

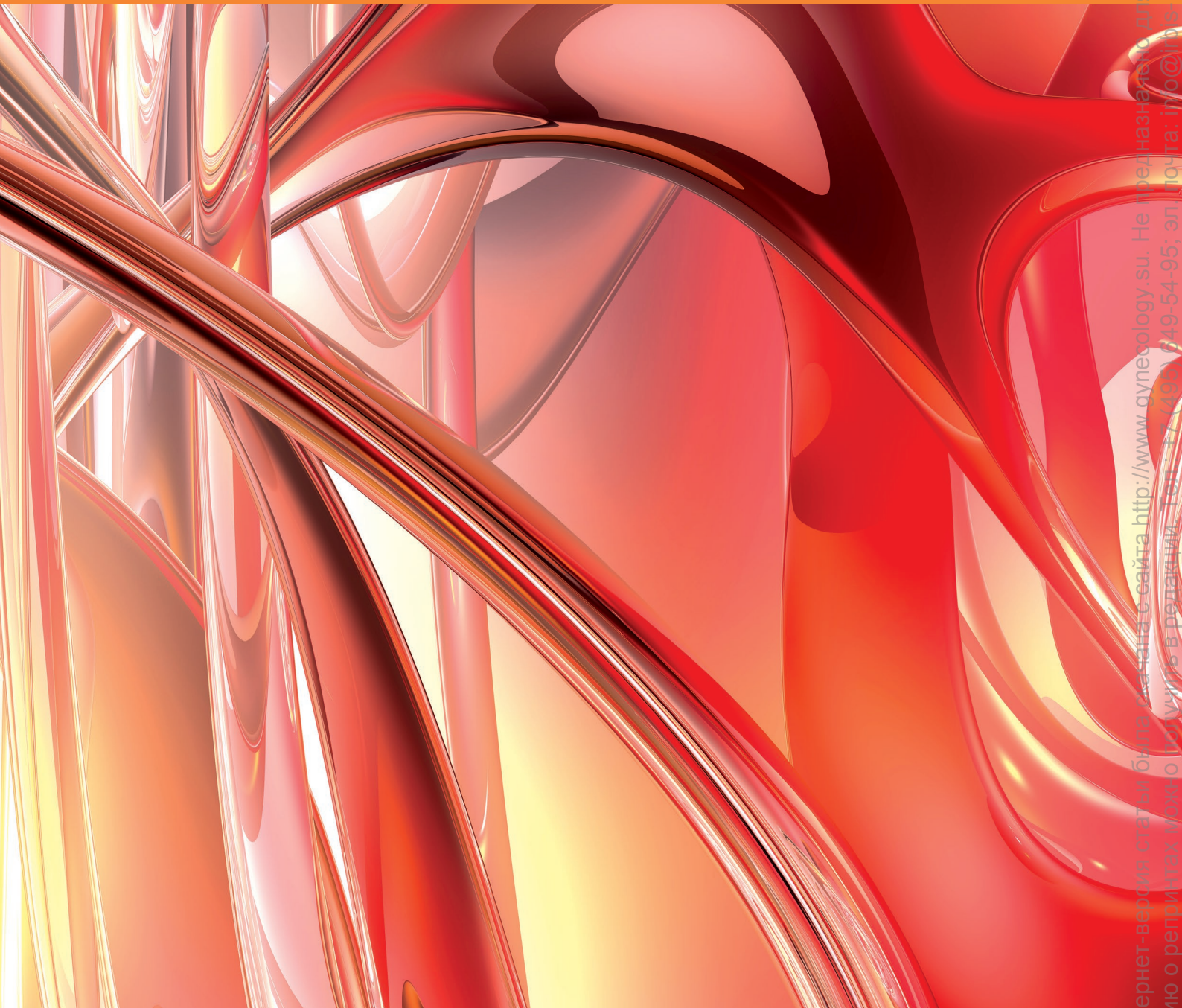
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 6

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649 54 95; эл. почта: info@igs-1.ru.



Риски репродуктивных потерь и плацента-опосредованных осложнений беременности у женщин с носительством антифосфолипидных антител

Ю.С. Долгова^{1,2}, Д.Р. Еремеева^{1,2}, М.С. Зайнулина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева»; Россия, 192014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5

Для контактов: Юлия Сергеевна Долгова, e-mail: yuliadolgova@bk.ru

Резюме

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) – мультисистемное заболевание, которому присущ повышенный уровень антифосфолипидных антител (АФА), артериальные и/или венозные тромбозы, тромбоцитопения и привычное невынашивание беременности. Различные виды АФА многосторонне и опосредованно влияют на течение беременности с самых ранних сроков, приводя к прерыванию беременности и закладыванию предпосылок для дальнейших акушерских осложнений.

Цель исследования: определить частоту встречаемости различных видов АФА, частоту осложнений беременности при носительстве АФА и относительный риск развития осложнений беременности при носительстве определенных видов АФА.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование в период с 2017–2019 гг., в которое включили 268 беременных, имевших отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Все женщины проходили комплексное исследование, включавшее клинические методы и лабораторные методы исследования. АФА классов IgM и IgG определяли методом иммуноферментного анализа, волчаночный антикоагулянт (ВА) определяли с помощью коагулометра.

Результаты. У 213 (79,48 %) включенных в исследование женщин выявлены АФА, 55 (20,52 %) пациенток были без АФА. Неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения встречались в 2 раза чаще у женщин с АФА (10,33 и 5,45 % соответственно; $p < 0,001$); также установлены значимые различия в антенатальной гибели плода (4,23 и 1,82 % соответственно; $p < 0,001$) и хронической плацентарной недостаточности без гипотрофии плода (23,47 и 18,18 % соответственно; $p < 0,05$). Из 165 женщин с синдромом ранней потери беременности АФА были обнаружены у 130 (78,79 %), потери беременности на поздних сроках – у 29 (76,32 %) и антенатальная гибель плода – у 9 (90,0 %) женщин с циркулирующими АФА. Выявлены относительные риски неблагоприятных исходов беременности при различных субтипах АФА.

Заключение. Четкое определение относительных рисков неблагоприятных исходов беременности при различных субтипах АФА позволит выделить группы риска и разработать специальный лечебный алгоритм для предупреждения осложнений беременности и перинатальных потерь.

Ключевые слова: беременность, антифосфолипидные антитела, репродуктивные потери, осложнения беременности

Для цитирования: Долгова Ю.С., Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Риски репродуктивных потерь и плацента-опосредованных осложнений беременности у женщин с носительством антифосфолипидных антител. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(6):592–601. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.181>.

Risks of reproductive loss and placenta-mediated pregnancy complications in women with antiphospholipid antibodies

Yulia S. Dolgova^{1,2}, Dina R. Eremeeva^{1,2}, Marina S. Zainulina^{1,2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 6/8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia;

²*Snegirev Maternity Hospital № 6; 5 Mayakovskogo Str., Saint Petersburg 192014, Russia***Corresponding author:** Yulia S. Dolgova, e-mail: yuliadolgova@bk.ru**Abstract**

Introduction. Antiphospholipid syndrome (APS) is a multisystem disease characterized by elevated levels of antiphospholipid antibodies (APA), arterial and/or venous thrombosis, thrombocytopenia, and habitual miscarriage. Various APA types have multifactorial and indirect effects on pregnancy course from the earliest stages, leading to termination of pregnancy and putting the prerequisites for further obstetric complications.

Aim: determine rate and relative risk of pregnancy complications in APA carriers.

Materials and Methods. The retrospective study, conducted between 2017 and 2019, included 268 pregnant women. All women underwent a comprehensive study consisting of clinical examination and laboratory methods. APA of IgM and IgG classes were measured by using ELISA, lupus anticoagulant (LA) was estimated by using a coagulometer.

Results. APA were detected in 213 (79.48 %) women examined; 55 (20.52 %) patients (n = 55) lacked APA. Failed in vitro fertilization attempts were 2 times more common in women with APA (10.33 vs. 5.45 %, respectively; $p < 0.001$). Also, significant differences were found in this group in antenatal fetal death (4.23 vs. 1.82 %, respectively; $p < 0.001$) and chronic placental insufficiency without fetal malnutrition (23.47 vs. 18.18 %, respectively; $p < 0.05$). Of 165 women with early pregnancy loss syndrome, APA were found in 130 (78.79 %), late pregnancy loss – in 29 (76.32 %) and antenatal fetal death – in 9 (90.0 %) women carrying serum APA. The relative risks of unfavorable pregnancy outcomes have been identified for various APA subtypes.

Conclusion. Identifying clear-cut relative risks of adverse pregnancy outcomes for various subtypes of antiphospholipid antibodies will allow to determine risk groups and develop a special treatment algorithm for preventing pregnancy complications and perinatal losses.

Keywords: pregnancy, antiphospholipid antibodies, reproductive loss, pregnancy complications

For citation: Dolgova Y.S., Eremeeva D.R., Zainulina M.S. Risks of reproductive loss and placenta-mediated pregnancy complications in women with antiphospholipid antibodies. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(6):592–601. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.181>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Антифосфолипидный синдром (АФС) – мультисистемное заболевание, которому присущ повышенный уровень антифосфолипидных антител (АФА), артериальные и/или венозные тромбозы, тромбоцитопения и привычное невынашивание беременности.
- ▶ Различные виды АФА многосторонне и опосредованно влияют на течение беременности с самых ранних сроков, приводя к прерыванию беременности и закладыванию предпосылок для дальнейших акушерских осложнений.

Что нового дает статья?

- ▶ Удалось выявить ассоциации между носительством определенных видов АФА, рисками репродуктивных потерь и плацента-опосредованных осложнений гестации.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Четкое определение относительных рисков неблагоприятных исходов беременности при наличии различных видов АФА позволит выделить группы риска и разработать лечебный алгоритм для предупреждения осложнений беременности и перинатальных потерь.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Antiphospholipid syndrome (APS) is a multisystem disease characterized by elevated levels of antiphospholipid antibodies (APA), arterial and/or venous thrombosis, thrombocytopenia, and habitual miscarriage.
- ▶ Various APA types exert multifactorial and indirect effects on pregnancy course from its earliest stages, leading to termination of pregnancy and putting the prerequisites for further obstetric complications.

What are the new findings?

- ▶ We have identified associations between the carriage of certain APA types and the risks of reproductive loss and placenta-mediated gestational complications.

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

- ▶ Identifying relative risks of adverse pregnancy outcomes bound to diverse APA types will allow to determine risk groups and develop treatment algorithm for preventing pregnancy complications and perinatal losses.

Введение / Introduction

Антифосфолипидный синдром (АФС) – мультисистемное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется повышением уровня антифосфолипидных антител (АФА), тромбозами в артериальном и венозном руслах, тромбоцитопенией и привычным невынашива-

нием беременности [1]. АФС проявляется одним или несколькими клиническими признаками, осложнения могут возникнуть во всех органах и системах вплоть до развития так называемой катастрофической формы АФС. Долгое время симптомокомплекс имел параллельное название «синдром Hughes», который

G. Hughes соавт. впервые описали в 1986 г. [2]. С.С. Баркаган с соавт. определяют АФС как группу аутоиммунных расстройств, характеризующихся наличием в крови в высоком титре антител к отрицательно заряженным мембранным фосфолипидам и связанным с ними гликопротеинам, а также нарушением параметров свертывания крови в фосфолипидных тестах [3].

В 2002 г. в рамках международной конференции в Италии АФС предоставлен статус системного процесса, поскольку в основе его патогенеза лежит образование аутоантител к фосфолипидам, входящих в состав клеточных мембран органов и тканей. По мнению некоторых исследователей, АФС является более системным заболеванием, чем системная красная волчанка (СКВ) [4–6].

АФС – это приобретенная аутоиммунная тромбофилия, для которой характерны тромбозы в артериальном и венозных руслах и осложнения беременности [6, 7]. АФС разделяют на первичный, вторичный (на фоне системных заболеваний соединительной ткани), катастрофический, серонегативный, с микроангиопатическим синдромом.

Частота АФС в общей популяции составляет 5–6 %, при невынашивании беременности – 50–75 % [8, 9]. По данным ряда авторов, 2–4 % здоровых беременных имеют в крови значимые титры АФА, которые никоим образом себя не проявляют. Среди женщин с привычной потерей плода АФС обнаруживают уже в 27–42 % случаев [5]. Без лечения АФС может способствовать 90 % повторного выкидыша [10].

АФА влияют на развитие беременности, и в зависимости от срока гестации, на котором было оказано воздействие, приводят к ранним или поздним потерям беременности, развитию плацента-опосредованных осложнений. Наиболее частыми проявлениями гестационных осложнений являются: синдром привычной потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), преэклампсия (ПЭ), эклампсия, хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) с развитием гипотрофии плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [10].

Самые распространенные акушерские осложнения у больных АФС, по данным нескольких исследований [11–14], следующие:

- ранние репродуктивные потери – 26–35,4 %;
- антенатальная гибель плода – 17 %;
- преждевременные роды – 10,6 %.

У матерей с АФС чаще всего возникают следующие осложнения:

- преэклампсия – 9,5 %;
- эклампсия – 4,4 %;
- тромбоз глубоких вен – 0,5–8 %;
- отслойка плаценты – 2 %.

Основные виды АФА: волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину, β_2 -глипротеину (β_2 -ГП), аннексину V, антитела к нейтральным фосфолипидам

(антитела к фосфатидилэтаноламину), антитела к анионным фосфолипидам (антитела к фосфатидилсерину, антитела к фосфатидной кислоте, антитела к фосфатидилинозитолу, антитела к фосфатидилглицеролу) [5]. Сочетание разных видов антител ассоциируется с различными клиническими проявлениями.

В критерии диагностики АФС входят лишь 3 вида АФА: ВА, антикардиолипиновые антитела, антитела к β_2 -ГП, каждый из которых может привести к развитию осложнений гестации [5]. Другие виды антител также приводят к осложненному течению беременности, но не входят в критерии диагностики, и зачастую пациентки не направляются на обследование этих антител.

У большей половины пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности при обследовании обнаруживаются такие антитела, как ВА, антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину [10].

В исследованиях, в которых анализировалась роль антител к β_2 -ГП в невынашивании беременности, только одно исследование указало на их значительную связь; другие авторы не наблюдали эту ассоциацию [8, 11].

В исследованиях, касающихся оценки риска невынашивания беременности при носительстве ВА, была показана прямая связь увеличения частоты ранних репродуктивных потерь при положительном тесте на ВА [11, 12].

В исследовании, в котором проводился статистический анализ влияния циркуляции антител к кардиолипину на течение беременности, был доказан высокий риск синдрома привычной потери плода в исследуемых группах [15].

В дополнение к классическим исследованиям с критериальными антителами, другие авторы исследовали различные АФА; обнаружена ассоциация между антителами к антифосфатидилсерину класса IgG и привычным невынашиванием [12]. M.S. Sater с соавт. описали случаи невынашивания беременности при носительстве антител к фосфатидилсерину класса IgG, более высокие титры антител к протромбину класса IgM связаны с невынашиванием беременности [12].

Проводятся работы, направленные на изучение особенностей акушерских осложнений при носительстве определенного вида антител. Имеются данные, подтверждающие, что при привычном невынашивании часто диагностируется высокий титр IgM к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу [10]. При положительном тесте на ВА и при повышенном титре IgG к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу отмечается высокий риск развития невынашивания беременности и плацента-опосредованных осложнений и отсутствие достаточного эффекта от комплексной терапии АФС [15].

По литературным данным, циркуляция антител к фосфатидилэтаноламину связана с такими проявлениями АФС, как ПЭ, преждевременные роды, привыч-

ное невынашивание беременности, бесплодие [7, 13].

Таким образом, по данным вышеуказанных литературных источников можно говорить о риске развития гестационных осложнений не только при носительстве антител к β_2 -ГП, кардиолипину и ВА, но и при носительстве некритеиальных видов антител, при расширенной диагностике которых возможно минимизировать риски осложнений беременности.

Цель исследования: определить частоту встречаемости различных видов АФА, частоту осложнений беременности при носительстве АФА и относительный риск развития осложнений беременности при носительстве определенных видов АФА.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено ретроспективное исследование в период 2017–2019 гг., в котором принимали участие 268 беременных, имевшие ранние и поздние репродуктивные потери и плацента-опосредованные осложнения беременности, в частности невынашивание беременности, ХПН, задержку внутриутробного развития (ЗВУР) плода, антенатальную гибель плода, ПОНРП, бесплодие, неудачи ЭКО, ПЭ.

Все пациентки проходили комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза и лабораторные методы исследования. После получения результатов оценивались риски репродуктивных потерь и плацента-опосредованных осложнений беременности у женщин с носительством АФА (рис. 1).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ранние и поздние репродуктивные потери, ХПН, ЗВУР, антенатальная гибель плода, ПОНРП, бесплодие, неудачи ЭКО, ПЭ); I триместр беременности.

Критерии исключения: соматическая патология (декомпенсированная почечная недостаточность, печеночная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность); наличие эндокринных, генетических, инфекционных и анатомических факторов невынашивания беременности.

Методы обследования / Study methods

Комплексное исследование всех женщин включало сбор анамнеза и лабораторные методы; АФА классов IgM и IgG (антитела к β_2 -ГП, антитела к кардиолипину, антитела к протромбину, антитела к аннексину V) определяли с помощью метода ELISA (ридер Bio-Rad-680, Bio-Rad, США); ВА определяли с помощью коагулометра DiaMed-CD4 (DiaMed, Швейцария).

Этические аспекты / Ethical aspects

Все женщины были проинформированы о характере исследования и подписали информированное согласие на его проведение.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием методов биостатистики, реализованных в пакетах программ Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов. Анализ статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот проводился с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. При анализе двойных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ, англ. Odds Ratio, OR) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Из 268 беременных, участвовавших в исследовании, у 213 (79,48 %) были выявлены АФА, и у 55 (20,52 %) АФА не обнаружены. Средний возраст пациенток составил $31,3 \pm 3,6$ лет.

Частота обнаруженных осложнений беременности у обследованных пациенток представлена в **таблице 1**. Наиболее часто регистрировались такие осложнения,

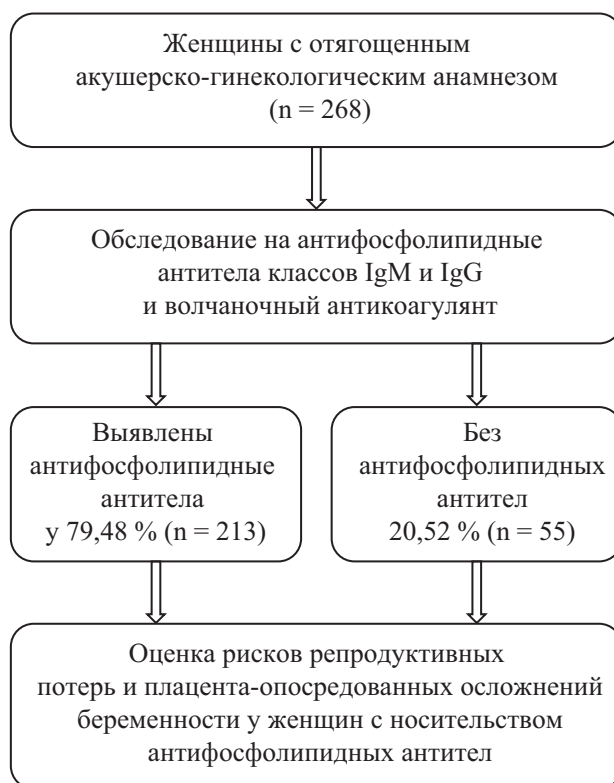


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

как ранние репродуктивные потери – у 165 (61,57 %), ХПН без гипотрофии плода – у 60 (22,39 %) и ХПН с гипотрофией плода – у 46 (17,16 %), потери беременности на поздних сроках (12–20 нед) – у 38 (14,18 %).

Согласно результатам анализа циркуляции различных видов АФА (табл. 2), можно сделать вывод, что у подавляющего большинства пациенток выявлялся ВА – у 206 (96,71 %), у 33 (15,49 %) пациенток выявлены антитела к β_2 -ГП, у 12 (5,63 %) женщин – антитела к протромбину, у 11 (5,16 %) – антитела к аннексину и антитела к кардиолипину.

Сравнительный анализ частоты осложнений у женщин с носительством АФА и женщин без АФС позволил определить, что неудачные попытки ЭКО встречались в 2 раза чаще у женщин с АФА (10,33 и 5,45 % соответственно; $p < 0,001$); также отмечались значимые различия в частоте антенатальной гибели

плода (4,23 и 1,82 % соответственно; $p < 0,001$), ранних репродуктивных потерь (61,03 и 20,52 % соответственно; $p < 0,001$) и ХПН без гипотрофии плода (23,47 и 18,18 % соответственно; $p < 0,05$) (рис. 2).

Из 165 женщин с синдромом ранней потери беременности АФА были обнаружены у 130 (78,79 %), потери беременности на поздних сроках – у 29 (76,32 %) и антенатальная гибель плода – у 9 (90,0 %) женщин с циркулирующими АФА.

Относительные риски неблагоприятных исходов беременности при наличии различных видов АФА представлены в таблице 3.

У пациенток с антителами к β_2 -ГП относительные риски неблагоприятных исходов беременности составили: неудачи ЭКО – 1,41 (OR = 1,41; 95 % ДИ = 1,01–2,54; $p < 0,05$) и потери с 12 до 22 нед – 2,19 (OR = 2,19; 95 % ДИ = 1,30–3,07; $p < 0,05$).

У пациенток с антителами к кардиолипину статисти-

Таблица 1. Структура осложнений беременности у 268 пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

Table 1. Pattern of pregnancy complications found in 268 patients with burdened obstetric history.

Осложнение беременности Pregnancy complication	n (%)
Неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения Failed in vitro fertilization attempts	25 (9,33)
Ранние репродуктивные потери Early reproductive losses	165 (61,57)
Поздний самопроизвольный выкидыш (12–22 нед) Late spontaneous miscarriage (12–22 weeks)	38 (14,18)
Антенатальная гибель плода Antenatal fetal death	10 (3,73)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Premature detachment of normally located placenta	4 (1,49)
Хроническая плацентарная недостаточность без гипотрофии плода Chronic placental insufficiency without fetal malnutrition	60 (22,39)
Хроническая плацентарная недостаточность с гипотрофией плода Chronic placental insufficiency with fetal malnutrition	46 (17,16)
Преэклампсия Preeclampsia	31 (11,57)

Таблица 2. Циркуляция антифосфолипидных антител разных классов у 213 женщин с наличием антифосфолипидных антител.

Table 2. Classes of serum antiphospholipid antibodies in 213 women examined.

Вид антифосфолипидных антител Type of antiphospholipid antibodies	n (%)
Антитела к β_2 -гликопротеину IgG/IgM/IgA Anti- β_2 -glycoprotein IgG/IgM/IgA	33 (15,49)
Антитела к кардиолипину IgG Anti-cardiolipin IgG	11 (5,16)
Антитела к протромбину IgG/IgM/IgA Anti-prothrombin IgG/IgM/IgA	12 (5,63)
Антитела к аннексину V IgG/IgM Anti-annexin V IgG/IgM	12 (5,63)
Волчаночный антикоагулянт Lupus anticoagulant	206 (96,71)



Рисунок 2. Структура осложнений беременности у пациенток при наличии антифосфолипидных антител (АФА) и при их отсутствии.

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ХПН – хроническая плацентарная недостаточность.

Figure 2. Pattern of pregnancy complications in patients with/without antiphospholipid antibodies (APA).

Note: IVF – in vitro fertilization; PDNLP – premature detachment of normally located placenta; CPI – chronic placental insufficiency.

чески значимо чаще диагностированы неудачи ЭКО – 2,03 (OR = 1,30; 95 % ДИ = 1,05–3,60; $p < 0,05$), потери с 12 до 22 нед – 5,66 (OR = 5,66; 95 % ДИ = 2,41–6,90; $p < 0,05$), антенатальная гибель плода – 2,76 (OR = 2,76; 95 % ДИ = 1,59–4,92; $p < 0,05$), ХПН без гипотрофии – 2,10 (OR = 2,10; 95 % ДИ = 1,13–3,36; $p < 0,05$).

Риски неблагоприятных исходов у пациенток с антителами к протромбину составили: неудачи ЭКО (OR = 2,03; 95 % ДИ = 1,05–3,60; $p < 0,05$), потери с 12 до 22 нед (OR = 3,26; 95 % ДИ = 2,01–4,52; $p < 0,05$), антенатальная гибель плода (OR = 2,49; 95 % ДИ = 1,34–4,65; $p < 0,05$), ХПН без гипотрофии плода (OR = 1,83; 95 % ДИ = 1,11–3,06; $p < 0,05$), ХПН с гипотрофией плода (OR = 1,65; 95 % ДИ = 1,00–3,00; $p < 0,05$).

Антитела к аннексину V увеличивали в 2 раза риски неудачи ЭКО (OR = 2,03; 95 % ДИ = 1,15–3,60; $p < 0,05$) и потери с 12 до 22 нед (OR = 2,10; 95 % ДИ = 1,25–3,46; $p < 0,05$), в 2,49 раз – риск антенатальной гибели плода (OR = 2,49; 95 % ДИ = 1,34–4,65; $p < 0,05$), в 2,67 раз – риск ХПН без гипотрофии (OR = 2,67; 95 % ДИ = 1,49–3,86; $p < 0,05$) и в 1,63 раз риск развития ПЭ (OR = 1,63; 95 % ДИ = 0,46–2,82; $p < 0,05$).

У пациенток с ВА относительные риски неблагоприятных исходов беременности составили антенатальная гибель плода (OR = 2,79; 95% ДИ = 1,62–3,98; $p < 0,05$) и ХПН без гипотрофии плода (OR = 1,51; 95% ДИ = 1,04–2,60; $p < 0,05$).

АФА оказывают влияние на эндотелий, работу естественных антикоагулянтов, фибринолиз, активируют

тромбоцитарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы [5, 6, 15]. Тромботические осложнения в сосудах артериального и венозного русла связаны с локальным воспалительным ответом, что приводит к нарушению функции трофобласта и развития эмбриона, развивается микроангиопатия. Все вышеуказанные изменения приводят к ранним репродуктивным потерям и тяжелым плацента-опосредованным осложнениям [12–15].

АФА, фиксируясь на клеточных мембранах, приводят к осложнениям беременности на любом этапе развития беременности, начиная с момента оплодотворения. Патогенез практически всех гестационных осложнений, развивающихся вследствие воздействия АФА, осуществляется за счет нарушений микроциркуляции, нарушений в системе гемостаза и патологии сосудистой стенки [16].

АФА вызывают осложнения, патогенез которых связан также с нетромботическими эффектами: меняются адгезивные особенности эмбриона, нарушаются функции синцития и инвазия трофобласта, снижается образование хорионического гонадотропина, прогестерона [4]. Все вышеперечисленные особенности приводят к повышенному тромбообразованию, нарушению функции плаценты с развитием плацентарной недостаточности вследствие снижения образования ворсинками хориона сосудистого фактора тромбомодулина [17].

АФА нарушают функцию тромбоцитарного звена системы гемостаза, активируют процессы свертыва-

Таблица 3. Выявленные достоверные значения факторов риска репродуктивных потерь и плацента-опосредованных осложнений беременности и 95 % доверительный интервал.**Table 3.** Significance of risk factors for reproductive losses and placenta-mediated pregnancy complications (95 % confidence interval).

Фактор риска Risk factor	ОШ OR	95 % ДИ 95% CI	p	
Антитела к β_2 -гликопротеину (n = 33) Anti- β_2 -glycoproteins antibodies (n = 33)				
Неудачи экстракорпорального оплодотворения In vitro fertilization failure	1,41	1,01	2,54	< 0,05
Потери беременности с 12 до 22 недель Fetal losses ranging from 12 to 22 weeks	2,19	1,30	3,07	< 0,05
Антитела к кардиолипину (n = 11) Anti-cardiolipin antibodies (n = 11)				
Неудачи экстракорпорального оплодотворения In vitro fertilization failure	2,03	1,30	4,56	< 0,05
Потери беременности с 12 до 22 недель Fetal losses ranging from 12 to 22 weeks	5,66	2,41	6,90	< 0,05
Аntenатальная гибель плода Antenatal fetal death	2,76	1,59	4,92	< 0,05
Хроническая плацентарная недостаточность без гипотрофии плода Chronic placental insufficiency without fetal malnutrition	2,10	1,13	3,36	< 0,05
Антитела к протромбину (n = 12) Anti-prothrombin antibodies (n = 12)				
Неудачи экстракорпорального оплодотворения In vitro fertilization failure	2,03	1,05	3,60	< 0,05
Потери беременности с 12 до 22 недель Fetal losses ranging from 12 to 22 weeks	3,26	2,01	4,52	< 0,05
Аntenатальная гибель плода Antenatal fetal death	2,49	1,34	4,65	< 0,05
Хроническая плацентарная недостаточность без гипотрофии плода Chronic placental insufficiency without fetal malnutrition	1,83	1,11	3,06	< 0,05
Хроническая плацентарная недостаточность с гипотрофией плода Chronic placental insufficiency with fetal malnutrition	1,65	1,00	3,00	< 0,05
Антитела к аннексину V (n = 12) Anti-annexin V antibodies (n = 12)				
Неудачи экстракорпорального оплодотворения In vitro fertilization failure	2,03	1,15	3,60	< 0,05
Потери беременности с 12 до 22 недель Fetal losses ranging from 12 to 22 weeks	2,10	1,25	3,46	< 0,05
Аntenатальная гибель плода Antenatal fetal death	2,49	1,34	4,65	< 0,05
Хроническая плацентарная недостаточность без гипотрофии плода Chronic placental insufficiency without fetal malnutrition	2,67	1,49	3,86	< 0,05
Преэклампсия Preeclampsia	1,63	0,46	2,82	< 0,05
Волчаночный антикоагулянт (n = 206) Lupus anticoagulant (n = 206)				
Аntenатальная гибель плода Antenatal fetal death	2,79	1,62	3,98	< 0,05
Хроническая плацентарная недостаточность без гипотрофии плода Chronic placental insufficiency without fetal malnutrition	1,51	1,04	2,60	< 0,05

ния, нарушают процессы имплантации, инвазию трофобласта, оказывают влияние на синцитиотрофобласт и цитотрофобласт, подавляют продукцию хорионического гонадотропина [5].

Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными: в одном из исследований отмечалась высокая частота встречаемости антител к аннексину V в группе женщин с привычным невынашиванием [18]; в другом исследовании у пациенток с привычной потерей беременности также были диагностированы антитела к β_2 -ГП, кардиолипину и аннексину V в среднем и высоком титрах [19].

Заключение / Conclusion

В результате проведенного обследования удалось выявить определенные ассоциации между носительством АФА и рисками репродуктивных потерь

и плацента-опосредованных осложнений гестации. Практикующему акушеру-гинекологу необходимо иметь представление о патогенезе АФС и выделять группы риска по развитию осложнений беременности, кому необходимо провести расширенное обследование на выявление АФА.

Таким образом, АФС сегодня рассматривается как системный патологический процесс, играющий роль в патогенезе многих нозологических состояний, в том числе в акушерской патологии. Очень важным является изучение влияния АФС в патогенезе осложнения беременности. Четкое определение относительных рисков неблагоприятных исходов беременности при различных видах АФА позволит выделить группы риска и разработать специальный лечебный алгоритм для предупреждения осложнений беременности и перинатальных потерь.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 01.10.2020. В доработанном виде: 27.11.2020.	Received: 01.10.2020. Revision received: 27.11.2020.
Принята к печати: 11.12.2020. Опубликовано: 30.12.2020.	Accepted: 11.12.2020. Published: 30.12.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Долгова Ю.С. – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; Еремеева Д.Р. – написание и редактирование текста; Зайнулина М.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста.	Dolgova Yu.S. – collection and processing of the material, text writing, text editing; Eremeeva D.R. – text writing, text editing; Zainulina M.S. – study concept and design, text editing.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interest regarding this publication.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) будут доступны исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение, спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик yuliadolgova@bk.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analytic code, individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures, and appendices) will be available for the researchers who provide a methodologically sound proposal beginning 3 months and ending 5 years following article publication. Proposals should be directed to yuliadolgova@bk.ru . To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Pengo V., Denas G., Padayattil S. et al. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(9):672–7. <https://doi.org/10.20452/pamw.3051>.
- Hughes G.R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6399):1088–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.287.6399.1088>.
- Баргакан З.С., Момот А.П., Цыпкина Л.П. и др. Основы лабораторной диагностики «антифосфолипидного синдрома». *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2000;(3):13–6.
- Чапаева Н.Н., Трифонова М.А. Значение исследования семейного анамнеза при антифосфолипидном синдроме. *Бюллетень сибирской медицины.* 2009;8(2):61–8.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител. *Практическая медицина.* 2012;(5):9–21.
- Матвеева Е.С. Течение беременности при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2013;3(2):126.

7. 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>.
8. Andreoli L., Bertias G.K., Agmon-Levin N. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476–85. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>.
9. Keragala C.B., Draxler D.F., Mc Quilten K.Z., Medcalf R.L. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol.* 2018;180(6):782–98. <https://doi.org/10.1111/bjh.15062>.
10. da Silva Santos T., Ieque A.L., de Carvalho H.C. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2017;123:78–87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.007>.
11. Kaneko K., Mishima S., Goto M. et al. Clinical feature and anti-phospholipid antibody profiles of pregnancy failure in young women with antiphospholipid antibody syndrome treated with conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 2018;28(4):670–5. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1386845>.
12. Селхаджиева М.С. Роль циркулирующих антифосфолипидных антител в развитии синдрома потери плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2014;8(1):31–3.
13. Sater M.S., Finan R.R., Abu-Hijleh F.M. et al. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti- β_2 -glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8–12 gestational weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(2):170–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.04.001>.
14. Motak-Pochrzest H., Malinowski A. Does autoimmunity play a role in the risk of implantation failures? *Neuro Endocrinol Lett.* 2018;38(8):575–8.
15. Fischer-Betz R., Specker C., Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):397–414. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.011>.
16. Schreiber K., Hunt B. J. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):780–8. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592336>.
17. Islama M. A. et al. Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):226–43. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.014>.
18. Чепанов С.В., Шляхтенко Т.Н., Зайнулина М.С. и др. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология.* 2014;(7):29–32.
19. Менжинская И.В., Кашенцева М.М., Ионанидзе Т.Б. и др. Спектр антифосфолипидных антител у женщин с привычным невынашиванием беременности и их диагностическое значение. *Иммунология.* 2016;37(1):4–9. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-4-9>.

References:

1. Pengo V., Denas G., Padayattil S. et al. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(9):672–7. <https://doi.org/10.20452/pamw.3051>.
2. Hughes G.R. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6399):1088–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.287.6399.1088>.
3. Bargakan Z.S., Momot A.P., Tsyvkin L.P. et al. The principles of laboratory diagnosis of "antiphospholipid syndrome". [Osnovy laboratornoj diagnostiki "antifosfolipidnogo sindroma"]. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2000;(3):13–6. (In Russ.).
4. Chapaeva N.N., Trifonova M.A. The role of family anamnesis investigation in antiphospholipid syndrome. [Znachenie issledovaniya semejnogo anamneza pri antifosfolipidnom sindrome]. *Byulleten' sibirskoj mediciny.* 2009;8(2):61–8. (In Russ.).
5. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Pathogenetic significance of antiphospholipid antibodies. [Patogeneticheskoe znachenie antifosfolipidnyh antitel]. *Prakticheskaya medicina.* 2012;(5):9–21. (In Russ.).
6. Matveeva E.S. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. [Tehenie beremennosti pri sistemnoj krasnoj volchanke s antifosfolipidnym sindromom]. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij.* 2013;3(2):126. (In Russ.).
7. 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>.
8. Andreoli L., Bertias G.K., Agmon-Levin N. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476–85. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>.
9. Keragala C.B., Draxler D.F., Mc Quilten K.Z., Medcalf R.L. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol.* 2018;180(6):782–98. <https://doi.org/10.1111/bjh.15062>.
10. da Silva Santos T., Ieque A.L., de Carvalho H.C. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2017;123:78–87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.007>.
11. Kaneko K., Mishima S., Goto M. et al. Clinical feature and anti-phospholipid antibody profiles of pregnancy failure in young women with antiphospholipid antibody syndrome treated with conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 2018;28(4):670–5. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1386845>.
12. Selkhadzheva M.S. The role of circulating antiphospholipid antibodies in the fetal loss syndrome development. [Rol' cirkuliruyushchih antifosfolipidnyh antitel v razvitiy sindroma poteri ploda]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya.* 2014;8(1):31–3. (In Russ.).
13. Sater M.S., Finan R.R., Abu-Hijleh F.M. et al. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti- β_2 -glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8–12 gestational weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(2):170–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.04.001>.
14. Motak-Pochrzest H., Malinowski A. Does autoimmunity play a role in the risk of implantation failures? *Neuro Endocrinol Lett.* 2018;38(8):575–8.
15. Fischer-Betz R., Specker C., Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):397–414. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.011>.
16. Schreiber K., Hunt B. J. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):780–8. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592336>.
17. Islama M. A. et al. Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):226–43. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.014>.
18. Chepanov S.V., Shlyakhtenko T.N., Zainulina M.S. et al. Anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. [Antitela k annexinu V u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014;(7):29–32. (In Russ.).
19. Menzhinskaya I.V., Kashentseva M.M., Ionanidze T.B. et al. Range of antiphospholipid antibodies in women with recurrent miscarriage and their diagnostic value. [Spektr antifosfolipidnyh antitel u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem beremennosti i ih diagnosticheskoe znachenie]. *Immunologiya.* 2016;37(1):4–9. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-4-9>. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Долгова Юлия Сергеевна – старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; врач акушер-гинеколог СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: yuliadolgova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7516-530X>.

Еремеева Дина Рустановна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; зам. главного врача СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4512-9599>.

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5000>. Scopus Author ID: 37076359000. Researcher ID: B-5746-2018.

About the authors:

Yulia S. Dolgova – MD, Senior Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yuliadolgova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7516-530X>.

Dina R. Eremeeva – MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Deputy of Head Physician, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4512-9599>.

Marina S. Zainulina – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Head Physician, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5000>. Scopus Author ID: 37076359000. Researcher ID: B-5746-2018.