

УДК 618.3: 616.155.294-008.9-08-039.71

DOI 10.31684/25418475_2022_3_5

ЧАСТОТА ПЛАЦЕНТА-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АЛГОРИТМАХ ПРОФИЛАКТИКИ В СЛУЧАЕ ЦИРКУЛЯЦИИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

² Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева, г. Санкт-Петербург

Багдасарова Ю.С.^{1,2}, Зайнулина М.С.^{1,2}

Цель исследования: провести анализ частоты плацента-ассоциированных осложнений при циркуляции антифосфолипидных антител и при наличии полных критериев антифосфолипидного синдрома с различными алгоритмами профилактики.

Материалы и методы исследования: проведено двухэтапное исследование, в которое вошли 286 законченных случаев беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом и не получающим специфической профилактики (группа сравнения) и 150 беременных сотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и циркуляцией антифосфолипидных антител в плазме крови, получающие в течение наблюдаемой беременности медикаментозную профилактику, с учетом которой пациентки разделены на 3 группы. Группа основная (1) – профилактика низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, профилактическими дозами низкомолекулярных гепаринов (НМГ), курсами мембранного плазмафереза, основная (2) – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, профилактические дозы НМГ, курсы внутривенного иммуноглобулина, основная (3) – только низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и профилактические дозы НМГ. Каждая группа разделена на подгруппы: подгруппа «А» – пациентки с циркуляцией некритеириальных антифосфолипидных антител, подгруппа «В» – пациентки с полными критериями антифосфолипидного синдрома.

Результаты: при проведении комплексной профилактики низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, НМГ, курсами мембранного плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина снижается риск развития плацента-ассоциированных осложнений. При сравнении двух подгрупп в зависимости от наличия полных критериев антифосфолипидного синдрома по частоте развития плацента-ассоциированных осложнений (задержка роста плода, малый для гестационного возраста плод, гестационная артериальная гипертензия, умеренная преэклампсия, тяжелая преэклампсия) статистически достоверных различий не получено.

Заключение: частота осложнений беременности при циркуляции некритеириальных антифосфолипидных антител у пациенток сотягощенным акушерским анамнезом и при полных критериях антифосфолипидного синдрома сопоставима, что требует проведения комплексной профилактики акушерских осложнений в обеих группах пациентов.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, плацента-ассоциированные осложнения беременности.

FREQUENCY OF PLACENTA-ASSOCIATED COMPLICATIONS IN VARIOUS PREVENTION ALGORITHMS IN THE CASE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES CIRCULATION AND IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Saint Petersburg

² V.F. Snegirev Maternity Hospital No. 6, Saint Petersburg

Bagdasarova Y.S.^{1,2}, Zainulina M.S.^{1,2}

Objective: to analyze the frequency of placenta-associated complications in the circulation of antiphospholipid antibodies and in the presence of full criteria for antiphospholipid syndrome with various algorithms of prevention.

Materials and methods of research: A prospective study was conducted, which included 150 pregnant women with a burdened obstetric and gynecological history and circulation of antiphospholipid antibodies in the blood. The patients were divided into 3 groups. Group 1 received prevention of pregnancy complications with low

doses of acetylsalicylic acid, prophylactic doses of low molecular weight heparins, membrane plasmapheresis, group 2 received low doses of acetylsalicylic acid, prophylactic doses of low molecular weight heparins, courses of intravenous immunoglobulins courses, group 3 received only low doses of acetylsalicylic acid, prophylactic doses of low molecular weight heparins. Each group is divided into subgroups: subgroup 'A' - patients with antiphospholipid antibodies, subgroup 'B' - patients with full criteria for antiphospholipid syndrome.

Results: *When performing complex prophylaxis with low doses of acetylsalicylic acid, low molecular weight heparins, membrane plasmapheresis, intravenous immunoglobulins, the risk of developing placenta-associated complications is reduced. When comparing two subgroups, the incidence of placenta-associated complications (fetal growth retardation, a small fetus for gestational age, gestational arterial hypertension, moderate preeclampsia, severe preeclampsia) did not show statistically significant differences.*

Conclusion: *The frequency of pregnancy complications with isolated circulation of antiphospholipid antibodies and with full criteria for antiphospholipid syndrome is comparable, which requires a comprehensive prevention of obstetric complications in both groups of patients.*

Keywords: *antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, placenta-associated pregnancy complications.*

Антифосфолипидные антитела (АФА) представляют собой группу аутоантител, которые нацелены на фосфолипид-связывающие белки плазмы крови и являются основой развития антифосфолипидного синдрома (АФС) [1,2]. Антифосфолипидный синдром является мультисистемным аутоиммунным приобретенным заболеванием, основные клинические проявления которого включают рецидивирующие тромбозы и / или осложнения беременности [3,4]. На сегодняшний день в связи с высокой частотой патологии беременности, связанной с воздействием АФА, акушерский антифосфолипидный синдром выделен в отдельную группу от сосудистого АФС, тем самым подчеркивается высокая медико-социальная значимость данной проблемы [5,6].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что гестационные осложнения, обусловленные циркуляцией АФА, являются результатом реализации нескольких патогенетических механизмов, а именно: нарушение микроциркуляции, дисбалансом в системе гемостаза, в основном, за счет активации тромбоцитов и гиперагрегации, а также эндотелиальной дисфункцией [7-11].

Основной мишенью АФА в случае акушерского АФС является плацента. АФА, фиксируясь на клеточных мембранах, приводят к активации процессов свертывания, нарушению процессов имплантации и инвазии трофобласта, нарушению формирования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта, уменьшают выработку хорионического гонадотропина и прогестерона, ингибируют механизмы ангиогенеза в эндометрии [5].

Таким образом, АФА активируют эндотелиальные клетки, тромбоциты, моноциты, систему комплемента и факторы свертывания. В итоге каскада патологических процессов АФА приводят к осложнениям беременности на любом этапе ее развития, начиная с момента оплодотворения. Клинически циркуляция

АФА может реализоваться репродуктивными потерями в раннем сроке беременности, а в случае ее пролонгирования – плацента-ассоциированными осложнениями [12].

При имеющихся осложнениях гестации в виде трех и более выкидышей до 10 недель, как минимум один эпизод гибели плода на сроке гестации 10 недель и более, преждевременные роды нормального новорожденного до 34 недель гестации вследствие эклампсии, преэклампсии или плацентарной недостаточности, согласно критериям Саппоро [13-17] диагностируется акушерский антифосфолипидный синдром, что определяет обязательное проведение комплекса профилактических мероприятий для предупреждения развития осложнений в последующие беременности [18]. Дискутабельным остается вопрос целесообразности и эффективности проведения профилактических мероприятий пациенткам с изолированной циркуляцией АФА или циркуляцией некритеиальных АФА [19,20], что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: провести анализ частоты плацента-ассоциированных осложнений при наличии полных и неполных критериев антифосфолипидного синдрома при различных алгоритмах профилактики.

Материалы и методы

Для оценки риска развития осложнений беременности проведен ретроспективный анализ 286 законченных случаев беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом и не получающим специфической профилактики (группа сравнения) и проспективное наблюдение 150 беременных с клиническими критериями акушерского АФС и циркуляцией критерияльных или некритеиальных АФА (основная группа), получавших различные схемы профилактики. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

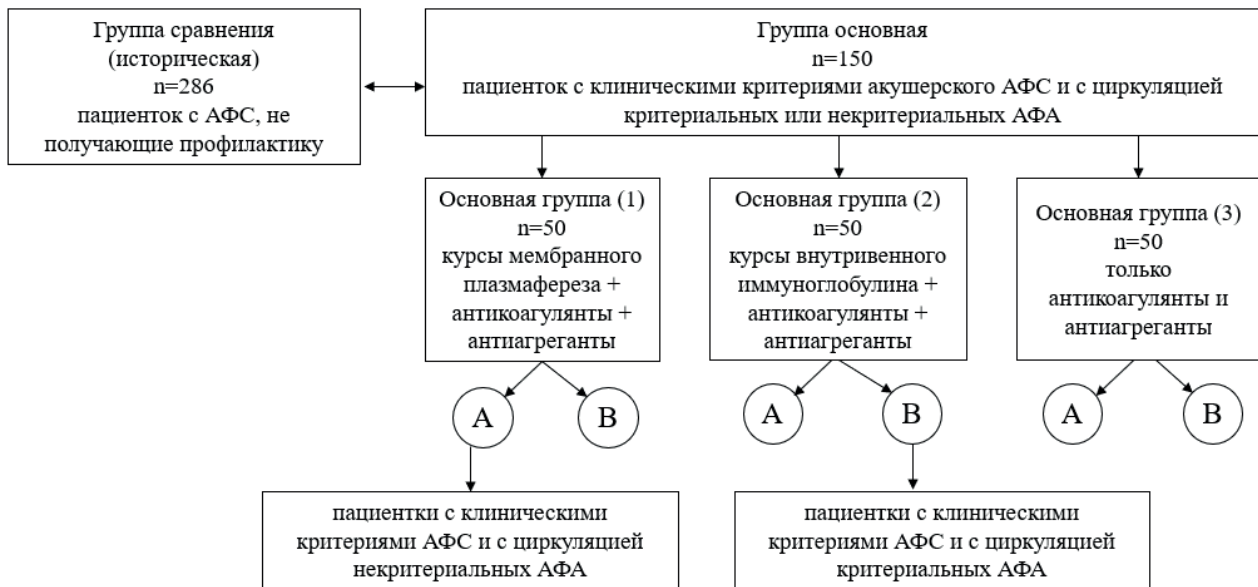


Рисунок 1. Дизайн сравнительного исследования изучения риска и реализации плацента-ассоциированных осложнений беременности у пациенток с полным и неполным АФС в зависимости от алгоритма профилактических мероприятий

Критерии включения:

1. Женщины репродуктивного возраста с носительством хотя бы 1 вида критериальных АФА (антитела к кардиолипину, β 2-гликопротеину) и волчаночного антикоагулянта, а также некритериальных АФА (антитела к протромбину, аннексину 5).

2. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, задержка роста плода, малый для гестационного возраста плод, антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, бесплодие, неудачи экстракорпорального оплодотворения, преэклампсия).

3. I триместр беременности.

Критерии не включения:

1. Тяжелая сопутствующая соматическая патология (декомпенсированная почечная недостаточность, печеночная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1 и 2 типа).

2. Наличие эндокринных, генетических, инфекционных и анатомических факторов невынашивания беременности.

Для определения наиболее эффективной схемы профилактических мероприятий пациентки проспективной группы наблюдения с помощью генератора случайных чисел рандомизированы на 3 подгруппы:

1. Основная группа (1) (n=50) – получали курсы мембранного плазмафереза в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой.

2. Основная группа (2) (n=50) – получали курсы внутривенного иммуноглобулина в соче-

тании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой.

3. Основная группа (3) (n=50) – получали только антиагрегантную и антикоагулянтную профилактику.

Методы и средства профилактических мероприятий:

- антиагрегантная профилактика заключалась в назначении низких доз ацетилсалициловой кислоты (100-150 мг), антикоагулянтная профилактика (эноксапарин натрия) назначалась в профилактических дозах с учетом веса пациентки. Использование низкомолекулярного гепарина в сочетании с ацетилсалициловой кислотой рассматривалось как базовая профилактика;

- курсы мембранного плазмафереза проводились в сроках 6-8, 12-14, 22-24 недель беременности. Курс состоял из 4 сеансов с интервалом 1-2 дня, за 1 сеанс удалялось 30% общего объема циркулирующей плазмы;

- курсы лечения внутривенным иммуноглобулином проводились в аналогичные сроки беременности. Курс состоял из 3-х инфузий 100 мл 5% иммуноглобулина человека нормального с интервалом 2 дня.

Представленные методики профилактики проводились «офф-лейбел», назначались после проведения врачебной комиссии и письменного согласия пациентки. Заключение локального этического комитета от 27 декабря 2019 года из протокола №9 заседания Ученого Совета лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Кроме того, для более глубокого анализа значимости влияния АФА на гестационные и перинатальные исходы на фоне проводимой

профилактики подгруппы 1, 2, 3 дополнительно разделены: подгруппа «А» - пациентки с циркуляцией некритерияльных АФА, подгруппа «В» - пациентки с полными критериями АФС. Конечной точкой исследования, свидетельствующей об эффективности схемы профилактики определено – живорождение.

Методы исследования включали в себя клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное исследование.

Статистическая обработка результатов исследования с помощью программной системы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США) и с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). 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) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин групп сравнения был идентичен и составил $30,5 \pm 2,8$ и $30,1 \pm 2,2$ лет соответственно. Пациентки также были сопоставимы по частоте предшествующих акушерских осложнений и сопутствующей соматической патологии.

В таблице 1 представлена сравнительная оценка шансов развития осложнений гестации в зависимости от наличия или отсутствия проведения профилактики при дифференцированном рассмотрении циркуляции различных АФА.

Таблица 1

Шансы развития осложнений беременности при отсутствии или проведении профилактики акушерских осложнений, характерные для циркуляции различных АФА

Гестационные осложнения	Группа сравнения (без профилактики) (ОШ, 95 % ДИ) n=286	Основная группа (с профилактикой) (ОШ, 95 %) ДИ n=150	P
Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину			
Невынашивание беременности в I и II триместрах	2,19 (1,30-3,07)	-	0,042
Преэклампсия	3,42 (1,89-4,97)	0,83 (0,14-3,20)	0,039
Антитела к кардиолипину			
Невынашивание беременности в I и II триместрах	5,66 (2,41-6,90)	-	0,004
Аntenатальная гибель плода	2,76 (1,59-4,92)	-	0,025
Малый для гестационного возраста плод	2,10 (1,13-3,36)	1,80 (0,44-6,20)	0,34
Антитела к протромбину			
Невынашивание беременности в I и II триместрах	3,26 (2,01-4,52)	-	0,0039
Аntenатальная гибель плода	2,49 (1,34-4,65)	-	0,007
Малый для гестационного возраста плод	1,83 (1,11-3,06)	2,1 (0,46-8,70)	0,3
Задержка роста плода	1,65 (1,00-3,00)	2,2 (0,04-30,0)	0,45
Антитела к аннексину 5			
Невынашивание беременности в I и II триместрах	2,10 (1,25-3,46)	-	0,008
Малый для гестационного возраста плод	2,67 (1,49-3,86)	1,50 (0,39-5,30)	0,53
Преэклампсия	1,89 (1,15-3,07)	2,00 (0,43-7,7)	0,27
Волчаночный антикоагулянт			
Аntenатальная гибель плода	2,79 (1,62-3,98)	-	0,043
Малый для гестационного возраста плод	1,51 (1,04-2,60)	0,88 (0,38-2,1)	0,84
Преэклампсия	2,15 (1,28-3,92)	0,93 (0,33-2,80)	1,0

Согласно полученным результатам, отсутствие профилактики плацента-ассоциированных осложнений у беременных с АФС, достоверно значимо сопровождается реализацией в виде потери беременности в 1 и 2 триместрах при циркуляции всех изучаемых АФА. При этом, циркуляция антитела к β 2-гликопротеину статистически значимо (0,039) сопряжена с реализацией преэклампсии. Циркуляция антител к протромбину (0,007) и кардиолипину (0,025) достоверно ассоциируется с антенатальной гибелью плода. Проведение профилактических мероприятий не повлияло на частоту развития задержки роста плода, вне зависимости от вида АФА.

В целом, необходимо отметить, что проведение комплекса профилактических мероприятий у пациенток с критерияльным и непол-

ным АФС, реализовалось рождением живого новорожденного в 99,3% случаев, в том числе в доношенном сроке – 94,7%. Тяжелые плацента – ассоциированные осложнения определены в 3,3 % наблюдений.

Полученные результаты подтверждают необходимость проведения профилактики, в том числе использования низкомолекулярного гепарина, у пациенток с критерияльным и неполным АФС, не только, и не сколько с целью предупреждения тромботических событий, сколько для улучшения исходов беременности.

Для определения более эффективного алгоритма профилактических мероприятий, по факту родоразрешения пациенток основной группы, проведен анализ частоты гестационных и перинатальных осложнений в подгруппах (табл. 2).

Таблица 2

Частота плацента-ассоциированных осложнений у пациенток с критерияльным и неполным АФС в зависимости от алгоритма проводимых профилактических мероприятий

Осложнение беременности	Группа основная (1) n=50, курсы мембранного плазмафереза в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой			Группа основная (2) n=50, курсы внутривенного иммуноглобулина в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой			Группа основная (3) n=50, только антиагрегантная и антикоагулянтная профилактика		
	Группа 1А, %	Группа 1В, %	p	Группа 2А, %	Группа 2В, %	p	Группа 3А, %	Группа 3В, %	p
Малый для гестационного возраста плод	20,6	25	0,728	9,4	11,1	1,00	48,3	35	0,356
Задержка роста плода	3	17,6	0,108	-	-	-	17,2	15,0	1,000
Гестационная артериальная гипертензия	23,5	31,2	0,731	0	5,6	0,360	41,4	20,0	0,136
Умеренная преэклампсия	11,8	18,8	0,666	3,1	5,6	1,000	34,5	15	0,191
Тяжелая преэклампсия	0	6,2	0,320	0	5,6	0,360	6,9	5,0	1,000

Согласно полученным результатам, можно сказать, что частота гестационных осложнений в группе с критерияльным и неполным АФС была сопоставима при проведении любой рассматриваемой схемы профилактики.

При оценке эффективности схем профилактики по конечной точке исследования определено, что максимальная частота живорождения в основных группах 1 и 2 составила 100%, в основной группе 3 частота живорождения определена в 98% наблюдений. Статистических различий получено не было.

Обсуждение

Сложным вопросом в ведении беременности у женщин с циркуляцией АФА при неполном АФС является принятие решения о необходимости и начале медикаментозного лечения,

выборе препаратов и продолжительности терапии. Вместе с тем, циркуляция АФА представляет собой период, в течение которого можно предупредить развитие неблагоприятных последствий АФС [21]. Однако на сегодняшний день не разработано четких рекомендаций в отношении тактики ведения пациенток с циркуляцией АФА.

Так, если лечение пациентов с полными критериями АФС основано на длительной антикоагулянтной терапии, то в случае неполного АФА без предшествующих тромботических эпизодов и акушерских осложнений в анамнезе тактика в основном направлена на снижение дополнительных факторов риска [22]. В то же время показано, что применение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов и низких доз ацетилсалициловой кислоты у данной груп-

пы пациенток, позволяет достоверно снизить частоту репродуктивных потерь и увеличить частоту рождения живых детей с 26% (без лечения) до 72% на фоне лечения ($p < 0,0001$) [23], что сопоставимо с результатами нашего исследования (в исследуемых группах не встречалось невынашивание беременности в I и II триместрах). В исследовании с участием 39 пациенток с некритериальными АФА на фоне приема профилактических доз эноксапарина натрия и ацетилсалициловой кислоты беременность закончилась рождением живых детей в 84,6% случаев [24]. В нашем исследовании все беременности у пациенток, получавших аналогичную профилактику, закончились рождением живых детей.

По данным литературы при дополнительном использовании мембранного плазмафереза у пациенток с циркуляцией АФА отмечалась тенденция к нормализации показателей системы гемостаза, главным образом, за счет сосудисто-тромбоцитарного звена, а также улучшение показателей иммунного статуса. Благоприятное течение беременности, закончившейся рождением живого ребенка, отмечалось чуть более чем в половине случаев (51,5%) [25], что не противоречит нашим результатам. Имеются единичные работы по применению внутривенного иммуноглобулина с целью профилактики осложнений беременности при циркуляции АФА [26,27], однако все они демонстрируют высокую клиническую эффективность. Аналогичные результаты получены и в представленной работе: при комплексной профилактике с добавлением внутривенного иммуноглобулина задержка роста плода не диагностировалась.

Заключение

Установлено, что частота плацента-ассоциированных (гестационных) осложнений идентична у пациенток с АФС и циркуляцией АФА, что предполагает проведение комплекса профилактических мероприятий в обеих группах. Использование различных алгоритмов профилактики, включая применение мембранного плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина демонстрирует сопоставимую эффективность относительно клинически неблагоприятных исходов беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014; 52(1): 56-71.
2. Houghton D.E. Antiphospholipid antibodies. D.E. Houghton, S. Moll. Vasc Med. 2017; 22(6): 545-550.
3. Макаренко Е.В. Антифосфолипидный синдром. Проблемы здоровья и экологии. 2017; 4(54): 4-11.
4. 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-Hem. 2018; 24(5): 834-840.
5. Antovic A. Obstetric antiphospholipid syndrome. A. Antovic, M. Sennström, K. Bremme, E. Svenungsson. Lupus Sci Med. 2018; 5(1): e000197.
6. Branch D.W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 1: 421-425.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител. Практическая медицина. 2012; 5: 9-21.
8. Arachchillage D.R.J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. D.R.J. Arachchillage, M. Laffan. Br J Haematol. 2017; 178(2): 181-195.
9. Чельдиева Ф.А. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение. Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, А.М. Лиля. Тромбоз, гемостаз и реология. 2021; 2: 4-15.
10. Жорникова А.В. Теория антифосфолипидного синдрома. А.В. Жорникова, Г.Ц. Туманян, С.В. Тамразова, Л.И. Маркво. Синергия Наук. 2018; 20: 670-673.
11. Islam M.A. Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. M.A. Islam, S.S. Khandker, F. Alam, M.A. Kamal, S.H. Gan. Autoimmun Rev. 2018; 17(3): 226-243.
12. 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.
13. Wilson W.A, Gbaravi A.E, Koire N. Artbritis Rbeum 1999; 42: 1309-11.
14. Arachchillage D.R.J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. D.R.J. Arachchillage, M. Laffan. Br J Haematol. 2017; 178(2): 181-195.
15. McDonnell, T. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. T. McDonnell, C. Wincup, I. Buchholz, C. Pericleous, I. Giles, V. Ripoll, H. Cohen, M. Delcea, A. Rahman. Blood Rev. 2020; 39: 100610.
16. Branch D.W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. D.W. Branch. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 1: 421-425.
17. D'Ippolito S. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. S. D'Ippolito, P.L. Meroni, T. Koike, M.

Veglia, G. Scambia, N. Di Simone. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(9): 901-908.

18. Ruffatti A., Favaro M., Calligaro A. et al. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(4): 347-358.

19. Laskin C.A. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. C.A. Laskin, K.A. Spitzer, C.A. Clark, M.R. Crowther, J.S. Ginsberg, G.A. Hawker, J.C. Kingdom, J.Barrett, M. Gent. *J Rheumatol.* 2009; 36(2): 279-287.

20. Bao S.H. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. S.H. Bao, S. L. Sheng, H. Liao, Q. Zhou, S.T. Frempong, W.Y.Tu. *Am J Reprod Immunol.* 2017; 78(6): e12770.

21. Волкова М.В. Антифосфолипидные антитела: современные представления о патогенетическом действии и лабораторной диагностике. М.В. Волкова, Е.В. Кундер, И.И. Генералов, Д. Роггенбук. *Вестник ВГМУ.* 2015; 14(3): 6-15.

22. Negrini S. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. S. Negrini, F. Pappalardo, G. Murdaca, F. Indiveri, F. Puppo. *Clin Exp Med.* 2017; 17(3): 257-267.

23. Mekinian A. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies. A. Mekinian, M.-C. Bourrienne, L. Carbillon, A. Benbara, A. Noémie, S. Chollet-Martin, A. Tigaizin, F. Montestruc, O. Fain, P. Nicaise-Roland. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46(2): 232-237.

24. Корнюшина Е.А. Профилактика потери беременности у женщин с циркуляцией аутоантител, не входящих в критерии антифосфолипидного синдрома. Е.А. Корнюшина, С.В. Чепанов, С.А. Сельков, Д.Г. Дадаева, Р.А. Шахалиев, К.Н. Чудотворов, Н.Н. Немсверидзе. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018; 67(6): 24-30.

25. Танышева Г.А. Способ прегравидарной подготовки женщин с антифосфолипидным синдромом и его клинические результаты. Г.А. Танышева, М.С. Желпакова, Н.Б. Маусымбаева, Д.А. Курмангалиева, О.Г. Сидорова. *Наука и здравоохранение.* 2015; 6: 124-132.

26. Urban M.L. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. M.L. Urban, A. Bettiol, C. Serena, C. Comito, I. Turrini, S. Fruttuoso, E. Silvestri, A. Vannacci, C. Ravaldi, F. Petraglia, G. Emmi, D. Prisco, F. Mecacci. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(9): 102620.

27. Yang X. Is there a Role of Intravenous Immunoglobulin in Immunologic Recurrent

Pregnancy Loss? X. Yang, T. Meng. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 6672865.

References

1. Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). Scientific and practical rheumatology. 2014; 52(1): 56-71. (In Russ.)

2. Houghton D.E. Antiphospholipid antibodies. D.E. Houghton, S. Moll. *Vasc Med.* 2017; 22(6): 545-550.

3. Makarenko E.V. Antiphospholipid syndrome. Problems of health and ecology. 2017; 4 (54): 4-11. (In Russ.)

4. 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-Hem.* 2018; 24(5): 834-840.

5. Antovic A. Obstetric antiphospholipid syndrome. A. Antovic, M. Sennström, K. Bremme, E. Svenungsson. *Lupus Sci Med.* 2018; 5(1): e000197.

6. Branch D.W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; 1: 421-425.

7. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Pathogenetic significance of antiphospholipid antibodies. *Practical medicine.* 2012; 5: 9-21. (In Russ.)

8. Arachchillage D.R.J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. D.R.J. Arachchillage, M. Laffan. *Br J Haematol.* 2017; 178(2): 181-195.

9. Cheldieva F.A. Antiphospholipid antibodies and their clinical significance. F.A. Cheldiev, T.M. Reshetnyak, A.M. Leela. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2021; 2: 4-15. (In Russ.)

10. Zhornikova A.V. Theory of antiphospholipid syndrome. A.V. Zhornikova, G.Ts. Tumanyan, S.V. Tamrazova, L.I. Markvo. *Synergy of Sciences.* 2018; 20: 670-673. (In Russ.)

11. Islam M.A. Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. M.A. Islam, S.S. Khandker, F. Alam, M.A. Kamal, S.H. Gan. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(3): 226-243.

12. 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.

13. Wilson W.A., Gbaravi A.E., Koire N. *Artbritis Rheum.* 1999; 42: 1309-11.

14. Arachchillage D.R.J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. D.R.J. Arachchillage, M. Laffan. *Br J Haematol.* 2017; 178(2): 181-195.

15. McDonnell T. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with

function: More than just APS. T. McDonnell, C. Wincup, I. Buchholz, C. Pericleous, I. Giles, V. Ripoll, H. Cohen, M. Delcea, A. Rahman. *Blood Rev.* 2020; 39: 100610.

16. Branch D.W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; 1: 421-425.

17. D'Ippolito S. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. S. D'Ippolito, P.L. Meroni, T. Koike, M. Veglia, G. Scambia, N. Di Simone. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(9): 901-908.

18. Ruffatti A., Favaro M., Calligaro A. et al. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(4): 347-358.

19. Laskin C.A. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. C.A. Laskin, K.A. Spitzer, C.A. Clark, M.R. Crowther, J.S. Ginsberg, G.A. Hawker, J.C. Kingdom, J. Barrett, M. Gent. *J Rheumatol.* 2009; 36(2): 279-287.

20. Bao S.H. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. S.H. Bao, S. L. Sheng, H. Liao, Q. Zhou, S. T. Frempong, W.Y. Tu. *Am J Reprod Immunol.* 2017; 78(6): e12770.

21. Volkova M.V. Antiphospholipid antibodies: modern concepts of pathogenetic action and laboratory diagnostics. M.V. Volkova, E.V. Kunder, I.I. Generalov, D. Roggenbuk. *Bulletin of VSMU.* 2015; 14(3)6: 6-15. (In Russ.)

22. Negrini S. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. S. Negrini, F. Pappalardo, G. Murdaca, F. Indiveri, F. Puppo. *Clin Exp Med.* 2017; 17(3): 257-267.

23. Mekinian A. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies. A. Mekinian, M.-C. Bourrienne, L. Carbillon, A. Benbara, A. Noémie, S. Chollet-Martin, A. Tigaizin, F. Montestruc, O. Fain, P. Nicaise-Roland. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46(2): 232-237.

24. Korniyushina E.A. Prevention of pregnancy loss in women with circulating autoantibodies not included in the criteria for antiphospholipid syndrome. E.A. Korniyushina, S.V. Chepanov, S.A. Selkov, D.G. Dadaeva, R.A. Shakhaliyev, K.N. Chudotvorov, N.N. Nemstsveridze. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018; 67(6): 24-30. (In Russ.)

25. Tanysheva G.A. The method of pregravid preparation of women with antiphospholipid syndrome and its clinical results. G.A. Tanysheva, M.S. Zhelapakova, N.B. Mausymbaeva, D.A. Kurmangalieva, O.G. Sidorova. *Science and health care.* 2015; 6: 124-132. (In Russ.)

26. Urban M.L. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. M.L. Urban, A. Bettiol, C. Serena, C. Comito, I. Turrini, S. Fruttuoso, E. Silvestri, A. Vannacci, C. Ravalidi, F. Petraglia, G. Emmi, D. Prisco, F. Mecacci. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(9): 102620.

27. Yang X. Is there a Role of Intravenous Immunoglobulin in Immunologic Recurrent Pregnancy Loss? X. Yang, T. Meng. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 6672865.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Багдасарова 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; врач акушер-гинеколог II акушерского отделения патологии беременных СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», г. Санкт-Петербург.

E-mail: yuliadolgova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7516-530X>.

Информация об авторах

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», г. Санкт-Петербург.

E-mail: zainulina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5000>.

Scopus Author ID: 37076359000.

Researcher ID: B-5746-2018.

Поступила в редакцию 22.07.2022

Принята к публикации 15.08.2022

Для цитирования: Багдасарова Ю.С., Зайнулина М.С. Частота плацента-ассоциированных осложнений при различных алгоритмах профилактики в случае циркуляции антифосфолипидных антител и при антифосфолипидном синдроме. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 5-12.

Citation: Bagdasarova Y.S., Zainulina M.S. Frequency of placenta-associated complications in various prevention algorithms in the case of antiphospholipid antibodies circulation and in antiphospholipid syndrome. *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27): 5-12. (In Russ.)