

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-41-50>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И TORCH-ИНФЕКЦИЕЙ

КРАВЧЕНКО Е.Н.^{1*}, ГОНЧАРОВА А.А.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

²БУЗ Омской области «Городской клинический перинатальный центр», г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Изучить особенности течения гестации у женщин с антифосфолипидным синдромом (АФС) и TORCH-инфекцией в зависимости от проведенной терапии на прегравидарном этапе.

Материалы и методы. Проведенное исследование включало анализ 137 карт пациенток, имеющих самопроизвольные выкидыши в прошлом. Женщины были разделены на две группы: пациентки основной группы получали прегравидарную подготовку с включением плазмафереза в комплексном лечении, группа сравнения воздействию плазмафереза не подвергалась, в дальнейшем произведено ранжирование на две подгруппы в зависимости от наличия TORCH-инфекции.

Результаты. Особенности течения гестации у женщин с АФС и наличием TORCH-инфекции в зависимости от проводимой прегравидарной подготовки характеризовались следующим: угрожающий самопроизвольный выкидыш в первом триместре наблюдался в 10 раз чаще, чем в контрольной группе. Без включения эфферентной терапии в схему лечения у пациенток с TORCH-инфекцией на фоне АФС отмечен рост угрожающего самопроизвольного выкидыша до 73%, то есть более чем в два раза больше, чем у пациенток, которые получали комплексное лечение

с включением плазмафереза. Плацентарная недостаточность отмечена в 3 раза чаще против группы контроля и в 2 раза чаще против основной группы. В третьем триместре рост возникновения угрозы преждевременных родов наблюдался во всех подгруппах за исключением I₂, которая не отличалась от контроля и была почти в 3 раза меньше, чем в подгруппе сравнения. Гипоксия плода в группе женщин с TORCH-инфекцией и АФС без проведения эфферентных методов терапии развивалась в 3 раза чаще, чем в контрольной группе, и в 2 раза, чем в основной.

Заключение. Прегравидарная подготовка при невынашивании беременности у женщин с АФС, развившемся на фоне TORCH-инфекции, с включением плазмафереза значительно снижает развитие осложнений беременности.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, невынашивание, плазмаферез, TORCH-инфекции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Кравченко Е.Н., Гончарова А.А. Особенности течения гестации у пациенток с антифосфолипидным синдромом и TORCH-инфекцией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 41-50. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-41-50>

*Корреспонденцию адресовать:

Кравченко Елена Николаевна, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: kravchenko.en@mail.ru
© Кравченко Е.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

GESTATION IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF ANTI-PHOSPHOLIPID AND TORCH SYNDROMES

ELENA N. KRAVCHENKO^{1**}, ANASTASIA A. GONCHAROVA²¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation² City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study the features of gestation in women with a combination of antiphospholipid and TORCH syndromes in relation to preconception care.

Materials and Methods. We analyzed 137 medical records of women with a past medical history of pregnancy loss and antiphospholipid syndrome (APS), focusing on the presence or absence of plasmapheresis in the preconception period, and further ranking the patients into 2 subgroups (with and without TORCH syndrome). As a control group, we included 28 pregnant women without both syndromes.

Results. Gestation in women with combined APS and TORCH syndromes was accompanied by a 10-fold higher risk of threatened abortion in the first trimester and 3-fold higher risk of placental insufficiency as compared to those without both syndromes. Notably, the combination of the syndromes doubled the risk of placental insufficiency

in comparison with APS alone. The lack of plasmapheresis in patients with APS and TORCH syndrome was associated with > 2-fold higher risk of threatened abortion. Further, in patients with APS and TORCH syndrome, lack of plasmapheresis increased the likelihood of developing fetal hypoxia by a factor of 2 and 3 in comparison with those diagnosed with APS alone or control patients.

Conclusions. TORCH syndrome is a major risk factor of adverse outcome in pregnant women with APS. Inclusion of plasmapheresis into the preconception care in women with APS and TORCH syndrome significantly reduced the development of pregnancy complications.

Keywords: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, miscarriage, plasmapheresis, TORCH infections.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Elena N. Kravchenko, Anastasia A. Goncharova. Gestation in patients with a combination of antiphospholipid and TORCH syndromes. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2021;6(2): 41-50. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-41-50>

****Corresponding author:**Dr. Elena N. Kravchenko. 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russian Federation, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

© Dr. Elena N. Kravchenko et al.

Введение

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) – это гетерогенная группа аутоантител, мишенями которых являются фосфолипиды, фосфолипидсвязывающие протеины плазмы и комплексы с фосфолипидами, факторы свертывания крови и компоненты комплемента [1]. Антитела к Р2-гликопротеину Л (Р2-ГПЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА), циркуляцию которых связывают с тромбозом и акушерскими осложнениями, в том числе с ранним самопроизвольным выкидышем, относятся к критериям постановки диагноза антифосфолипидно-

го синдрома (АФС) [2]. При этом выделяют отдельные формы АФС – акушерский и сосудистый [3]. Дополнительными патогенетическими механизмами акушерской формы АФС считают плацентит, активацию системы комплемента и прямое воздействие антифосфолипидов на развитие и функциональные возможности плаценты [4]. В настоящее время для диагностики, прогноза, контроля за лечением сосудистого и акушерского АФС играет роль определение уровня аФЛ [1,3,4,5].

В патогенезе формирования тромбозов и привычной потери гестации значительную

роль играют нарушение сборки или повреждение защитного аннексинового щита под воздействием антифосфолипидов, направленных против фосфолипидсвязывающих протеинов, и аннексин А5 (Ан А5) [4]. При сочетании ВА с антителами к кардиолипину (КЛ) и Р2-гликопротеиду I (Р2-ГП I) и ВА выявлен значительный риск привычной потери беременности и сосудистого тромбоза [5]. Некоторыми исследователями доказано сочетание иммуноглобулинов М к фосфатидилэтаноламину (ФЭ) и иммуноглобулинов G к аннексину 5 с привычным невынашиванием беременности [5].

Существуют данные, что фосфатидилсерин/протромбин (ФС/ПТ), а не антитела к протромбину (ПТ) чаще наблюдались при привычном невынашивании. Выявление антител к ФС/ПТ дает возможность определять АФС в наблюдениях, которые невозможно диагностировать АФС рутинными методами [5]. Специфичность антифосфолипидов, их изотипы, титры, авидность и подклассы иммуноглобулинов G определяют степень риска формирования отдельных форм АФС: сосудистых и акушерских [6,7]. Связь антител к аннексину 5 с ранним привычным невынашиванием беременности выявлена результатами исследования Чепанова С.В. и соавт. [8] и коррелирует с результатами исследований других авторов [9], показавших большое значение этих антител при акушерской форме АФС.

В то же время инфекции остаются ведущим фактором, способствующим перинатальным потерям. Клинические симптомы TORCH-инфекций слабо выражены, что приводит к значительным затруднениям в диагностике и терапевтической тактике [10–12]. При этом последствия для эмбриона, плода и новорожденного могут быть самыми разнообразными: инфекция может протекать как бессимптомно, так и проявляться разнообразными клиническими формами вплоть до сепсиса и гибели плода. Поэтому обследование на наличие возбудителей инфекций у женщин с привычной потерей беременности в анамнезе является важным элементом дородового наблюдения [13]. Обследование беременных на TORCH-комплекс является актуальным потому, что сами инфекции могут приводить не только к перинатальным потерям, но и к формированию у плода врожденной патологии, приводящей к функциональным нарушениям органов и систем, в дальнейшем способствующих развитию инва-

лидности. Первичное инфицирование эмбриона приводит к развитию фетопатий и самопроизвольному выкидышу [14].

Одной из основных экзогенных причин образования антител при АФС является возбудитель инфекции. Основной эндогенной причиной образования антител является нарушенный эндотелиальный гемостаз. Исследователями изучена роль возбудителей в возникновении антифосфолипидных антител [15–17]. Существуют разные теории, объясняющие роль АФА в формировании клинических симптомов АФС. В то же время происхождение самих антител недостаточно изучено. Большое значение уделяется механизмам образования антител на фоне имеющейся инфекции и их роли в формировании АФС и дальнейшего его течения. Взаимосвязь инфекций с образованием антифосфолипидных антител была доказана некоторыми эпидемиологическими и экспериментальными работами [18]. В некоторых наблюдениях было обнаружено несколько возбудителей инфекции. В литературе чаще всего описываются вирусные инфекции как триггер образования АФА [19]. Одним из наиболее известных фактов связи вирусной инфекции с антифосфолипидными антителами является тот, что тромбоэмболические осложнения развиваются у больных, перенесших инфекцию. В то же время установлена взаимосвязь между антифосфолипидными антителами и антителами к β 2-гликопротеиду I (β 2-GpI), АФС и возбудителями инфекции. В структуре инфекционных болезней, связанных с наличием АТ к β 2-GpI, наблюдаются возбудители TORCH-инфекций: некоторые вирусы (парвовирус В19, цитомегаловирус, ВИЧ, вирус ветряной оспы и Эпштейна–Барр, гепатиты В и С, аденовирусы и другие), бактерии (стафилококк золотистый, микоплазмы и другие) и паразиты (боррелла и другие) [16].

И хотя факт формирования тромбозов по причине АФА является полностью не установленным, возникновение подобных совпадений приводит к вопросу: существуют ли патогенетические моменты взаимосвязи и взаимовлияния вирусов с АФА и каково их влияние на особенности течения беременности.

Цель исследования

Изучить особенности течения гестации у пациенток с антифосфолипидным синдромом и TORCH-инфекцией в зависимости от проведенной терапии на прегравидарном этапе.

Материалы и методы

В проспективное исследование было включено 137 женщин с потерей гестации в анамнезе и подтвержденным АФС. Пациентки разделены на 2 группы в зависимости от вида применяемого лечения (в частности от того, была ли включена процедура плазмафереза в комплекс лечения привычного невынашивания беременности до наступления беременности при проведении прегравидарной подготовки). В I группу (основная группа) были включены беременные (73 женщины), которым при проведении прегравидарной подготовки в комплекс лечения включали плазмаферез, в группу II (группа сравнения, составляющая 64 пациентки) вошли женщины, которым методы эфферентной терапии не проводились. Плазмаферез проводили только пациенткам, включенным в основную группу, соблюдая национальные рекомендации по применению данной процедуры при подготовке к беременности с целью удаления из крови (снижения концентрации) аутоантител, а также показания и противопоказания к эфферентной терапии. Плазмаферез осуществляли по прерывистой методике на фоне обязательной стандартизированной премедикации, включавшей в себя антигистаминные и гормональные препараты. Все женщины получали традиционную предперфузионную подготовку, которая была направлена на полное выведение (существенное снижение концентрации) аутоантител, обуславливающих и свидетельствующих о развитии антифосфолипидного синдрома. Сосудистый доступ осуществляли путем пункционного канюлирования локтевой вены или, реже, через подключичный катетер. Среднее количество извлекаемой в течение одной процедуры плазмы составляло $976,5 \pm 112,3$ мл. В связи с этим предперфузионную подготовку всем женщинам проводили в формате инфузионной терапии в режиме умеренной гемодилюции с коррекцией электролитного и белкового баланса. Операция завершалась постепенным (в течение 30-40 минут) восполнением плазменного дефицита с помощью свежемороженой донорской плазмы не менее 80% объема эксфузированной плазмы, белковыми кровезаменителями, кристаллоидами.

Кровь эксфузировали в стерильные пластиковые контейнеры с антикоагулянтом типа «Гемакон» и подвергали центрифугированию на центрифуге ОС-6М в течение 20 мин при скорости 1500 оборотов в минуту. После цен-

трифугирования плазму удаляли, а эритроцитарную массу разводили изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1:1,5 при температуре 37° С. Подобное экстракорпоральное «отмывание» эритроцитов проводили трехкратно последовательно друг за другом без временных интервалов. Последняя порция разведенной изотоническим раствором эритроцитарной массы после трехкратного отмывания подвергалась дозированному воздействию лучей гелий-неонового лазера длиной волны 632 нм с помощью аппарата АЛОК-1. Для этого в сегмент системы ПК-11-05, по которой переливали эритроцитарную массу, с помощью моноволоконного световода подавали луч гелий-неонового лазера. При мощности излучения на дистальном конце световода 10 мВт, скорости инфузии 0,2-0,4 мл/с и времени облучения 18-22 мин суммарная доза облучения составляла $(3-3,5) \times 0,1$ Дж/мл. Плазма эксфузировалась в объеме 35-40% от объем циркулирующей плазмы. Плазмозамещение проводилось коллоидными растворами, белковыми препаратами, свежемороженой донорской плазмой в объеме не менее 100% от эксфузии.

Стандартная терапия, в том числе профилактика венозных тромбозомболических осложнений, проводилась беременным исследуемых групп в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями. Все женщины, включенные в исследование, подписали информированное согласие. В дальнейшем каждая группа была разделена еще на две подгруппы: в подгруппах 1 каждой из групп по результатам обследования признаков активации TORCH-инфекции не наблюдалось, в подгруппах 2 была обнаружена активность той или иной инфекции. В подгруппах I₂ и II₂ при выявлении активизации инфекции на прегравидарном этапе назначали терапию, направленную на ее деактивацию (в соответствии с верифицированной инфекцией и имеющимися клиническими рекомендациями). После исчезновения симптомов активности инфекции планировали наступление беременности. Женщинам группы I назначался плазмаферез. Исследуемые группы и подгруппы беременных были сопоставимы по наличию прерываний беременности в анамнезе, соматическому и гинекологическому анамнезу. По лабораторным критериям диагностики АФС исследуемые группы и подгруппы были также сопоставимы. В контрольную группу III были включены 28 беременных здоровых жен-

щин с физиологически протекавшей гестацией и не имеющих самопроизвольных выкидышей в анамнезе.

Средний возраст пациенток был $26,1 \pm 2,7$ лет. Больших различий в возрасте между больными исследуемых групп выявлено не было ($p > 0,05$). Для верификации инфекции, оценки течения инфекционного процесса и эффективности проводимой терапии, подтверждении клинического и лабораторного излечения применяли диагностику антител (IgG и IgM), индекса авидности, присутствие антигенов возбудителей инфекции, уровень их титра). Использовали автоматические анализаторы Architect 2000 и Immulite 2000. Основные показатели гемостаза определяли с помощью импедансного агрегометра Multiplate, автоматического коагулометра ACL-700. Все, включенные в исследование пациентки, сдавали анализы на наиболее часто встречающиеся полиморфизмы генов гемостаза (мутации V; ген протромбина и др.). Женщины с лабораторным подтверждением вышеуказанных мутаций не были включены в исследование. Диагноз АФС подтверждался выявлением аутоантител: ВА, антител к фосфолипидам (антитела IgG, IgM, IgA к кардиолипину, фосфатидилсерину, гликопротеину, аннексину, протромбину), к β -субъединице ХГЧ с определением антител. Плазмаферез проводили с учетом показаний и противопоказаний по методике, описанной в национальном руководстве.

Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовались метод построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. При сравнении качественных признаков применяли χ^2 . Критический уровень значимости

статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

Результаты

По результатам, представленным в **таблице 1**, рвота беременных была более чем в 2 раза чаще у пациенток с АФС вне зависимости от применяемой схемы лечения, есть или отсутствует TORCH-инфекция. Угрожающий самопроизвольный выкидыш в исследуемых группах в первом триместре наблюдался почти в 10 раз чаще, чем в группе контроля. Без включения эфферентной терапии в схему лечения у больных с TORCH-инфекцией на фоне АФС наблюдалось увеличение частоты угрожающего самопроизвольного выкидыша до 73%, что было более чем в два раза больше, чем у пациенток, которые получали комплексное лечение с включением плазмафереза.

Во втором триместре у пациенток всех групп наблюдалось увеличение частоты встречаемости преэклампсии практически в два раза при сравнении с контролем, что не имело достоверных отличий и не зависело от присутствия TORCH-инфекции и включения плазмафереза в программу подготовки к беременности на прегравидарном этапе. По частоте возникновения угрожающего прерывания беременности получили иной результат: в основной группе наблюдался рост частоты этого осложнения в два раза по отношению к контролю, в то время как отсутствие проводимых эфферентных методов терапии в группе сравнения привело к пятикратному увеличению угрожающего прерывания беременности в сравнении с контролем и двукратному против подгруппы I₁ (где использовался плазмаферез). Наличие TORCH-инфекции лишь усугубило динамику: в подгруппе II₂, где у пациенток с инфекцией не использовали эфферентные методы лечения, угрожающее прерывание беременности диагностировалось в 6 раз чаще против группы контроля и в 3 раза чаще против основной группы. Если в основной группе увеличение диагностирования этого осложнения носило лишь характер тенденции, то в группе сравнения, невзирая на наличие или отсутствие инфекции, плацентарная недостаточность, проявляющаяся гипоксией плода и задержкой его роста, выявлялась в 3 раза чаще, чем в группе контроля, и в 2 раза чаще, чем в основной исследовательской группе.

Таблица 1.

Особенности течения беременности у женщин при сочетании АФС с инфекцией в зависимости от проводимого лечения.

Table 1.

Pregnancy course in women with APS alone or APS combined with TORCH syndrome, with and without plasmapheresis in preconception period

Подгруппа / Параметры Group and parameters		I ₁ (n=36)	I ₂ (n=37)	II ₁ (n=34)	II ₂ (n=30)	III (n=28)
I три- местр First trimester	Рвота беременных, % Vomiting of pregnancy, %	55,6*	51,4*	52,9*	43,3*	24,0
	Угроза самопроизвольного выкидыша, % Threatened abortion, %	41,7*	27,0 [^]	38,2*	73,5*	3,6
II три- местр Second trimester	Угроза самопроизвольного выкидыша, % Threatened abortion, %	27,8 [^]	16,2 [^]	52,9*	66,7*	10,7
	Преэклампсия, % Pre-eclampsia, %	27,8	21,6	17,6	20,0	14,3
	Плацентарная недостаточность, % Placental insufficiency, %	16,7 [^]	18,9 [^]	32,4*	33,3*	10,7
III три- местр Third trimester	Угрожающие преждевременные роды, % Threatened preterm labor, %	44,4*	29,7 [^]	55,9*	86,7*	21,4
	Преэклампсия, % Pre-eclampsia, %	22,2	21,6	23,5	26,7*	10,7
	Плацентарная недостаточность, % Placental insufficiency, %	19,4*	21,6*	14,7*	23,3*	7,1
	Гипоксия плода, % Fetal hypoxia, %	8,3	10,8 [^]	13,3	23,5*	7,1
	Нарушение гемодинамики плода по типу IA, % Hemodynamic alterations (IA), %	11,1 [^]	10,8 [^]	20,6*	38,2*	3,6

Примечания: [^] – $p < 0,05$ между идентичными показателями подгруппы сравнения; * – $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

[^] $p < 0.05$ as compared with patients with APS alone
* $p < 0.05$ as compared with the control group

В третьем триместре увеличение угрожающих преждевременных родов наблюдалось во всех подгруппах за исключением I₂, которая не отличалась от группы контроля, и угрожающие преждевременные роды наблюдались в 2,9 раза реже, чем в подгруппе сравнения. Вероятность развития преэклампсии статистически достоверно увеличивалась только при сочетании АФС, инфекции и отсутствии включения эфферентных методов в схему лечения (подгруппа II₂), в остальных подгруппах увеличение встречаемости преэклампсии носило лишь характер тенденции. Плацентарная недостаточность диагностировалась в 2–3 раза чаще контрольных значений вне зависимости от наличия инфекции, а также дополнительных эфферентных методов лечения, что было определено в отсутствии статистически значимых различий между подгруппами. Гипоксия плода у женщин с АФС, без подтвержденной TORCH-инфекции, не зависела от применяемого лечения (с наличием или отсутствием плазмафереза) и обнаруживалась с такой же частотой, как и в группе контроля. Присутствие TORCH-инфекции у женщин с АФС и лечением с включением плазмафереза способствовало увеличению вероятности развития гипоксического страдания пло-

да более чем на 50%, отсутствие методов эфферентной терапии показало трехкратный рост развития гипоксического состояния плода по отношению к группе контроля и двукратному – по отношению к основной подгруппе. Нарушение гемодинамики плода по типу IA развивалось достоверно выше группы контроля у всех беременных с АФС. При этом если в основной группе вероятность развития данной патологии возрастала по отношению к контролю в 3 раза, то в группе сравнения частота развития нарушения гемодинамики была в 6–10 раз выше. Важно отметить, что отличий между подгруппами в основной группе не наблюдалось, в то время как в группе сравнения нарушение гемодинамики плода по типу IA наблюдалось в 2 раза чаще, чем у пациенток этой же подгруппы, но без инфекционных заболеваний.

Использование эфферентных методов на прегравидарном этапе у больных с АФС, привычной потерей гестации в сочетании с TORCH-инфекцией оказалось намного эффективнее по результатам и данным, представленным в таблице 2, в сравнении с группой женщин, получавших эфферентное лечение у TORCH-неинфицированных обследованных и у женщин, не получавших плазмаферез.

Подгруппа / Параметры Group and parameters		I ₁ (n=36)	I ₂ (n=37)	II ₁ (n=34)	II ₂ (n=30)	III (n=28)
Триместр I First trimester	Тромбоциты крови, ×10 ⁹ л ⁻¹ Platelets, ×10 ⁹ / L	220 ± 10	215 ± 9	212 ± 13	205 ± 10	213 ± 7
	Сумма активных форм тромбоцитов, % Activated platelets, %	18,4 ± 0,6 [^]	20,3 ± 0,7	27,0 ± 1,1*	29,2 ± 1,0*	12,0 ± 0,3
	Агрегация тромбоцитов с ристомидином, % Ristocetin-induced platelet aggregation, %	102,7 ± 6,1 [^]	94,3 ± 4,2 [^]	121,6 ± 8,2*	139,6 ± 9,0*	91,4 ± 3,5
	АЧТВ, сек Partial thromboplastin time, sec	40,2 ± 1,6 [^]	43,4 ± 2,0 [^]	55,6 ± 1,1*	52,3 ± 2,2*	33,0 ± 2,5
	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,8 ± 0,1	4,0 ± 0,3	3,2 ± 0,4	4,4 ± 0,6	3,6 ± 0,26
	Фибринолитическая активность крови, % Blood fibrinolytic activity, %	6,2 ± 0,3	5,7 ± 0,1 [^]	5,8 ± 0,3	4,2 ± 0,2*	6,5 ± 0,5
Триместр II Second trimester	Тромбоциты крови, ×10 ⁹ л ⁻¹ Platelets, ×10 ⁹ / L	241 ± 8	237 ± 10 [^]	208 ± 12	171 ± 9*	295 ± 16
	Сумма активных форм тромбоцитов, % Activated platelets, %	22,1 ± 1,1 ^{^*}	20,3 ± 1,0 ^{^*}	32,1 ± 1,2*	37,7 ± 1,7*	13,1 ± 0,6
	Агрегация тромбоцитов с ристомидином, % Ristocetin-induced platelet aggregation, %	115,6 ± 2,3 [^]	120,1 ± 9,5 ^{^*}	131,2 ± 5,3*	149,6 ± 5,8*	98,5 ± 3,2
	АЧТВ, сек Partial thromboplastin time, sec	42,3 ± 2,2 [^]	44,8 ± 3,0 [^]	54,2 ± 3,3*	62,3 ± 1,8*	37,5 ± 1,6
	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,3 ± 0,2	3,7 ± 0,2 [^]	3,6 ± 0,5	5,1 ± 0,9*	3,9 ± 0,3
	Фибринолитическая активность крови, % Blood fibrinolytic activity, %	6,0 ± 0,5 [^]	5,5 ± 0,5 [^]	4,2 ± 0,3	3,6 ± 0,3*	6,5 ± 0,5
Триместр III Third trimester	Тромбоциты крови, ×10 ⁹ л ⁻¹ Platelets, ×10 ⁹ / L	271 ± 10	233 ± 12 [^]	239 ± 10	180 ± 15*	262 ± 12
	Сумма активных форм тромбоцитов, % Activated platelets, %	17,8 ± 1,6 [^]	18,3 ± 1,9 ^{^*}	33,4 ± 2,0*	41,3 ± 1,2*	14,2 ± 0,5
	АЧТВ, сек Partial thromboplastin time, sec	42,2 ± 3,3	47,4 ± 2,8	43,2 ± 3,1	46,3 ± 3,4	45,1 ± 1,6
	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	4,3 ± 0,2	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,9	5,4 ± 1,3*	4,1 ± 0,3

Таблица 2.

Параметры системы гемостаза у женщин с АФС в зависимости от проводимого прегравидарного лечения и присутствия TORCH-инфекции (M±σ).

Table 2.

Hemostasis parameters in women with APS alone or APS combined with TORCH syndrome, with and without plasmapheresis in preconception period (mean and standard deviation of the mean).

Примечания: [^] – p<0,05 между идентичными показателями подгруппы сравнения; * – p<0,05 по отношению к группе контроля

[^] p < 0.05 as compared with patients with APS alone

*p < 0.05 as compared with the control group

Одной из основных причин развития таких осложнений гестации, как плацентарная недостаточность и угрожающий самопроизвольный выкидыш, является патологическое изменение показателей системы гемостаза, которое в процессе физиологического роста беременности в соответствии с триместрами отражено в **таблице 2**. В процессе динамического наблюдения за беременными с АФС выявлено повышение тромботической активности крови наряду со снижением способности противосвертывающей системы крови. Наихудшие параметры определены при диагностировании TORCH-инфекций наряду с отсутствием использования эфферентных методов терапии на прегравидарном этапе.

Фибринолитическая активность уменьшалась почти в 2 раза от нормы лишь у больных с АФС в сочетании с TORCH-инфекцией и без применения плазмафереза, в то же время использование плазмафереза в основной группе предотвращало возникновение данных изменений. В этой же подгруппе (II₂) – если к первому триместру возникало устойчивое снижение числа тромбоцитов, носящее лишь характер тенденции, то во втором и третьем триместрах данное уменьшение становилось уже статистически достоверным как к группе контроля, так и к основной подгруппе (I₁). Агрегации тромбоцитов с ристомидином, а также общее количество активных форм тромбоцитов, которые в основном существенно увеличивались у пациенток группы сравнения, особенно на фоне имеющихся инфекций, говорили о наличии тромбофилии у обследуемых.

Обсуждение

Особенности течения гестации у женщин с АФС в зависимости от примененной прегравидарной подготовки и наличия TORCH-инфекции отличались. Угрожающий самопроизвольный выкидыш в исследуемых группах в первом триместре наблюдался в 10 раз выше против группы контроля. У пациенток с имеющейся инфекцией в сочетании с АФС без плазмафереза было увеличение угрожающего самопроизвольного выкидыша до 73%, что более чем в два раза больше, чем у пациенток, в схему терапии которых включались эфферентные методы.

Во втором триместре в основной группе увеличение встречаемости угрожающего прерыва-

ния гестации в 2 раза по отношению к контролю имело только характер тенденции, в то же время невыполнение эфферентных методик в группе сравнения привело к увеличению данного осложнения в 5 раз по отношению к контролю и двукратному в сравнении с подгруппой, где использовался плазмаферез. Присутствие инфекций ухудшило наметившуюся динамику, так как в подгруппе пациенток с инфекцией не использовали плазмаферез, угрожающее прерывание гестации развивалось в 6 раз чаще против контрольной группы и в 3 раза чаще против основной группы, плацентарная недостаточность диагностировалась в 3 раза чаще против группы контроля и в 2 раза чаще против основной группы.

В третьем триместре увеличение угрожающих преждевременных родов выявлялось во всех подгруппах за исключением I₂, не отличающейся по показателям от контрольной группы, и было почти в 3 раза меньше, чем в подгруппе сравнения. Гипоксия плода у больных с АФС без сочетания с TORCH комплексом, вне зависимости от примененного вида лечения, развивалась так же часто в группе, как и в группе контроля. У женщин с АФС и диагностированной инфекцией, в комплексной терапии которых были применены эфферентные методы терапии, существовала вероятность формирования плацентарной недостаточности более чем 50% по сравнению с группой контроля. Отсутствие включения плазмафереза в проводимую терапию приводило к росту гипоксии плода в 3 раза по отношению к контролю и в 2 раза по отношению к основной подгруппе.

Заключение

В ходе исследования проведено изучение взаимного влияния АФС, TORCH-инфекции, свертывающей системы крови, количества репродуктивных потерь, а также применение эфферентных методов в комплексной терапии на вероятность профилактики формирования неблагоприятных осложнений беременности и неблагоприятные исходы. Доказано взаимное усиливающее влияние АФС класса IgG, TORCH-инфекции и количества предшествующих перинатальных потерь на возможность возникновения осложнений гестации. Плазмаферез, включенный в комплексную терапию на прегравидарном этапе, показал хорошую эффективность в профилактике привычного невынашивания беременности.

Литература :

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Егорова Е.С., Баймурадова С.М., Машкова Т.Я. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):39-60.
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S43-S47. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30066-X)
3. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):901-908. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.004>
4. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Патологические механизмы развития акушерского антифосфолипидного синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2018;1:5-12. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.5-12>
5. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Антифосфолипидные антитела как диагностические маркеры акушерского антифосфолипидного синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:5-12. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.5-12>
6. Fialová L, Petráčková M, Kuchař O. Comparison of different enzyme-linked immunosorbent assay methods for avidity determination of antiphospholipid antibodies. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(6):e22121. <https://doi.org/10.1002/jcla.22121>
7. McDonnell T, Artim-Esen B, Wincup C, Ripoll VM, Isenberg D, Giles IP, Rahman A, Pericleous C. Antiphospholipid Antibodies to Domain I of Beta-2-Glycoprotein I Show Different Subclass Predominance in Comparison to Antibodies to Whole Beta-2-glycoprotein I. *Front Immunol*. 2018;9:2244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02244>
8. Чепанов С.В., Шляхтенко Т.Н., Зайнулина М.С., Миравшвили М.И., Соколов Д.И., Сельков С.А. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;7:29-32.
9. Bećarević M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):552-557. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1389-5>
10. Адамьян Л.В., Кузьмин В.Н., Арсланян К.Н., Казначеева Т.В., Харченко Э.И. Современные подходы к диагностике и лечению внутриутробных инфекций. *Проблемы репродукции*. 2015;5(21):115-119.
11. 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;5(21):53-58. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190668>
12. Кузьмин В.Н., Адамьян Л.В. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;3(20):32-36.
13. Науменко Н.С., Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Белова А.В. Структура инфекционного скрининга беременных: российский и общепринятая практика. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2018;1(5):26-30. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-26-30>
14. Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнение. Обучение*. 2017;4(18):70-87.
15. Кравченко Е.Н., Гончарова А.А., Кропмаер К.П. Особенности течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом в зависимости от проводимой терапии и наличия TORCH-инфекции. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):83-89. <https://doi.org/10.17116/repro20202601183>
16. Мартиросян А.А., Манукян Г.П. Теории происхождения антифосфолипидных антител: роль инфекционных патогенных агентов. *Успехи современной биологии*. 2018;138(2):148-160. <https://doi.org/10.7868/S0042132418020047>
17. Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya A. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. Clinical report. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(12):2091-2094. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1422715>
18. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(1):2-6. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.045443>
19. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*. 2016;25(14):1520-1531. <https://doi.org/10.1177/0961203316640912>

References:

1. Bitsadze VO, Khizroeva DKh, Makatsariya NA, Egorova ES, Baymuradova SM, Mashkova TYa. Antiphospholipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic issues obstetric practice. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya (Obstetrics, Gynecology, and Reproduction)*. 2014;8(2):39-60. (In Russ.).
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S43-S47. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30066-X)
3. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):901-908. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.004>
4. Menzhinskaya IV, Van'ko LV. Pathophysiological mechanisms of obstetric antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;1:5-12. (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.5-12>
5. Menzhinskaya IV, Vanko LV. Antiphospholipid antibodies as diagnostic markers for obstetric antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 2019;2:5-12. (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.5-12>
6. Fialová L, Petráčková M, Kuchař O. Comparison of different enzyme-linked immunosorbent assay methods for avidity determination of antiphospholipid antibodies. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(6):e22121. <https://doi.org/10.1002/jcla.22121>
7. McDonnell T, Artim-Esen B, Wincup C, Ripoll VM, Isenberg D, Giles IP, Rahman A, Pericleous C. Antiphospholipid Antibodies to Domain I of Beta-2-Glycoprotein I Show Different Subclass Predominance in Comparison to Antibodies to Whole Beta-2-glycoprotein I. *Front Immunol*. 2018;9:2244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02244>
8. Chepanov SV, Shlyakhtenko TN, Zainulina MS, Mirashvili MI, Sokolov DI, Selkov SA. Anti-annexin v antibodies in women with recurrent miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;7:29-32. (In Russ.).
9. Bećarević M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):552-557. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1389-5>
10. Adamyan LV, Kuz'min VN, Arslanyan KN, Kaznacheeva TV, Kharchenko EI. Current approaches to diagnosis and treatment of intrauterine infections. *Russian journal of human reproduction*. 2015;21(5):115-119. (In Russ.).
11. Kravchenko EN, Goncharova AA. Correlation between indicators of hemostasis system activity and antiphospholipid antibodies levels in women with miscarriage. *Gynecology*. 2019;5(21):53-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190668>
12. Kuzmin VN, Adamyan LV. The problem of intrauterine infection in modern obstetrics. *Infectious diseases: news, views, education*. 2017;3(20):32-36. (In Russ.).
13. Naumenko NS, Nikonov AP, Ascaturova OR, Belova AV. Structure of infectious screening of pregnant: russian and overall practice. *VF Snegirev archives of obstetrics and gynecology*. 2018;1(5):26-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-26-30>
14. Tetruashvili NK. Recurrent abortion. *Obstetrics and gynecology. news. views. Education*. 2017;4(18):70-87. (In Russ.).
15. Kravchenko EN, Goncharova AA, Kroppmaer KP. Features of the course of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome, depending on the therapy and the presence of torch infection. *Russian journal of human reproduction*. 2020;26(1):83-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202601183>

16. Martirosyan AA, Manukyan GP. Theories of antiphospholipid antibody origin: the role of infectious pathogenic agents. Theories of the origin of antiphospholipid antibodies: the role of infectious pathogenic agents. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2018;138(2):148-160. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0042132418020047>
17. Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya A. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. Clinical report. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(12):2091-2094. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1422715>
18. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(1):2-6. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.045443>
19. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*. 2016;25(14):1520-1531. <https://doi.org/10.1177/0961203316640912>

Сведения об авторах

Кравченко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: замысел исследования, написание статьи, формулирование выводов.

ORCID: 0000-0001-9481-8812

Гончарова Анастасия Александровна, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе БУЗ Омской области «Городской клинический перинатальный центр» (644007, Россия, г. Омск, ул. Герцена, д. 69).

Вклад в статью: сбор материала, статистическая обработка.

ORCID: 0000-0003-3919-8977

Статья поступила: 16.04.2021г.

Принята в печать: 29.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Elena N. Kravchenko, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology #1, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9481-8812

Dr. Anastasia A. Goncharova, MD, Deputy Chief Physician, City Clinical Perinatal Center (69, Herzen Street, Omsk, 644007, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-3919-8977

Received: 16.04.2021

Accepted: 29.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.