathology depending on the number of reproductive losses

变数		组(分组)			
		I <sub>1</sub> (n=36)	I <sub>2</sub> (n=37)	II <sub>1</sub> (n=34)	II <sub>2</sub> (n=30)
一次性怀孕损失	总数	7	7	6	6
	慢性子宫内膜炎, %	28.6	14.3	16.7	16.7
	慢性子宫附件炎, %	28.6	42.9	33.3	33.3
	子宫颈异位, %	14.3	14.3	16.7	16.7
	月经不规则, %	42.9	57.1	50.0	50.0
	生殖器感染(疱疹、衣原体和脲原体感染), %	28.6	14.3	16.7	33.3
习惯性流产 (2次以上)	总数	29	30	28	24
	慢性子宫内膜炎, %	31.0	36.7*	32.1	33.3
	慢性子宫附件炎, %	55.2*	60.0*	71.4*	75.0*
	子宫颈异位, %	10.4	16.7	17.9	12.5
	月经不规则, %	75.9*	83.3*	85.7*	83.3*
	生殖器感染(疱疹、衣原体和脲原体感染), %	51.7*	66.7*	75.0*	54.2*

注: 比较相同参数的单次和多次流产妇女, \* $p < 0.05$ 。

表 2 / Table 2

血液中抗磷脂综合征标志物的水平取决于传出治疗后生殖损失的数量, Me (HQ; LQ)  
 Blood levels of antiphospholipid syndrome markers depending on the number of reproductive losses after efferent therapy, Me (HQ; LQ)

变数	分组							
	I <sub>1</sub> (n = 36)		I <sub>2</sub> (n = 37)		II <sub>1</sub> (n = 34)		II <sub>2</sub> (n = 30)	
	最初的	治疗后	最初的	治疗后	最初的	治疗后	最初的	治疗后
狼疮抗凝剂	2.4 (2.2; 3.4)	1.1 (0.9; 1.5)	3.6 (3.1; 4.0)	1.2 <sup>^</sup> (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到心磷脂	18.0 (17.6; 19.0)	4.4 <sup>^</sup> (2.6; 6.5)	23.2 <sup>#</sup> (21.6; 25.1)	4.1 <sup>^</sup> (2.2; 5.8)	19.1 (17.7; 21.0)	10.7 (8.1; 12.3)	22.4 (20.3; 24.9)	15.2 <sup>#</sup> (14.2; 16.7)
IgG β <sub>2</sub> -糖蛋白-1	12.5 (8.3; 14.3)	4.8 <sup>^</sup> (3.1; 5.4)	16.2 <sup>#</sup> (15.2; 17.1)	3.3 <sup>^</sup> (2.7; 3.6)	11.4 (10.2; 12.8)	6.6 (5.9; 7.4)	17.3 <sup>#</sup> (15.8; 18.1)	10.4 <sup>#</sup> (8.5; 11.7)
繁殖损失的数量 - 1								
狼疮抗凝剂	2.7 (2.5; 3.4)	1.3 <sup>^</sup> (0.9; 1.4)	3.5 (3.0; 4.2)	1.4 <sup>^</sup> (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到心磷脂	17.3 (17.1; 18.7)	4.7 <sup>^</sup> (2.9; 5.2)	24.1 <sup>#</sup> (22.3; 25.0)	4.8 <sup>^</sup> (3.4; 5.1)	21.0 (18.8; 22.6)	9.5 (8.0; 10.1)	25.6 <sup>#</sup> (23.1; 27.2)	16.8 <sup>#</sup> (13.5; 16.9)
IgG β <sub>2</sub> -糖蛋白-1	12.2 (9.1; 13.4)	4.9 <sup>^</sup> (3.8; 5.1)	16.0 <sup>#</sup> (15.1; 17.0)	3.5 <sup>^</sup> (3.1; 3.7)	12.7 (11.5; 12.9)	6.9 (5.9; 7.2)	16.4 <sup>#</sup> (15.5; 17.3)	11.2 <sup>#</sup> (9.9; 11.8)
繁殖损失的数量 - 2								
狼疮抗凝剂	4.3 <sup>*</sup> (3.6; 4.4)	1.9 <sup>**</sup> (1.5; 2.4)	3.5 (3.0; 4.2)	1.4 <sup>^</sup> (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到心磷脂	18.4 (14.2; 19.7)	4.0 <sup>^</sup> (2.9; 5.1)	21.6 <sup>#</sup> (20.0; 23.8)	3.7 <sup>^</sup> (2.0; 3.9)	20.4 (18.4; 21.6)	12.1 (9.1; 13.5)	20.2 (19.3; 23.2)	16.4 <sup>#</sup> (14.1; 17.1)
IgG β <sub>2</sub> -糖蛋白-1	13.4 (8.9; 13.6)	4.5 <sup>^</sup> (3.2; 5.0)	15.1 <sup>#</sup> (15.0; 16.1)	3.0 <sup>^</sup> (2.2; 3.3)	11.6 (10.4; 12.9)	6.7 (5.8; 7.2)	18.1 <sup>#</sup> (17.0; 18.9)	11.2 <sup>#</sup> (9.6; 11.9)
繁殖损失的数量 - 3								
狼疮抗凝剂	6.2 <sup>**</sup> (5.7; 6.6)	2.3 <sup>**</sup> (2.1; 3.0)	8.3 <sup>*</sup> (6.2; 9.1)	1.9 <sup>*</sup> (1.9; 2.5)	7.1 <sup>*</sup> (6.0; 7.3)	2.5 (2.2; 2.9)	8.9 <sup>*</sup> (7.1; 9.0)	2.9 <sup>#</sup> (2.4; 3.3)
IgG到心磷脂	23.4 <sup>*</sup> (22.5; 25.6)	3.2 <sup>^</sup> (2.7; 5.5)	29.4 <sup>**</sup> (27.1; 30.5)	4.0 <sup>^</sup> (3.2; 5.1)	22.6 (20.7; 24.0)	13.4 (10.9; 15.5)	27.8 <sup>#</sup> (24.2; 29.1)	16.7 (15.2; 17.9)
IgG β <sub>2</sub> -糖蛋白-1	18.9 <sup>*</sup> (17.3; 19.5)	5.9 <sup>^</sup> (4.5; 6.4)	22.4 <sup>**</sup> (19.8; 23.8)	3.0 <sup>^</sup> (2.5; 3.4)	17.7 <sup>*</sup> (16.5; 19.7)	11.1 <sup>*</sup> (9.9; 12.4)	22.8 (17.8; 23.7)	12.4 (9.6; 13.9)
繁殖损失的数量 - 5、更多								
狼疮抗凝剂	8.3 <sup>*</sup> (7.8; 8.6)	2.9 <sup>**</sup> (2.3; 3.3)	10.9 <sup>**</sup> (9.1; 11.3)	1.5 (1.1; 3.6)	8.2 <sup>*</sup> (7.5; 8.8)	3.7 <sup>*</sup> (3.5; 4.2)	10.8 <sup>**</sup> (9.7; 12.0)	3.2 <sup>**</sup> (2.7; 3.5)
IgG到心磷脂	23.4 <sup>*</sup> (22.5; 25.6)	3.2 <sup>^</sup> (2.7; 5.5)	29.4 <sup>**</sup> (27.1; 30.5)	4.0 <sup>^</sup> (3.2; 5.1)	22.6 (20.7; 24.0)	13.4 (10.9; 15.5)	27.8 <sup>#</sup> (24.2; 29.1)	16.7 (15.2; 17.9)
IgG β <sub>2</sub> -糖蛋白-1	28.1 <sup>*</sup> (27.0; 29.7)	5.1 <sup>^</sup> (4.2; 5.4)	29.8 <sup>*</sup> (26.8; 31.3)	3.8 <sup>^</sup> (2.7; 3.9)	29.6 <sup>*</sup> (26.8; 30.7)	15.2 <sup>*</sup> (12.9; 16.3)	31.4 <sup>*</sup> (29.1; 33.2)	19.2 <sup>**</sup> (19.0; 22.9)

注: int. - 最初; ter. - 治疗后; \*相同参数比较单次和多次流产妇女  $p < 0.05$ ; 比较组与主组相同指标间  $p < 0.05$ ; #在比较相同参数是否存在 TORCH 感染时。

表3 / Table 3

繁殖损失的数量和抗磷脂抗体的存在之间的相关性，取决于繁殖损失的数量 ( $r$ ;  $p$ )

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

指标相比	分组			
	I <sub>1</sub> ( $n=36$ )	I <sub>2</sub> ( $n=37$ )	II <sub>1</sub> ( $n=34$ )	II <sub>2</sub> ( $n=30$ )
生殖损失/狼疮抗凝剂	0.41 $p=0.001$	0.32 $p=0.022$	0.54 $p=0.017$	0.77 $p=0.002$
生殖损失/ IgG心脏磷脂	0.73 $p=0.001$	0.30 $p=0.001$	0.85 $p=0.022$	0.12 $p=0.033$
生殖损失/ IgG $\beta_2$ -糖蛋白-1的数量	0.82 $p=0.035$	0.76 $p=0.011$	0.90 $p=0.002$	0.53 $p=0.034$

注：比较相同参数的单次和多次流产妇女，\* $p < 0.05$ 。

进程。怀孕荷尔蒙变化所造成的损失（尤其是重复）叠加或独立引发二次免疫抑制的发展，这导致了长时间的持久的传染病，APS的发展过度的压力和变形的免疫反应，从而形成一个恶性循环的联系加强怀孕与每一个新的损失，压力，或附件/激活的传染病。

根据APA含量的变化，依赖于妊娠损失的次数，从第四次妊娠损失开始，初始抗体效价和抗体效价逐渐增加，在进行传出治疗后仍保持不变(表2)。比较主组和对照组中TORCH<sup>-</sup>和TORCH<sup>+</sup>亚组APA水平，无论生殖损失数量如何，AFA水平均显著升高，尤其是TORCH<sup>+</sup>亚组中IgG与心磷脂、IgG与 $\beta_2$ 糖蛋白1的水平。关键的一点是，无论是否有火炬感染，血浆置换都能降低APA滴度（主要组的两个亚组治疗后APA的水平相当证明了这一点）。在本研究的这个阶段，使用传出疗法作为减少APA内容的一种方法的有效性得到了明确的展示。无论TORCH<sup>-</sup>和TORCH<sup>+</sup>以及生殖损失的数量如何，在血浆置换手术后，所有病例的IgG至心磷脂、IgG至 $\beta_2$ 糖蛋白1水平均显著下降。5次生殖损失和更多的血浆置换，除了降低IgG到心磷脂水平外，IgG的 $\beta_2$ 糖蛋白1也导致了狼疮抗凝剂水平的降低。

无论最初的APA浓度如何，在一个疗程的传出治疗后，没有超过三次妊娠损失的妇女的数量是相当的。与此同时，APA含量相对于初始值下降了60-95%，表明了治疗特点的最佳选择及其实施时间。根据治疗后APA内容的指标，生育损失超过3次的妇女对传出疗法的反应不太可能。血浆置换后抗体浓度为初始值的40-70%。

通过相关分析(表3)，IgG  $\beta_2$ 糖蛋白1与记忆体生殖损失数的直接相关性最强，仅在TORCH感染时呈中度相关。最重要的是，这种相关性是狼疮抗凝剂(中度到中度)的特征。只有在没有TORCH感染的情况下，心肌磷脂IgG水平与生殖损失的数量相关。同时也注意到，随着胎龄的增加，相关性增加。

随着妊娠损失和孕龄的增加，可能至少有两个因素影响血浆置换治疗的效果。首先，当然，大量的流产导致了其他流产机制，而不是止血和免疫机制。其次，从血浆置换时刻开始，随着时间间隔的增大，其消除效果逐渐趋于平稳，抗体浓度再次上升。

在既往史上记录过一次流产的主要妇女群体中，100%的妊娠都以分娩结束。

表4 / Table 4

体外治疗后抗磷脂综合征和妊娠结局的标志取决于妊娠损失和抗磷脂抗体水平

Antiphospholipid syndrome markers and pregnancy outcomes after efferent therapy depending on reproductive losses and antiphospholipid antibody levels

变数		分组			
		I <sub>1</sub> (n = 36)		I <sub>2</sub> (n = 37)	
		结合的	孤立的	结合的	孤立的
狼疮抗凝剂, 绝对 (%)	最初的	4 (11.1%)	5 (13.9%)	4 (10.8%)	7 (18.9%)
	治疗后	2 (5.6%)*	2 (5.6%)*	2 (5.4%)*	3 (8.1%)*
IgG到心磷脂, 绝对 (%)	最初的	7 (19.4%)	3 (6.5%)	10 (27.0%)	4 (10.8%)
	治疗后	5 (13.9%)	2 (5.6%)	9 (24.3%)	4 (10.8%)
IgG β <sub>2</sub> -糖蛋白-1, 绝对 (%)	最初的	18 (50.0%)	6 (16.7%)	17 (45.9%)	11 (29.7%)
	治疗后	6 (16.7%)*	2 (5.6%)*	6 (16.2%)*	1 (2.7%)*
流产的次数, 绝对 (%)	1	3 (8.3%)	4 (11.1%)	3 (8.1%)	4 (10.8%)
	≥2	19 (52.8%)	10 (27.8%)	13 (35.1%)	17 (48.6%)
妊娠结局	分娩	21 (95.5%) <sup>^</sup>	14 (100%)	13 (81.3%) <sup>^</sup>	20 (95.2%) <sup>^</sup>
	生殖损失	1 (4.6%) <sup>^</sup>	-	3 (18.8%) <sup>^</sup>	1 (4.8%) <sup>^</sup>
变数		分组			
		II <sub>1</sub> (n = 34)		II <sub>2</sub> (n = 30)	
		结合的	孤立的	结合的	孤立的
狼疮抗凝剂, 绝对 (%)	最初的	5 (14.7%)	5 (14.7%)	2 (6.7%)	5 (16.7%)
	治疗后	5 (14.7%)	4 (11.8%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)
IgG到心磷脂, 绝对 (%)	最初的	6 (17.6%)	4 (11.8%)	9 (30.0%)	5 (16.7%)
	治疗后	5 (14.7%)	4 (11.8%)	9 (30.0%)	5 (16.7%)
IgG β <sub>2</sub> -糖蛋白-1, 绝对 (%)	最初的	16 (47.0%)	9 (26.4%)	17 (56.6%)	8 (26.7%)
	治疗后	12 (35.3%)	6 (17.6%)	17 (56.6%)	7 (23.3%)
流产的次数, 绝对 (%)	1	3 (8.8%)	3 (8.8%)	2 (6.7%)	4 (13.3%)
	≥2	13 (38.2%)	15 (44.1%)	10 (33.3%)	14 (46.7%)
妊娠结局	分娩	-	16 (88.9%)	2 (16.7%)	8 (44.4%)
	生殖损失	16 (100%)	2 (11.1%)	10 (83.3%)	10 (55.6%)

注: int. - 最初; ter. - 治疗后; \* 单次和多次流产妇女相同参数比较  $p < 0.05$ ; <sup>^</sup>  $p < 0.05$  比较亚组相同指标。

早产1例(7.1%), 足月分娩13例(92.9%)。在历史上有两次或两次以上流产史的主组中, I1亚组以分娩结束妊娠占96.6%, I2-亚组以分娩结束妊娠占86.7%。I1亚

组有1例(4.5%)自然流产, I2亚组有3例(13.3%)自然流产。其中紧急分娩26例(78.8%), 早产7例(21.2%)。33%的产妇采用剖宫产分娩。

在对照组中，只有有一次流产史的妇女有50%以分娩结束妊娠。在13例(46.4%)的II1亚组妇女中，历史上有两次或两次以上的流产。II1亚组孕妇中有12例(75%)采用剖宫产分娩。严重先兆子痫、出血、缺氧和胎儿生长迟缓是剖宫产手术分娩的指征。在II2亚组中，有2次或2次以上流产史的患者中，有7例(29.2%)发生分娩，有70.8%的患者发生早期自然流产。在对照组中，流产26例(40.6%)，其中早产14例(53.8%)，生殖损失38例(59.4%)。

导致“第一次”自然流产的最常见原因是激素失调、基因突变和感染。也许最主要的原因是APS，随着生殖损失数量的增加，以及TORCH感染和血栓形成，APS成为了一个越来越重要的致病因素，这不仅取决于免疫系统的功能障碍，还与许多其他恶性循环交织在一起。

根据表4中给出的数据，可以得出，单独存在的任何类别的APA对妊娠过程和结局的致病影响明显小于它们的联合作用。38例患者以APA为主，4名(10.5%)妇女堕胎，而对照组28人中有26人(92.9%)生殖损失。通过分离测定APA，35例孕妇中有1例(2.9%)发生生殖损失，而在对照组中，36例孕妇中有12例(33%)发生生殖损失。

## 结论

抗磷脂综合征常发生在有复杂妇产科病史的患者身上。在持续性TORCH感染的患者中，慢性子宫内膜炎和输卵管-卵巢炎的发生率明显更高。

无论是否有火炬感染，APA滴度在血浆置换后都降低了，而与此同时，这种积极的趋势只在有少于四次流产史的患者中观察到。APA水平相对于初始值下降60-95%，说明血浆置换治疗的特点和持续时间的最佳选择。

在进行相关分析时，发现在IgG  $\beta_2$ 糖蛋白1史上有大量生殖损失的女性中，直接依赖性最强，仅在TORCH感染时为中度。最重要的是，这种相关性是狼疮抗凝剂(中度到中度)的特征。只有在没有TORCH感染的情况下，心肌磷脂IgG水平与生殖损失的数量相关。很可能至少有两个因素影响减少血浆置换疗法的有效性与妊娠期的数量损失和胎龄：首先，大量的堕胎导致的流产的其他非凝血的和免疫学机制；其次，随着血浆置换时刻的时间间隔增大，其消除效果逐渐趋于平稳，抗体浓度再次升高。

## References

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. [Kornyushina 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, Zajnulina 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 прегравидарной подготовки женщин с антифосфолипидным синдромом и его клинические результаты // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 6. – С. 124–132. [Tanyшева GA, Zhelpakova MS, Mausymbaeva NB, et al. Pregravidal preparation of women with antiphospholipid syndrome and its results. *Nauka i zdравookhraneniye*. 2015;(6):124-132. (In Russ.)]
16. Корнюшина Е.А. Современные подходы к терапии антифосфолипидного синдрома при беременности (клинический случай) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 6. – С. 100–105. [Kornyushina 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>.

#### ■ 作者信息 (Information about the authors)

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](mailto: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](mailto: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](mailto:kuklinalara@mail.ru).