

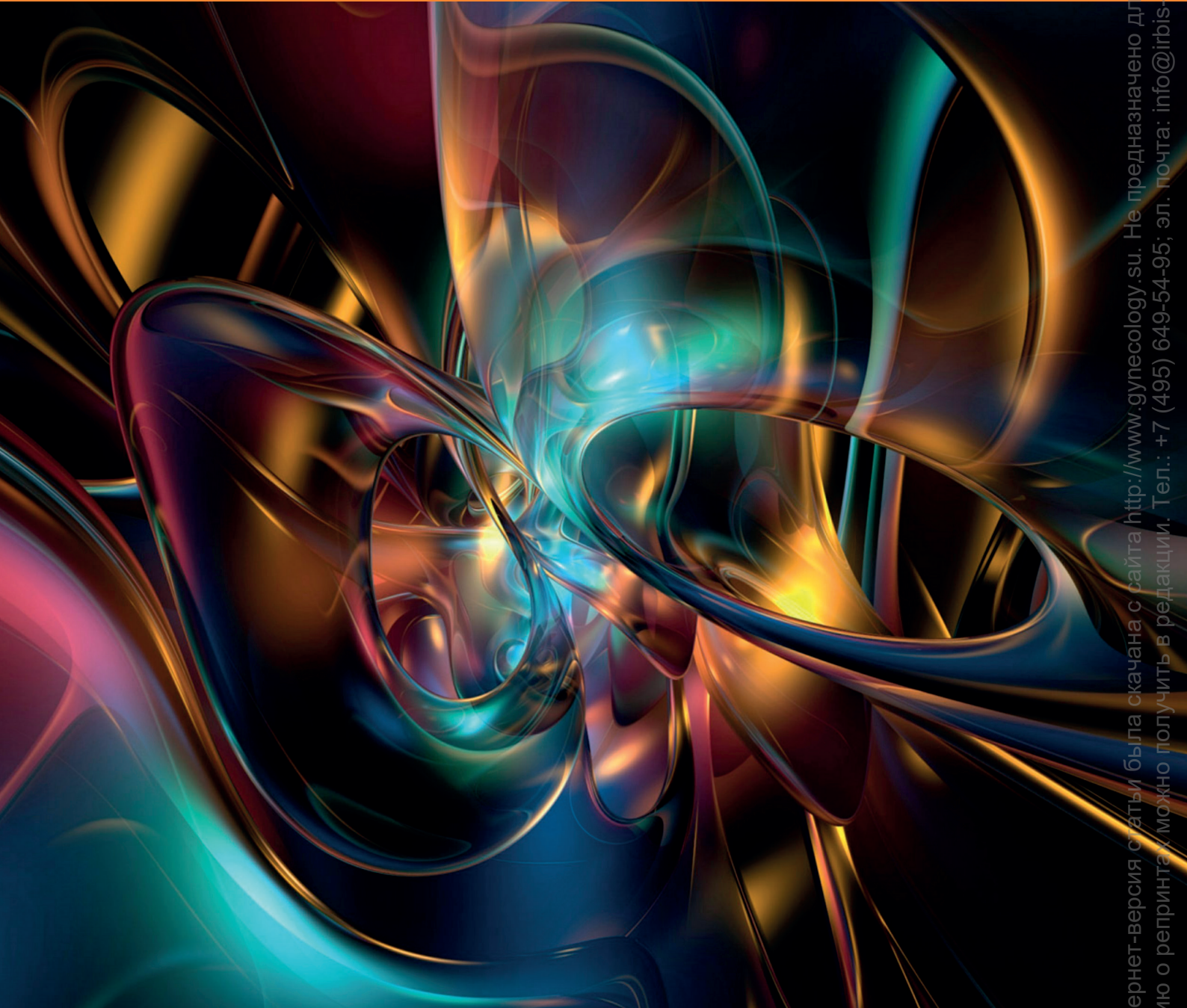
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Снижение рисков плацента-ассоциированных осложнений при антифосфолипидном синдроме с использованием плазмафереза

Н.Ф. Кунешко¹, В.В. Ким², Е.М. Ляднова³, А.Р. Меткина³, М.Н. Велиева³,
А.В. Лазарчук³, В.О. Бицадзе³, М.В. Третьякова³, Д.В. Блинов^{4,5,6}

¹ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»;

Россия, 143003 Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 3б;

²ФГБУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, д. 4;

³ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

⁴Институт Превентивной и Социальной Медицины;

Россия, 101000 Москва, Лялин переулок, д. 11–13/1;

⁵АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;

Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

⁶ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии

Федерального медико-биологического агентства»;

Россия, 141551 Московская область, деревня Голубое, Родниковая ул., стр. 6, к. 1

Для контактов: Арина Владимировна Лазарчук, e-mail: arina.lazarchuk@mail.ru

Резюме

Цель: изучить влияние плазмафереза (ПФ) на лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) во время прегравидарной подготовки и беременности.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное сравнительное неконтролируемое исследование. Обследовано 137 женщин в возрасте от 22 до 32 лет с диагнозом привычный выкидыш на фоне АФС. Основную группу составили 73 пациентки, которым на этапе прегравидарной подготовки был проведен курс ПФ, состоявший из 7 процедур; в группу сравнения вошли 64 пациентки, которым эфферентную терапию не проводили. Циркуляцию антифосфолипидных антител (АФА) определяли методом твердофазной иммунофлуоресценции. ПФ выполняли по прерывистой методике. В лабораторное исследование входило определение титров волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипину (англ. anti-cardiolipin antibodies, aCL), антител к β_2 -гликопротеину 1 (англ. anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, anti- β_2 -GP1) и антител к аннексину V (англ. anti-annexin V antibodies, anti-ANX). Титры антител измеряли до и после проведения прегравидарной подготовки.

Результаты. После проведения ПФ было обнаружено снижение титров anti- β_2 -GP1 у пациенток основной группы на 66,6 % ($p = 0,00001$). У пациенток, которым была проведена стандартная терапия без применения ПФ, статистически значимых изменений по циркуляции anti- β_2 -GP1 отмечено не было. Частота выявления ВА в основной группе снизилась на 57,3 % ($p = 0,042$), в группе сравнения – на 10,9 % ($p = 0,69$).

Закключение. Частота выявления повышенного содержания АФА у женщин после проведения курса эфферентной терапии значительно снизилась, в то время как стандартная терапия не приводила к существенным положительным изменениям по данным показателям. Использование ПФ для достижения максимального эффекта целесообразнее в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: акушерский антифосфолипидный синдром, АФС, плазмаферез, ПФ, волчаночный антикоагулянт, ВА, антитела к кардиолипину, aCL, антитела к β_2 -гликопротеину 1, anti- β_2 -GP1, антитела к аннексину V, anti-ANX, плацента-ассоциированные осложнения

Для цитирования: Кунешко Н.Ф., Ким В.В., Ляднова Е.М., Меткина А.Р., Велиева М.Н., Лазарчук А.В., Бицадзе В.О., Третьякова М.В., Блинов Д.В. Снижение рисков плацента-ассоциированных осложнений при антифосфолипидном синдроме с использованием плазмафереза. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(1):47–58. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.584>.

Plasmapheresis for lowering the risks of placenta-associated complications in antiphospholipid syndrome

Nart F. Kuneshko¹, Viktor V. Kim², Elizaveta M. Lyadnova³, Anastasia R. Metkina³, Madina N. Velieva³, Arina V. Lazarchuk³, Victoria O. Bitsadze³, Maria V. Tretyakova³, Dmitry V. Blinov^{4,5,6}

¹Odintsovo Regional Hospital; 3b Marshala Biryuzova Str., Odintsovo, Moscow region 143003, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation;
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow 127006 Russia;

³Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia;

⁴Institute for Preventive and Social Medicine; 11–13/1 Lyalin Pereulok, Moscow 101000, Russia;

⁵Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

⁶Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology,
Federal Medical-Biological Agency;
6 bldg. 1, Rodnikovaya Str., Goluboe Village, Moscow region 141551, Russia

Corresponding author: Arina V. Lazarchuk, e-mail: arina.lazarchuk@mail.ru

Abstract

Aim: to study plasmapheresis (PP) effect on antiphospholipid syndrome (APS) treatment during preconception preparation and pregnancy.

Materials and Methods. A single-center, prospective, randomized, uncontrolled study was conducted. A total of 137 women aged 22 to 32 years diagnosed with APS-related habitual miscarriage were examined. The patients were stratified as follows: main group consisted of 73 patients underwent a PF course (7 procedures at preconception preparation stage); comparison group – 64 patients not underwent efferent therapy. Antiphospholipid antibodies (APA) circulation was determined by solid-phase immunofluorescence. PP was performed using an intermittent technique. The laboratory study included assessing titers of lupus anticoagulant (LA), anti-cardiolipin antibodies (aCL), anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies (anti- β_2 -GP1) and anti-annexin V antibodies (anti-ANX). Antibody titers were measured before and after pregravid preparation.

Results. After PP, anti- β_2 -GP1 titers decreased by 66.6 % ($p = 0.00001$) in main group. In patients who underwent standard therapy without PP, no significant changes in circulation level of anti- β_2 -GP1 were noted. LA frequency in main and comparison group decreased by 57.3 % ($p = 0.042$) and 10.9 % ($p = 0.69$), respectively.

Conclusion. The frequency of detecting elevated APA levels in women after a course of efferent therapy decreased significantly, whereas standard therapy showed no such effects. PP as part of complex therapy is more appropriate for achieving maximum effect.

Keywords: obstetric antiphospholipid syndrome, APS, plasmapheresis, PP, lupus anticoagulant, LA, anti-cardiolipin antibodies, aCL, anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, anti- β_2 -GP1, anti-annexin V antibodies, anti-ANX, placenta-associated complications

For citation: Kuneshko N.F., Kim V.V., Lyadnova E.M., Metkina A.R., Velieva M.N., Lazarchuk A.V., Bitsadze V.O., Tretyakova M.V., Blinov D.V. Plasmapheresis for lowering the risks of placenta-associated complications in antiphospholipid syndrome. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(1):47–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.584>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Антифосфолипидный синдром (АФС) – это заболевание, связанное с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА), которые приводят к тромбовоспалению и осложнениям беременности: преэклампсии, плацентарной недостаточности, привычному выкидышу, задержке роста плода и др.
- ▶ В патогенезе АФС важную роль играет активация системы комплемента, что способствует высвобождению провоспалительных и антиангиогенных медиаторов и нарушению образования плаценты.
- ▶ «Золотым стандартом» лечения АФС является применение низкомолекулярных гепаринов и низких доз ацетилсалициловой кислоты. Однако в литературе имеется мало данных, которые свидетельствуют об эффективности использования плазмафереза (ПФ).

Что нового дает статья?

- ▶ Проведение курса ПФ при прегравидарной подготовке приводит к снижению циркулирующих АФА у пациенток с АФС.
- ▶ В основной группе 98,65 % беременностей закончились родами, что свидетельствует об эффективности прегравидарной подготовки у пациенток с АФС.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Дополнительное применение ПФ во время прегравидарной подготовки приводит к снижению уровней циркулирующих АФА и повышению вероятности благоприятного исхода беременности.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Antiphospholipid syndrome (APS) is a disease associated with antiphospholipid antibodies (APA) circulation, which lead to thromboinflammation and pregnancy complications: pre-eclampsia, placental insufficiency, recurrent miscarriages, fetal growth restriction, etc.
- ▶ The complement system plays an important role in APS pathogenesis. Activation of the complement system promotes the release of proinflammatory and antiangiogenic mediators, which in turn alter placenta formation.
- ▶ The «gold standard» for APS treatment is the use of low-molecular-weight heparins and low doses of acetylsalicylic acid. Nevertheless, a paucity of evidence exists in the literature to evidence an efficacy of plasmapheresis (PP).

What are the new findings?

- ▶ A PP course during preconception preparation leads to a decrease in circulating APA level in patients with APS.
- ▶ In main group, 98.65 % of pregnancies resulted in childbirth suggesting that preconception care is an effective strategy for patients with APS.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The additional PP use during preconception care demonstrated a decline in circulating APA titers and an higher likelihood for favorable pregnancy outcome.

Введение / Introduction

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это тромбовоспалительное заболевание, вызываемое циркулирующими аутоантителами, которые повреждают фосфолипиды клеточной поверхности и фосфолипид-связывающие белки. В результате повышается риск тромботических, аутоиммунных, воспалительных и акушерских осложнений [1]. К осложнениям беременности относят привычный выкидыш [2], различные плацента-ассоциированные осложнения, которые включают в себя, преэклампсию (ПЭ), эклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), а также задержку роста плода (ЗРП) [3–4].

АФС можно определить как «первичный АФС», когда он развивается при отсутствии фоновой аутоиммунной патологии, или «вторичный АФС», когда он возникает в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями, главным образом системной красной волчанкой (СКВ) [5]. Лабораторные критерии АФС включают обнаружение как критериальных, так и некритериальных антител. К критериальным антителам относятся волчаночный антикоагулянт (ВА), который наиболее тесно связан как с тромботическими явлениями, так и с неблагоприятными исходами беременности, IgG/IgM антитела

к кардиолипину (англ. anti-cardiolipin antibodies, aCL), IgG/IgM антитела к β_2 -гликопротеину-1 (англ. anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, anti- β_2 -GP1). Положительный средний или высокий титр антител (> 40 GPL/MPL) должен выявляться с интервалом не менее двух раз в 12 недель. К некритериальным антителам, которые также могут использоваться для диагностики АФС, относятся антитела IgA aCL, антитела к аннексину A2 и к аннексину A5, IgA anti- β_2 -GP1, антитела к комплексу виментин/кардиолипину, к фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, комплексу фосфатидил-протромбин и антитела к домену I β_2 -GP1 [6].

Мишенями ВА могут являться как β_2 -GP1, так и протромбин [7]. Большинство ВА повышают риск тромбообразования, что непосредственно влияет на организм матери, вызывая множественный тромбоз венозного или артериального происхождения [8]. Критериями тромботического АФС являются эпизоды артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе, которые были подтверждены результатами гистопатологического исследования [9].

Патогенез АФС / APS pathogenesis

При АФС происходит ингибирование естественных антикоагулянтов и фибринолиза, активация эндотелиоцитов, тромбоцитов и моноцитов с прокоагулянт-

ным действием антифосфолипидных антител (АФА). На мембранах клеток происходит разрушение защитного слоя антикоагулянта аннексина V, что приводит к нарушениям микроциркуляции, гемостаза и к патологии сосудистой стенки [10] (рис. 1). АФА также могут вызывать тромботические явления, индуцируя каскад комплемента, что в итоге приводит к снижению экспрессии фактора (F) X за счет нарушения связывания β_2 -GP1 с FXI, тем самым увеличивая выработку тромбина и повышая риск тромбоза. Влияние каскада комплемента, активируемого альтернативным путем, продемонстрировано путем обнаружения повышенных уровней продуктов активации комплемента: компонента C5b-9 и фрагмента Bb в плазме крови у женщин с АФА и связи с неблагоприятным исходом беременности [11].

Продукты активации системы комплемента могут способствовать привлечению/активации лейкоцитов и высвобождению провоспалительных и антиангиогенных медиаторов, ответственных за повреждение плаценты. Отложение компонентов комплемента C4d и в некоторой степени C3d в доношенных плацентах было зарегистрировано у женщин с АФА в двух исследованиях, что дополнительно указывает на вклад активации комплемента в нарушение функции плаценты, опосредованное АФА [12–14].

Различные молекулярные механизмы могут лежать в основе двух клинических вариантов АФС – акушерского АФС (аАФС) и тромботического АФС (тАФС) [1]. При развитии аАФС основной мишенью АФА является плацента. Фиксация антител на клеточных мембранах приводит к появлению различных плацента-ассоциированных осложнений, патогенез которых заключается в активации процессов свертывания, нарушению имплантации и инвазии трофобласта, а также образованию синцитиотрофобласта [9]. Нарушение функционирования митохондрий при аАФС увеличивает риск развития ПЭ, что, в свою очередь, может привести к невынашиванию беременности [15]. Во время беременности АФА обладают выраженным тропизмом к плаценте, тем самым ауто-антитела к фосфолипидам быстро интернализируются синцитиотрофобластом, где они вызывают набухание митохондрий, утечку внутренней митохондриальной мембраны и выброс цитохрома С в цитоплазму. В большинстве мононуклеарных клеток митохондриальная дисфункция и выброс цитохрома С в цитоплазму приводят к гибели клеток, однако в многоядерном синцитиотрофобласте это ведет к усиленному вытеснению опасных макропузырьков, которые впоследствии могут активировать эндотелиальные клетки [16].

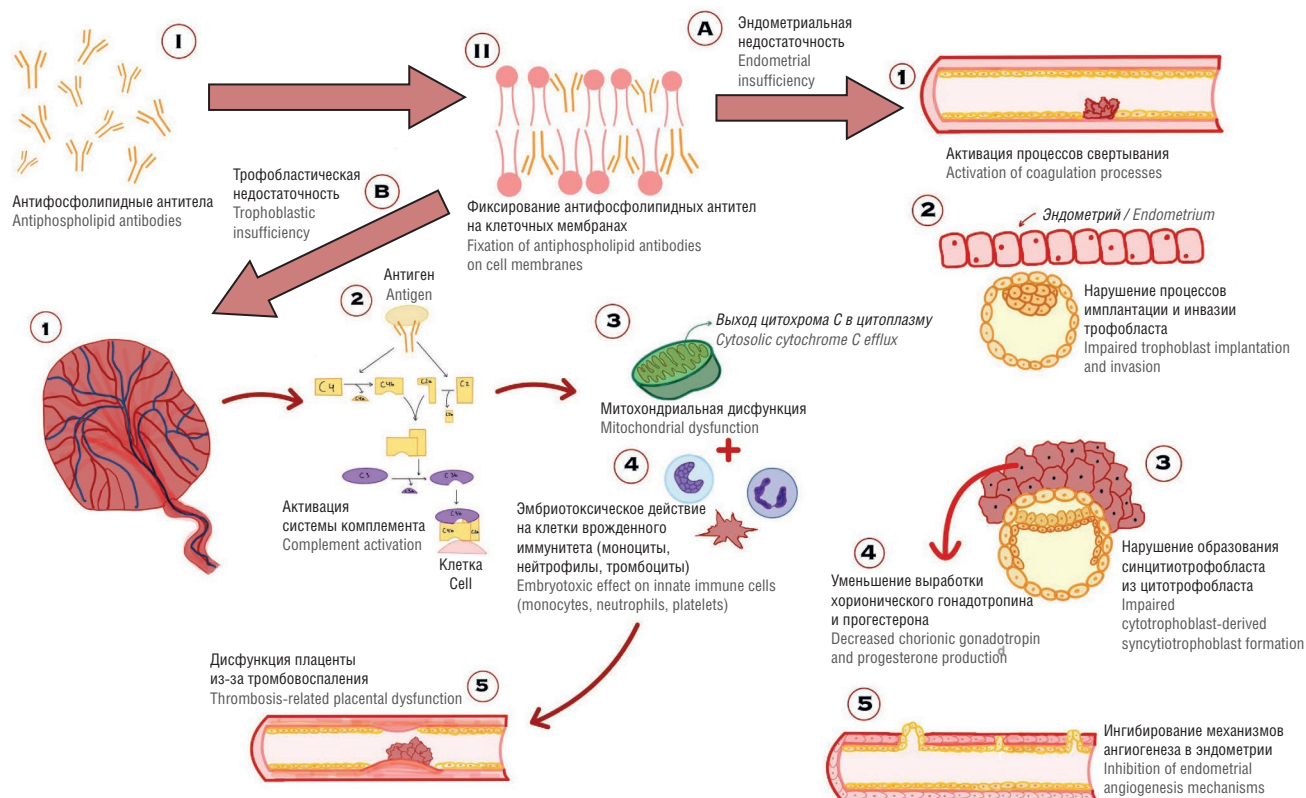


Рисунок 1. Патогенез акушерского антифосфолипидного синдрома [рисунок авторов].

Примечание: C2, C2a, C2b, C3, C3b, C4, C4A, C4b – компоненты системы комплемента.

Figure 1. Pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome [drawn by authors].

Note: C2, C2a, C2b, C3, C3b, C4, C4A, C4b – complement components.

При аАФС продукты активации комплемента и фактор некроза опухоли-альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) также способствуют потере плода. Предполагается, что по мере прогрессирования беременности поступление АФА в плаценту может вызывать Fc-зависимые воспалительные реакции за счет продуктов активации комплемента [17]. Fc-зависимые реакции обеспечиваются за счет Fc-рецепторов (Fc-receptors, FcRs) – семейства рецепторов, с которыми связываются специфичные Fc-фрагменты иммуноглобулина, которые контролируют гуморальный и врожденный иммунитет; они необходимы для адекватного реагирования на инфекции и профилактики хронического воспаления или аутоиммунных заболеваний. После их сшивания иммунными комплексами FcRs играют различные роли, такие как модуляция иммунного ответа высвобождающимися цитокинами или фагоцитоз [18].

При тАФС наиболее часто встречаются тромбозы глубоких вен нижних конечностей и церебральных артерий. Пациенты с тАФС также подвержены риску микрососудистого тромбоза кожи, глаз, сердца, легких, почек и других органов [19, 20].

Помимо аАФС и тАФС, существует также тяжелая форма АФС, называемая катастрофическим АФС (КАФС), характеризующаяся распространенной тромботической микроангиопатией и полиорганной недостаточностью.

Влияние АФС на плацента-ассоциированные осложнения / The impact of APS on placenta-associated complications

Патогенез привычного выкидыша в I триместре, связанный с наличием АФА, отличается от патогенеза поздних акушерских осложнений. Прерывание беременности в I триместре чаще связано с прямым ингибирующим действием АФА на рост, плацентацию и непосредственно клетки трофобласта [21]. Поздние плацента-ассоциированные осложнения, включая ЗРП и мертворождение, чаще связаны с дисфункцией плаценты из-за тромботических и воспалительных изменений [17]. Дисфункция плаценты происходит из-за дефектов в процессах развития трофобласта, а именно, в пролиферации [22], инвазии, секреции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [23], выработки ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) [24], синцитиализации [25]. Существенным фактором патогенеза ПЭ является нарушение развития вневорсинчатых спиральных артерий, что приводит к снижению притока материнской крови к плаценте и гипоксическому повреждению, недостаточной доставке питательных веществ плоду, а также к высокой скорости кровотока и гипертензии; все эти факторы способствуют повреждению плаценты [26]. Также АФА могут оказывать прямое эмбриотоксиче-

ское действие на клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, моноциты и тромбоциты), на эндотелиальные клетки и клетки трофобласта, что в свою очередь приводит к нарушению роста и развития плода [27]. Тем не менее, по результатам проведенных исследований АФС на моделях мышей, было продемонстрировано решающее значение комплемента при потере беременности или развитии тромбоза, индуцированного АФА. Введение IgG от пациенток с АФС беременным мышам приводило к резорбции плода в 40 % случаев и снижению массы плода на 35 % по сравнению с мышами группы контроля [10].

Принципы лечения АФС / Principles of APS treatment

Для лечения АФС было предложено использование низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в качестве первичной профилактики тромбоза и для уменьшения риска развития ПЭ [28] и профилактической дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) [29]. В метаанализе, в который были включены женщины с привычным выкидышем, было продемонстрировано, что при использовании комбинации НМГ+АСК частота живорождения составила 74,3 %. В то же время у женщин, получавших только АСК, частота живорождения была ниже и составила 55,9 % [30]. Также среди методов лечения в настоящее время могут использоваться статины – ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМК-КоА-редуктазы) в качестве защиты от воспаления и тромбоза [31], гидроксихлорохин (используется для лечения СКВ, но также влияет на уменьшение размера тромба и его персистенцию), варфарин – антагонист витамина К (вторичная профилактика тромбоза) [32]. Гидроксихлорохин также может использоваться для профилактики осложнений во время беременности: по результатам ретроспективного многоцентрового когортного исследования, в котором приняли участие 30 пациенток с АФС, лечение гидроксихлорохином было связано с меньшим количеством выкидышей в I триместре (снизилось с 81 до 19 %; $p < 0,05$) и улучшением показателей живорождения до 78 % ($p < 0,05$) [33]. Также в качестве лечения рассматриваются блокаторы TNF- α , так как повышенный уровень TNF- α связан с плацентарным повреждением, вызванным АФА, повышенным риском повторной потери плода, гестационного сахарного диабета, гипертонических синдромов и ЗРП [34]. В исследовании 2019 г. оценивалась эффективность блокаторов TNF- α у АФА-позитивных женщин с рецидивирующими осложнениями беременности в анамнезе, несмотря на терапию НМГ и гидроксихлорохином [35].

В настоящее время перспективным методом лечения АФС является плазмаферез (ПФ). Терапевтический ПФ применяется для лечения широкого спектра патологий, включая аутоиммунные заболевания и тя-

желые токсические состояния. Данная процедура способствует удалению неблагоприятных компонентов из плазмы, что в свою очередь приводит к улучшению состояния пациента. Кроме того, ПФ имеет эффект иммуномодуляции, которая возможна за счет активации ретикулоэндотелиальной системы и стимуляции клонов лимфоцитов. ПФ также приводит к минимизации рисков перегрузки системы кровообращения и обеспечивает эффективную терапию без серьезных побочных эффектов [36].

В литературе существует недостаточно данных относительно эффективности ПФ у женщин с АФС, особенно на этапе прегравидарной подготовки. Грамотная подготовка к беременности у пациенток с отягощенным соматическим анамнезом необходима для успешного зачатия и вынашивания беременности.

Цель: изучить влияние ПФ на лечение АФС во время прегравидарной подготовки и беременности.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено одноцентровое проспективное сравнительное неконтролируемое исследование. Обследовано 137 женщин с диагнозом привычный выкидыш на фоне АФС на клинической базе Сеченовского Университета – в Перинатальном центре ГБУЗ ГKB № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ. Все пациентки получали «стандартную» терапию, в которую входили низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция по 5000 ЕД 2 раза в день с интервалом 12 ч) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день). В основную группу исследования вошли 73 женщины, у которых в ходе прегравидарной подготовки в дополнение к «стандартной» терапии был осуществлен курс ПФ, включающий 7 процедур. В группу сравнения вошли 64 женщины, которым эфферентная терапия не была назначена. Оценка титров антител проводилась до начала лечения и после проведения 7 сеансов ПФ в основной группе. Все пациентки во время беременности наблюдались в женских консультациях ГБУЗ ГKB № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст от 22 до 32 лет включительно; одноплодная беременность; привычный выкидыш на фоне АФС в анамнезе; отсутствие на момент начала исследования серьезных сопутствующих заболеваний, таких как инфекционные или хирургические патологии; отсутствие мутаций в генах, отвечающих за гемостаз; наличие подписанного информированного согласия об участии в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 22 или более 32 лет; наличие многоплодной беременности; на-

личие серьезных соматических заболеваний (например, сахарный диабет или синдром поликистозных яичников); наличие мутации Лейдена, мутаций генов протромбина, протеина С и протеина S и других мутаций в генах, отвечающих за гемостаз; низкая комплаентность; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

Пациенткам основной группы во время прегравидарной подготовки проводили ПФ по прерывистой методике. Использовали аппарат «Гемос-ПФ» («Биотех-М», Россия). Перед сеансом выполняли премедикацию антигистаминными и гормональными препаратами. Сосудистый доступ осуществлялся посредством катетеризации локтевой вены. Во время одного сеанса ПФ среднее количество извлекаемой плазмы составляло $976,5 \pm 112,3$ мл. Для отбора проб крови использовали стерильные контейнеры, содержащие антикоагулянт «Гемакон». После этого материал центрифугировали на аппарате ОС-6М в течение 20 минут. Затем проводили трехкратное экстракорпоральное «отмывание» эритроцитов с использованием изотонического раствора хлорида натрия.

Циркуляцию АФА определяли методом твердофазной иммунофлуоресценции (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия), основываясь на рекомендациях Международного общества по тромбозу и гемостазу. В качестве биоматериала использовалась венозная кровь, для определения наличия антител применяли анализатор Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, Китай). Средними титрами антител считали значения 20–40 GPL U/ml, высокими – более 40 GPL U/ml.

Статистический анализ / Statistical analysis

Обработка статистических данных проводилась с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США). Данные представлены в формате медианы (Me) и интерквартильного диапазона [Q_{25} ; Q_{75}]. Для сравнения частот применяли параметрический критерий корреляции Пирсона (критерий χ^2). В тех случаях, когда ожидаемые частоты являлись менее 5, использовался точный двусторонний критерий Фишера. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты / Results

Динамика уровня антифосфолипидных антител / Dynamics of antiphospholipid antibodies level

У пациенток основной группы после проведения ПФ было обнаружено уменьшение концентрации IgG anti- β_2 -GP1 на 65,88 % ($p = 0,00001$). В то же время у пациенток, которым проводили стандартную терапию без применения ПФ, снижение уровня IgG anti- β_2 -GP1 на 12,65 % было статистически незначимо ($p = 0,23$).

Частота выявления ВА в основной группе после курса ПФ снизилась на 57,29 % ($p = 0,042$), в группе сравнения – на 10,93% ($p = 0,69$), причем в группе сравнения снижение циркуляции ВА наблюдалось исключительно в тех случаях, когда его присутствие в крови было изолированным (табл. 1).

В целом, общая частота выявления всех АФА в основной группе после курса ПФ снижалась на 59,2 % ($p = 0,0001$), а в группе сравнения после стандартной терапии – на 14,95 % ($p = 0,25$). Частота выявления IgG aCL в основной группе снижалась на 36,82 % ($p = 0,07$), в группе сравнения – на 9,48 % ($p = 0,69$). Частота выявления IgG антител к аннексину V (англ. anti-annexin V antibodies, anti-ANX) в основной группе снизилась на 45,04 % ($p = 0,06$), в группе сравнения – на 5,45 % ($p = 0,83$).

В ряде случаев у пациенток группы сравнения на фоне стандартной терапии наблюдалась тенденция к увеличению циркуляции ряда АФА. Так, после терапии был выявлен рост титров IgM anti-ANX (на 14,53 %; $p = 0,04$) и IgM aCL (на 33,33 %; $p = 0,041$).

Анализ исходов беременности / Analysis of pregnancy outcomes

В основной группе женщин лишь в одном случае (1,37 %) беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в I триместре. Показатель эффективности лечения составил 98,65 %. В срок родили 49 (67,12 %) женщин в основной группе, преждевременное родоразрешение имело место у 23 (31,51 %) беременных. В группе сравнения беременность в 3

(4,69 %) случаях закончилась самопроизвольным прерыванием в I триместре, еще одна (1,56 %) беременность прервалась во II триместре. Таким образом, в группе сравнения родами закончилась беременность у 60 (93,75 %) женщин, при этом только у 35 (54,69 %) беременных роды произошли в сроке 37–40 недель, в остальных случаях роды были преждевременными, в том числе оперативным путем; среди показаний к оперативному родоразрешению лидировали ПЭ тяжелой степени, слабость родовой деятельности, нарастающая гипоксия и ЗРП.

Между частотой наступления беременности, частотой срочных родов и проведением ПФ не было выявлено статистической значимой разницы. Однако в группе сравнения ($n = 20$) по сравнению с основной группой ($n = 11$) отмечался повышенный риск развития плацентарной недостаточности во II триместре беременности ($p < 0,05$). Между другими осложнениями беременности не было выявлено статистически значимых различий (табл. 2).

Обсуждение / Discussion

Вопрос применения ПФ у пациентов с АФС является не до конца изученным, доказательной базы по положительной корреляции ПФ и коррекции АФС не хватает. По некоторым данным, использование ПФ позволяет снизить уровень АФА в 3 и более раз [37]. Продemonстрировано существенное снижение уровня anti- β_2 -GP1и других АФА на фоне проведения ПФ. Данный метод терапии способствует улучшению рео-

Таблица 1. Содержание антифосфолипидных антител до и после лечения.

Table 1. Antiphospholipid antibodies level before and after treatment.

Показатель / Parameter Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Основная группа / Main group n = 73		Группа сравнения / Comparison group n = 64	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
IgG антитела к β_2 -гликопротеину 1, Ед/мл IgG anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, U/ml	17,0 [15,3; 18,2]	5,8 [4,92; 6,9]*#	16,6 [14,1; 17,8]	14,5 [12,2; 15,7]
IgM антитела к β_2 -гликопротеину 1, Ед/мл IgM anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, U/ml	12,5 [10,3; 14,5]	7,7 [9,5; 9,0]*	11,4 [10,0; 13,5]	9,4 [8,2; 11,07]
IgG антитела к кардиолипину, Ед/мл IgG anti-cardiolipin antibodies, U/ml	20,1 [18,6; 22,0]	12,7 [11,8; 14,5]*#	21,1 [18,7; 23,0]	19,1 [17,0; 20,8]
IgM антитела к кардиолипину, Ед/мл IgM anti-cardiolipin antibodies, U/ml	4,2 [3,9; 6,9]	3,73 [3,46; 6,14]	5,1 [3,9; 5,9]	6,8 [5,2; 7,91]
Волчаночный антикоагулянт Lupus anticoagulant	4,8 [2,9; 5,4]	2,05 [1,4; 2,45]*	4,3 [4,1; 5,6]	3,83 [3,6; 4,7]
IgG антитела к аннексину V, Ед/мл IgG anti-annexin V antibodies, U/ml	11,7 [10,1; 14,7]	6,43 [5,3; 8,1]*#	11,0 [10,0; 12,9]	10,4 [9,2; 12,2]
IgM антитела к аннексину V, Ед/мл IgM anti-annexin V antibodies, U/ml	3,7 [2,1; 3,6]	3,0 [1,9; 3,4]	4,1 [3,0; 5,3]	4,7 [3,4; 6,1]

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы внутри группы по сравнению с исходом (до лечения); # $p < 0,05$ – различия статистически значимы между группами после лечения.

Note: * $p < 0.05$ – in-group differences are statistically significant compared to the outcome (before treatment); # $p < 0.05$ – inter-group differences are statistically significant after treatment.

Таблица 2. Исходы беременности после проведения прегравидарной подготовки.

Table 2. Pregnancy outcomes after pre-conception preparation.

Показатель / Parameter	Основная группа / Main group n = 73 n (%)	Группа сравнения / Comparison group n = 64 n (%)
Самопроизвольный выкидыш Spontaneous miscarriage	1 (1,37)	4 (6,25)
Преждевременные роды Preterm delivery	23 (31,51)	25 (39,06)
Своевременные роды Term delivery	49 (67,12)	35 (54,69)
Плацентарная недостаточность, II триместр Placental insufficiency, trimester II	11 (15,07)*	20 (31,25)
Плацентарная недостаточность, III триместр Placental insufficiency, trimester III	13 (17,81)	13 (20,31)
Преэклампсия Preeclampsia	16 (21,92)	17 (26,56)
Гипоксия плода Fetal hypoxia	6 (8,22)	8 (12,50)
Нарушение гемодинамики при токографии Tocography-recorded hemodynamic disturbances	7 (9,59)	7 (10,94)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы между группами.

Note: * $p < 0.05$ – inter-group differences are statistically significant.

логических свойств крови, детоксикации, также отмечается повышение чувствительности к лекарственным средствам [38]. Кроме этого, вопросы эффективности и безопасности использования ПФ в лечении АФС, особенно у беременных или на прегравидарном этапе, требуют дополнительного научного изучения [39, 40]. Тем не менее имеется ряд публикаций в отношении клинического опыта применения ПФ при КАФС. Это методика позволяла быстро удалить из циркулирующей крови пациентов большой объем АФА, что в ряде случаев способствовало стабилизации клинической картины и уменьшению тромботической активности [41, 42].

В настоящее время для женщин с персистирующим АФС и привычным выкидышем предпочтительным методом лечения является использование НМГ и низких доз АСК. Эта терапевтическая стратегия высокоэффективна в снижении риска тромбообразования и профилактики акушерских осложнений. На настоящий момент не существует рандомизированных, проспективных или контролируемых клинических исследований, в которых изучалось бы эффективность ПФ при АФС [43]. В целом, ПФ дает уникальную возможность уменьшить состояние гиперкоагуляции, связанное с АФС путем прямого воздействия на АФА [44]. Наиболее подробное исследование о влиянии ПФ у беременных с АФС было проведено в 2021 г., критерием для включения в которое являлось обнаружение высоких титров АФА у женщин с историей потерь и других неблагоприятных исходов беременности [45]. В процессе исследования 75 пациенткам было проведено 327 сеансов ПФ: на этапе подготовки к беременности такое лечение получили 17 женщин,

в I триместре – 11, во II триместре – 33, а в III триместре – 34. Все пациентки получали терапию низкими дозами АСК и НМГ, 15 (25,86 %) женщин также получали курсы внутривенных иммуноглобулинов в I и II триместрах. В результате 47 беременных были родоразрешены, у 10 женщин на момент исследования продолжалось течение беременности. Срочные роды произошли у 40 пациенток, у 23 женщин – через естественные родовые пути. Путем операции кесарева сечения (КС) родоразрешены 24 беременные. Преждевременные роды произошли в 7 случаях, все путем операции КС. Тяжелых акушерских осложнений при своевременных вагинальных родах не наблюдалось. Благоприятные исходы беременности наблюдались при использовании ПФ в комбинации с АСК и НМГ, хотя абсолютно исключить развитие акушерских осложнений не было возможно [45].

В нашем исследовании при применении сходного алгоритма сочетания антикоагулянтной терапии с ПФ были получены сходные результаты, однако мы в большей степени фокусировались на динамике титров АФА. Изменение содержания АФА на фоне применения ПФ и стандартного протокола профилактики тромбообразования позволяет утверждать о наличии иммунологических механизмов осложнений беременности, индуцированных коагулопатией.

Заключение / Conclusion

Частота выявления повышенных титров АФА у женщин после проведения курса ПФ значительно снизилась, в то время как стандартная терапия не приво-

дила к существенным изменениям по данным показателей. Одним из ключевых факторов, выявленных в результате проведенного исследования, является снижение с помощью ПФ титра АФА. Однако использование ПФ для достижения максимального эффекта целесообразнее в составе комплексной терапии. При-

менение комплекса терапевтических методов, включая антиагреганты, антикоагулянты и ПФ, а также динамическое наблюдение и мониторинг лабораторных показателей, своевременное выявление и коррекция осложнений способствовали успешному завершению беременности в 98,6 % случаев.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 31.10.2024. В доработанном виде: 27.11.2024. Принята к печати: 10.12.2024. Опубликована: 28.02.2025.	Received: 31.10.2024. Revision received: 27.11.2024. Accepted: 10.12.2024. Published: 28.02.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациента	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике, выписка из протокола № 02-12 от 16.02.2016.	The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Interuniversity Ethics Committee, extract from Protocol No. 02-12 dated 16.02.2016.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик arina.lazarchuk@mail.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox arina.lazarchuk@mail.ru . In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069717>.

2. Xu J., Chen D., Duan X. et al. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1523–33. <https://doi.org/10.1111/aogs.13665>.

3. Xu J., Chen D., Tian Y. et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of fetal growth restriction: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:4308470. <https://doi.org/10.1155/2022/4308470>.

4. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Anunciación-Llunell A. et al. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2022;11(3):675. <https://doi.org/10.3390/jcm11030675>.

5. Pons-Estel G.J., Andreoli L., Scanzì F. et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017;76:10–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.004>.
6. Pignatelli P., Ettorre E., Menichelli D. et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105(3):562–72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221945>.
7. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225:70–81. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.006>.
8. Navarro-Carpentieri D., Del Carmen Castillo-Hernandez M., Majluf-Cruz K. et al. Impact of classical risk factors for arterial or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(5):834–40. <https://doi.org/10.1177/1076029617727859>.
9. Antovic A., Sennström M., Bremme K., Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000197. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000197>.
10. Chaturvedi S., Braunstein E.M., Brodsky R.A. Antiphospholipid syndrome: complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):607–16. <https://doi.org/10.1111/jth.15082>.
11. Kim M.Y., Guerra M.M., Kaplowitz E. et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):549–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212224>.
12. Cohen D., Buurma A., Goemaere N.N. et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Pathol.* 2011;225(4):502–11. <https://doi.org/10.1002/path.2893>.
13. Shamonki J.M., Salmon J.E., Hyjek E., Baergen R.N. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):167.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.10.879>.
14. Tedesco F., Borghi M.O., Gerosa M. et al. Pathogenic role of complement in antiphospholipid syndrome and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2018;9:1388. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01388>.
15. Tong M., Johansson C., Xiao F. et al. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarmin-g for preeclampsia. *Sci Rep.* 2017;7(1):16556. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16448-5>.
16. Pantham P., Viall C.A., Chen Q. et al. Antiphospholipid antibodies bind syncytiotrophoblast mitochondria and alter the proteome of extruded syncytial nuclear aggregates. *Placenta.* 2015;36(12):1463–73. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.10.006>.
17. Cole M.A., Gerber G.F., Chaturvedi S. Complement biomarkers in the antiphospholipid syndrome – approaches to quantification and implications for clinical management. *Clin Immunol.* 2023;257:109828. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109828>.
18. Mkaddem S.B., Benhamou M., Monteiro R.C. Understanding Fc receptor involvement in inflammatory diseases: from mechanisms to new therapeutic tools. *Front Immunol.* 2019;10:811. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00811>.
19. Sevim E., Zisa D., Andrade D. et al.; APS ACTION Investigators. Characteristics of patients with antiphospholipid antibody positivity in the APS ACTION International Clinical Database and repository. *Arthritis Care Res.* 2022;74(2):324–35. <https://doi.org/10.1002/acr.24468>.
20. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J. et al.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>.
21. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):97–118. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu049>.
22. Chamley L.W., Duncalf A.M., Mitchell M.D., Johnson P.M. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet.* 1998;352(9133):1037–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)60080-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)60080-3).
23. Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):140–50. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P).
24. Carroll T.Y., Mulla M.J., Han C.S. et al. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66(4):286–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01007.x>.
25. Marchetti T., Ruffatti A., Wuillemin C. et al. Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.* 2014;12(6):910–20. <https://doi.org/10.1111/jth.12570>.
26. Viall C.A., Chamley L.W. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):446–71. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.008>.
27. Simopoulou M., Sfakianoudis K., Maziotis E. et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):892. <https://doi.org/10.3390/ijms20040892>.
28. Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1108–S1119. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>.
29. Sammaritano L.R. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101463. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101463>.
30. Naru T., Khan R.S., Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. *East Mediterr Health J.* 2010;16(3):308–12.
31. Ambati A., Knight J.S., Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(3):149–60. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000932>.
32. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–71. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>.
33. Schreiber K., Hunt B.J. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S41–S46. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30366-4).
34. Moreli J.B., Cirino Ruocco A.M., Vernini J.M. et al. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:230742. <https://doi.org/10.5402/2012/230742>.
35. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Llurba E., Gris J.M. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):314–8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.02.006>.
36. Altobelli C., Anastasio P., Cerrone A. et al. Therapeutic plasmapheresis: a revision of literature. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48(1):6678. <https://doi.org/10.1159/000528556>.
37. Кравченко Е.Н., Гончарова А.А. Корреляционные связи между показателями активности свертывающей системы крови и содержанием антифосфолипидных антител у женщин с невынашиванием беременности. *Гинекология.* 2019;21(5):53–8. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190668>.
38. Кунешко Н.Ф., Долгих В.Т., Ершов А.В., Карпицкая С.А. Влияние плазмафереза на иммунологические показатели у пациенток с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2022;(3):68–73. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-3>.
39. El-Haieg D.O., Zanati M.F., El-Foual F.M. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(3):236–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.05.045>.
40. Ruffatti A., Marson P., Pengo V. et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):196–202. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.11.002>.
41. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum*

Dis. 2019;78(10):1296–304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.

42. Santacruz J.C., Mantilla M.J., Rueda I. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome from the perspective of a rheumatologist. *Cureus*. 2022;14(1):e21090. <https://doi.org/10.7759/cureus.21090>.
43. Hasan H., Surjancev I., Arnason J.A. et al. Corticosteroids, plasmapheresis, argatroban, rituximab, and sirolimus provided clinical benefit for catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Case Rep Rheumatol*.

References:

1. Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069717>.
2. Xu J., Chen D., Duan X. et al. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1523–33. <https://doi.org/10.1111/aogs.13665>.
3. Xu J., Chen D., Tian Y. et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of fetal growth restriction: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:4308470. <https://doi.org/10.1155/2022/4308470>.
4. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Anunciación-Llunell A. et al. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2022;11(3):675. <https://doi.org/10.3390/jcm11030675>.
5. Pons-Estel G.J., Andreoli L., Scanzi F. et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017;76:10–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.004>.
6. Pignatelli P., Ettorre E., Menichelli D. et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562–72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221945>.
7. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020;225:70–81. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.006>.
8. Navarro-Carpentieri D., Del Carmen Castillo-Hernandez M., Majluf-Cruz K. et al. Impact of classical risk factors for arterial or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):834–40. <https://doi.org/10.1177/1076029617727859>.
9. Antovic A., Sennström M., Bremme K., Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000197. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000197>.
10. Chaturvedi S., Braunstein E.M., Brodsky R.A. Antiphospholipid syndrome: complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):607–16. <https://doi.org/10.1111/jth.15082>.
11. Kim M.Y., Guerra M.M., Kaplowitz E. et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):549–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212224>.
12. Cohen D., Buurma A., Goemaere N.N. et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Pathol*. 2011;225(4):502–11. <https://doi.org/10.1002/path.2893>.
13. Shamonki J.M., Salmon J.E., Hyjek E., Baergen R.N. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):167.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.10.879>.
14. Tedesco F., Borghi M.O., Gerosa M. et al. Pathogenic role of complement in antiphospholipid syndrome and therapeutic implications. *Front Immunol*. 2018;9:1388. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01388>.
15. Tong M., Johansson C., Xiao F. et al. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarmin-g for preeclampsia. *Sci Rep*. 2017;7(1):16556. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16448-5>.
16. Pantham P., Viall C.A., Chen Q. et al. Antiphospholipid antibodies bind syncytiotrophoblast mitochondria and alter the proteome of extruded syncytial nuclear aggregates. *Placenta*. 2015;36(12):1463–73. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.10.006>.
17. Cole M.A., Gerber G.F., Chaturvedi S. Complement biomarkers in the antiphospholipid syndrome – approaches to quantification and implications for clinical management. *Clin Immunol*. 2023;257:109828. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109828>.
18. Mkaddem S.B., Benhamou M., Monteiro R.C. Understanding Fc receptor involvement in inflammatory diseases: from mechanisms to new therapeutic tools. *Front Immunol*. 2019;10:811. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00811>.
19. Sevim E., Zisa D., Andrade D et al.; APS ACTION Investigators. Characteristics of patients with antiphospholipid antibody positivity in the APS ACTION International Clinical Database and repository. *Arthritis Care Res*. 2022;74(2):324–35. <https://doi.org/10.1002/acr.24468>.
20. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J. et al.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>.
21. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):97–118. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu049>.
22. Chamley L.W., Duncalf A.M., Mitchell M.D., Johnson P.M. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet*. 1998;352(9133):1037–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)60080-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)60080-3).
23. Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):140–50. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P).
24. Carroll T.Y., Mulla M.J., Han C.S. et al. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(4):286–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01007.x>.
25. Marchetti T., Ruffatti A., Wuillemin C. et al. Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2014;12(6):910–20. <https://doi.org/10.1111/jth.12570>.
26. Viall C.A., Chamley L.W. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):446–71. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.008>.
27. Simopoulou M., Sfakianoudis K., Maziotis E. et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):892. <https://doi.org/10.3390/ijms20040892>.
28. Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1108–S1119. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>.
29. Sammaritano L.R. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1):101463. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101463>.

30. Naru T., Khan R.S., Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. *East Mediterr Health J.* 2010;16(3):308–12.
31. Ambati A., Knight J.S., Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(3):149–60. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000932>.
32. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–71. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>.
33. Schreiber K., Hunt B.J. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S41–S46. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30366-4).
34. Moreli J.B., Cirino Ruocco A.M., Vernini J.M. et al. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:230742. <https://doi.org/10.5402/2012/230742>.
35. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Llorba E., Gris J.M. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):314–8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.02.006>.
36. Altobelli C., Anastasio P., Cerrone A. et al. Therapeutic plasmapheresis: a revision of literature. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48(1):6678. <https://doi.org/10.1159/000528556>.
37. Kravchenko E.N., Goncharova A.A. Correlation between indicators of hemostasis system activity and antiphospholipid antibodies levels in women with miscarriage. [Korrelatsionnyye svyazi mezhdu pokazatelyami aktivnosti svertyvayushchej sistemy krovi i sodержaniem antifosfolipidnyh antitel u zhenshchin s nevynashivaniem beremennosti]. *Ginekologiya.* 2019;21(5):53–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190668>.
38. Kuneshko N.F., Dolgikh V.T., Ershov A.V., Karpitskaya S.A. Plasmapheresis effect on immunological parameters in patients with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid syndrome. [Vliyaniye plazmaferesa na immunologicheskie pokazateli u pacientok s privychnym nevynashivaniem beremennosti na fone antifosfolipidnogo sindroma]. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2022;(3):68–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-3>.
39. El-Haieg D.O., Zanati M.F., El-Foual F.M. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(3):236–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.05.045>.
40. Ruffatti A., Marson P., Pengo V. et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):196–202. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.11.002>.
41. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
42. Santacruz J.C., Mantilla M.J., Rueda I. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome from the perspective of a rheumatologist. *Cureus.* 2022;14(1):e21090. <https://doi.org/10.7759/cureus.21090>.
43. Hasan H., Surjancev I., Arnason J.A. et al. Corticosteroids, plasmapheresis, argatroban, rituximab, and sirolimus provided clinical benefit for catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Case Rep Rheumatol.* 2023;2023:3226278. <https://doi.org/10.1155/2023/3226278>.
44. Arias E.J., Bruck B., Vellimana A.K. et al. Plasmapheresis for management of antiphospholipid syndrome in the neurosurgical patient. *Oper Neurosurg.* 2019;16(4):E124–E129. <https://doi.org/10.1093/ons/opy135>.
45. Eremeeva D.R., Zainulina M.S., Dolgova J.S. et al. Use of plasmapheresis in treatment of patients with unfavorable anamnestic pregnancy outcomes coupled to antiphospholipid antibodies. [Ispol'zovanie plazmaferesa v lechenii pacientok s neblagopriyatnymi iskhodami beremennostey v anamneze i nalichiem antifosfolipidnyh antitel.]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(1):22–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.105>.

Сведения об авторах / About the authors:

Кунешко Нарт Фарук, к.м.н. / **Nart F. Kuneshko**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2754-5129>.

Ким Виктор Валерьевич / **Viktor V. Kim**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1646-8690>.

Ляднова Елизавета Михайловна / **Elizaveta M. Lyadnova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6971-8552>.

Меткина Анастасия Романовна / **Anastasia R. Metkina**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1209-7456>.

Велиева Мадина Намиг кызы / **Madina N. Velieva**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0694-5984>.

Лазарчук Арина Владимировна / **Arina V. Lazarchuk**, MD. E-mail: arina.lazarchuk@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-1641>.

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., проф., профессор РАН / **Victoria O. Bitsadze**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017.

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н. / **Maria V. Tretyakova**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Блинов Дмитрий Владиславович, к.м.н. / **Dmitry V. Blinov**, MD, PhD, MBA. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. WoS ResearcherID: E-8906-2017. eLibrary SPIN-code: 9779-8290.