

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОТОКОЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Орлова Е.С.¹, Чепанов С.В.¹, Зайнулина М.С.^{2,3}, Сельков С.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Цель работы — обосновать эффективность терапии антифосфолипидного синдрома (АФС) у беременных с использованием плазмафереза и иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Обследованы 92 женщины с диагностированным АФС и 47 женщин без АФС с физиологически протекающей беременностью. АФС был установлен в соответствии с Сиднейскими диагностическими критериями (2006). Пациентки с АФС были разделены на группы в зависимости от применяемого способа лечения: только стандартная терапия, плазмаферез в дополнение к стандартной терапии, иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) в дополнение к стандартной терапии, и комплексное лечение — плазмаферез и ВВИГ в дополнение к стандартной терапии. В сыворотках и плазме периферической крови определяли содержание суммарных антифосфолипидных антител и параметров гемостаза, а также Р-селектина, до и после лечения.

Установлено, что достоверно более высокая частота благоприятных исходов беременности — 96,3% (срочные роды) — была в группе пациенток с АФС, получавших сочетанную терапию. Частота недоношенности и гипотрофии плода была достоверно ниже в группе пациенток с АФС, получавшим сочетанную терапию. Установлено, что наиболее значимое снижение уровня антифосфолипидных антител наблюдалось в группе с сочетанным применением плазмафереза и ВВИГ на фоне традиционной терапии. У женщин с физиологически протекающей беременностью без антифосфолипидных антител экспрессия Р-селектина была достоверно ниже по сравнению с беременными с АФС.

Применение комплексного подхода с использованием плазмафереза, иммуноглобулинов для внутривенного введения на фоне стандартной терапии является наиболее эффективным методом лечения невынашивания беременности, связанного с АФС. Использование данного метода позволило

Адрес для переписки:

Орлова Екатерина Сергеевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3.
Тел.: 8 (812) 328-98-40.
E-mail: kate-obstetrician@yandex.ru

Address for correspondence:

Ekaterina S. Orlova
D. Ott Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology
3 Mendeleev Line
St. Petersburg
199034 Russian Federation
Phone: +7 (812) 328-98-40.
E-mail: kate-obstetrician@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.С. Орлова, С.В. Чепанов, М.С. Зайнулина, С.А. Сельков «Клинико-иммунологическое обоснование протокола использования плазмафереза и внутривенных иммуноглобулинов у беременных с антифосфолипидным синдромом» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 1. С. 35-44.
doi: 10.15789/1563-0625-UOP-2893

© Орлова Е.С. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.S. Orlova, S.V. Chepanov, M.S. Zainulina, S.A. Selkov
“Use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulins in pregnant women with antiphospholipid syndrome”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 1, pp. 35-44.
doi: 10.15789/1563-0625-UOP-2893

© Orlova E.S. et al., 2025

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-UOP-2893

добиться сокращения частоты акушерских осложнений и улучшить исходы беременности за счет увеличения частоты срочных родов, а также наиболее низких показателей патологии новорожденного. Определение уровня Р-селектина до и после лечения позволяет оценить уровень активации тромбоцитов, эффективность проводимых методов терапии и обосновывает необходимость медикаментозной коррекции неблагоприятных показателей тромбоцитарного звена гемостаза в ходе терапии.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, эндотелиальная дисфункция, Р-селектин, привычное невынашивание беременности, иммуноглобулины для внутривенного введения

USE OF PLASMAPHERESIS AND INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN PREGNANT WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Orlova E.S.^a, Chepanov S.V.^a, Zainulina M.S.^{b, c}, Selkov S.A.^a

^a D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

^b V. Snegirev Maternity Hospital No. 6, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Our objective was to demonstrate the efficiency of therapy for antiphospholipid syndrome (APS) in pregnant women using plasmapheresis and intravenous immunoglobulins.

92 women with diagnosed APS and 47 APS-free women with physiological pregnancy were under study. APS was diagnosed in accordance with Sydney Consensus Workshop (2006). Patients with APS were divided into groups depending on the method of treatment used: conventional therapy, plasmapheresis in addition to standard therapy, intravenous immunoglobulins (IVIG) in addition to standard therapy, and complex treatment, i.e., plasmapheresis and IVIG added to standard therapy. The levels of antiphospholipid antibodies, hemostasis parameters, P-selectin were measured in blood serum and plasma before and after treatment.

Higher frequency of favorable pregnancy outcomes was shown in the group of patients with APS who were treated with combined therapy, i.e. in 96.3% of cases (term birth). Frequency of prematurity and fetal hypotrophy was significantly lower in the group of patients with APS treated with combined therapy. The most significant decrease in the level of antiphospholipid antibodies was observed in the group treated by plasmapheresis, IVIG and conventional therapy. Expression of P-selectin in the women with normal pregnancy without antiphospholipid antibodies, was significantly lower compared to pregnant women with APS.

Usage of integrated approach using plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and standard therapy is the most effective treatment for APS-related miscarriage. Implication of this strategy has reduced the incidence of obstetric complications and improved pregnancy outcomes due to increased frequency of term births, as well as lowest indices of pathology in the newborns. Analysis of P-selectin levels before and after treatment enables determination of the platelet activation levels, efficiency of therapeutic approaches, as well as medical drug correction of unfavorable platelet hemostasis during therapy.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, endothelial dysfunction, P-selectin, miscarriage, intravenous immunoglobulin

Статья подготовлена в рамках выполнения ПНИ № 1022040700798-6-3.2.2-1-9 «Разработка лабораторных модулей иммунологического обследования пациенток с целью прогнозирования различных форм акушерской и репродуктивной патологии».

Введение

Проблема невынашивания беременности в акушерстве не теряет актуальности и не име-

ет существенной тенденции к сокращению частоты, несмотря на развитие диагностических и терапевтических возможностей. Наиболее значимым иммунологическим фактором невынашивания беременности является антифосфолипидный синдром (АФС). Антифосфолипидный синдром – системная аутоиммунная патология, характеризующаяся повышенным риском развития сосудистого тромбоза и репродуктивными нарушениями, связанная с персистенцией анти-

фосфолипидных антител (АФА) [13]. Сиднейские диагностические критерии АФС, принятые в 2006 году, включают клинические синдромы — сосудистые тромбозы и осложнения беременности и лабораторные параметры — АФА в сыворотке крови [12].

АФА являются основным диагностическим критерием АФС и играют ключевую роль в его патогенезе, в том числе в формировании репродуктивной патологии [1].

Развитие эндотелиальной дисфункции играет важную роль в патогенезе АФС. Реализация клинических симптомов АФС обусловлена внутрисосудистым тромбозом в маточно-плацентарном кровотоке, который возникает вследствие повышения адгезии и агрегации тромбоцитов в результате дисбаланса эндотелиальных медиаторов. В свою очередь активация коагуляционного каскада, нарушение микроциркуляции, формирование тромбоцитарных микрочастиц и другие события определяют повышение экспрессии клеточных молекул адгезии и увеличение выброса вазоконстрикторов, что приводит к дисбалансу эндотелиальных медиаторов [2].

Согласно существующим международным рекомендациям, профилактика акушерских и тромбоэмболических осложнений у женщин в период беременности подразумевает применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и низких доз аспирина [4, 7]. Тем не менее при проведении такой терапии в 20–30% случаев наблюдается повторное развитие акушерских осложнений и потеря беременности [11].

Использование внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при АФС в настоящее время вошло в перечень видов высокотехнологичной помощи, оказываемой пациенткам с привычным невынашиванием беременности, в том числе связанным с АФС (постановление правительства РФ от 29.12.2022 № 2497), однако в инструкции к препарату ВВИГ АФС не входит в список показаний к применению. Опыт применения ВВИГ появился в результате предпринимаемых попыток дополнения традиционной терапии АФС с целью преодоления потерь беременности в рефрактерных случаях. Ряд авторов сообщают об эффективности данного метода при привычном невынашивании у женщин с АФС [3, 15], однако некоторые исследователи подвергают сомнению целесообразность использования ВВИГ [8, 16].

В недавних научных исследованиях [6, 9, 17] иммунокорректирующая и эфферентная терапия рассматриваются в качестве перспективных методов лечения группы пациенток с рефрактерным АФС с целью снижения концентрации АФА

за счет неселективной элиминации, но эффективность этих методов оценивается неоднозначно [8].

Таким образом, целью настоящего исследования явилось клинко-иммунологическое обоснование и оценка эффективности применения плазмафереза и иммуноглобулинов для внутривенного введения у беременных, а также сочетания этих методов в комплексной терапии антифосфолипидного синдрома.

Материалы и методы

Проведено обследование 139 женщин репродуктивного возраста, получавших медицинскую помощь в отделе акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». В основную группу вошли 73 пациентки с АФС, включенные в следующие подгруппы: 1а — беременные, получавшие только иммунотерапию ВВИГ (n = 31); 1б — беременные, которым проводился только плазмаферез (n = 15); 1в — беременные, получавшие сочетанную терапию (плазмаферез + ВВИГ (n = 27)). Группу сравнения составили 19 беременных с АФС, получавшие только традиционную терапию НМГ и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты. Группу контроля составили 47 женщин с физиологически протекающей беременностью, без антифосфолипидных антител.

Для групп пациенток с диагнозом АФС были установлены следующие критерии исключения: возраст менее 18 и более 42 лет; многоплодная беременность; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, в том числе с аутоиммунным компонентом (сахарный диабет 1-го типа и 2-го типа на инсулинотерапии, хронический гломерулонефрит, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка); гомозиготная мутация фактора V Leiden, гомозиготная мутация в гене протромбина, сочетание гетерозиготных мутаций по указанным генам; наличие генетических, инфекционных, эндокринных и/или анатомических факторов невынашивания, отказ от участия в исследовании. Исследование одобрено на заседании Этического комитета ФГБНУ «НИИ АГ им. Д.О. Отта» (протокол № 67 от 23.10.2014 г.). Получено письменное информированное согласие пациенток на участие в исследовании, обезличенный анализ полученных данных и их публикацию в общедоступных изданиях.

АФС диагностировали в соответствии с Международными лабораторными критериями [12]. В дальнейшем для контроля течения беременно-

сти и эффективности терапии мы использовали тест-системы для определения всех антифосфолипидных антител, включая как критериальные, так и некритериальные, учитывая несомненную практическую значимость последних в прогнозировании и развитии тромбофилических осложнений.

Пациентки обращались в клинику НИИ АГиР с репродуктивными неудачами в анамнезе (привычное невынашивание беременности, необъяснимая гибель морфологически нормального плода) с целью ведения уже наступившей беременности с установленным диагнозом АФС. Все пациентки из основной группы и группы сравнения получали в качестве традиционной терапии НМГ в соответствии с весом беременной и низкие дозы аспирина (75-100 мг). Лабораторное обследование женщин с целью оценки гемостазиологического профиля и динамики титра суммарных антифосфолипидных антител проводилось до лечения, после его окончания и далее с кратностью 1 раз в 3-4 недели.

Плазмаферез осуществлялся на аппаратах Haemonetics MCS (США) и «Гемма» (Санкт-Петербург) с плазматическим фильтром ПФМ-800 на основе плоской трековой мембраны с диаметром пор 400 нм. Курс плазмафереза включал 3-4 сеанса с частотой 1 раз в 5-7 дней в конце I триместра, чаще всего во II триместре беременности (в период с 11-й по 24-ю неделю). За цикл из 3-4 сеансов удалялось 70-80% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Иммуномодулирующая терапия проводилась в виде курса препарата человеческого иммуноглобулина G для внутривенного использования в курсовой дозе 300 мл (15 г) по 100 мл (5 г) с интервалом между инфузиями в 6-7 дней в I и II триместрах беременности. В случаях комплексного лечения инфузии начинали проводить на следующий день после окончания цикла плазмафереза.

Определение концентраций суммарных аутоантител (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, антител к 2-гликопротеину, аннексину-5) в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем TromboCombo, Anti-AnnexinV (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия). Антитела к протромбин-серину определяли с помощью тест-систем Serin-Protrombin (IBL International GmbH, Германия). Проводилось ранжирование суммарных АФА по титрам: низкий уровень — 10-20 МЕ/мл, средний — 20-40 МЕ/мл, высокий — более 40 МЕ/мл. «Волчаночный антико-

агулянт» определяли на коагулометре ACL-200 (Instrumentation Laboratory, Испания) с использованием реактивов фирмы Siemens (Германия).

Определение функциональной активности тромбоцитов (CD62P-селектин) проводили на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США) с использованием коммерческих наборов, содержащих моноклональные антитела, конъюгированные с флуорохромами CD62PFITC (Becton Dickinson, США) и CD41aAPC (Becton Dickinson, США).

Гистологическое исследование последов было проведено в патологоанатомическом отделении ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта» (зав. отд. к.м.н. Т.Г. Траль). Фрагменты плаценты (5 кусочков — краевая зона, парацентральная зона и перипуповинная зона) фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине. При световой микроскопии на микроскопе Olympus CX41 при увеличении $\times 100$ и $\times 400$ оценивали степень инволютивно-дистрофических изменений, циркуляторные нарушения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на ПК при помощи пакета программ STATISTICA for Windows 7.0. Для сравнения групп применяли непараметрический критерий Краскела—Уоллиса. Достоверность различий между качественными показателями сравниваемых групп определяли с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Фишера. Полученные результаты считали достоверными при уровне достоверности нулевой статистической гипотезы менее 0,05.

Результаты

Частота осложнений настоящей беременности

Частота угрозы прерывания беременности была достоверно выше в группе беременных с АФС, после получения только традиционной терапии (89,5%), по сравнению с группой с сочетанной терапией (70,3%).

Преэклампсия, как осложнение беременности, встречалась во всех обследованных группах, в основном умеренной степени выраженности. Срок гестации, при котором был установлен данный диагноз варьировал от 33 до 37 недель, достоверных межгрупповых различий не было выявлено.

Плацентарная недостаточность в обследованных группах была установлена при выявлении признаков замедленного роста плода (ЗРП). Отмечено, что у беременных с АФС все представленные случаи ЗРП имели ранний фенотип и достоверно не различались. Выявлена достоверно

более высокая частота плацентарной недостаточности в группе беременных с АФС, получавших только традиционную терапию (26,3%, $p = 0,03$) по сравнению с комплексным подходом (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки).

Оценка исходов беременности у исследуемых групп

В результате проведенного анализа установлено, что достоверно более высокая частота благоприятных исходов беременности — 96,3% (срочные роды) — была в группе пациенток с АФС, получавших сочетанную терапию, и была сопоставима с контрольной группой (97,8%). Наименьшая частота срочных родов оказалась в группе беременных с АФС со стандартной терапией (52,6%).

Достоверно более высокая частота преждевременных родов оказалась в группе беременных с АФС, получавших только стандартную терапию (31,6%). Наименьшее количество преждевременных родов выявлено в контрольной группе (2,1%) и в группе беременных с АФС, получавших сочетанную терапию (3,7%). При этом срок гестации, при котором произошли преждевременные роды, варьировал от 32 до 36 недель, достоверных межгрупповых различий не выявлено.

Случаи самопроизвольного выкидыша отмечены только в группах беременных с АФС, получавших эфферентную терапию (6,7%) и стандартную терапию (5,3%). В группе беременных, получавших сочетанную терапию, так же как и в контрольной группе, самопроизвольных выкидышей не было.

Неразвивающаяся беременность зарегистрирована в группе беременных с АФС, получавших ВВИГ (9,7%), получавших эфферентную терапию (6,7%), и в группе со стандартной терапией (10,5%) и достоверно в этих группах не отличалась. В контрольной группе и в группе беременных с АФС, получавших сочетанную терапию, случаев неразвивающейся беременности выявлено не было (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

В группах беременных с АФС по сравнению с группой контроля чаще родоразрешение происходило путем кесарева сечения ($p < 0,05$), по большей части в экстренном порядке. Достоверных межгрупповых различий по способу родоразрешения у пациенток с АФС не установлено. При оценке обоснования оперативного родоразрешения пациенток установлено, что наиболее частым показанием к операции кесарева сечения является дистресс плода, достоверных различий между обследованными группами не установлено. Объем кровопотери у пациенток во время

кесарева сечения составил $647,37 \pm 77,23$ мл, достоверных различий не было выявлено, обследованные группы сопоставимы по данному показателю.

Анализируя состояние новорожденных, в группе контроля патологии не выявлено в 91,5% случаев, что достоверно выше по сравнению с группой пациенток с АФС, получавших в дополнение к стандартной терапии эфферентную и с группой только со стандартной терапией ($p < 0,001$). Частота асфиксии легкой степени достоверно не различалась в группах беременных с АФС и была достоверно ниже в группе контроля. Достоверно более низкая частота недоношенности новорожденных оказалась в группе беременных с АФС, получавших сочетанную терапию (3,7%) по сравнению со стандартной терапией ($p = 0,007$) и в контрольной группе (2,1%). Замедленный рост плода (ЗРП) достоверно выше выявлен в группах беременных с АФС с эфферентной терапией (38,5%) по сравнению с группой контроля ($p = 0,001$) и в группе со стандартной терапией (31,3%) по сравнению с комплексным подходом ($p = 0,02$) и с группой контроля ($p = 0,003$).

Уровни суммарных антифосфолипидных антител

Исходные уровни суммарных антифосфолипидных антител в исследуемых группах до лечения не имели существенных различий, группы были сопоставимы. Наиболее значимое снижение уровня суммарных антифосфолипидных антител после лечения наблюдалось в группе с сочетанным применением плазмафереза и ВВИГ ($p < 0,001$) (рис. 3). Оценка значений волчаночного антикоагулянта после лечения внутри группы показала достоверное его снижение в группе с терапией ВВИГ, сочетанной терапией и эфферентной терапией, достоверных межгрупповых различий не выявлено. В то же время в группе со стандартной терапией значения ВА после лечения значимо не снизились.

Показатели тромбоцитарного звена гемостаза

Исследование уровня экспрессии Р-селектина (CD62p⁺ или активированных тромбоцитов) выполнено у пациенток с АФС и у пациенток группы контроля с целью оценки влияния антифосфолипидных антител на тромбоцитарное звено гемостаза. Установлено, что на начальном этапе, до применения какого-либо метода терапии, уровень Р-селектина был достоверно выше у пациенток с наличием АФА по сравнению с группой контроля (без АФА) (рис. 4).

При оценке количества тромбоцитов было установлено, что до лечения сравниваемые па-

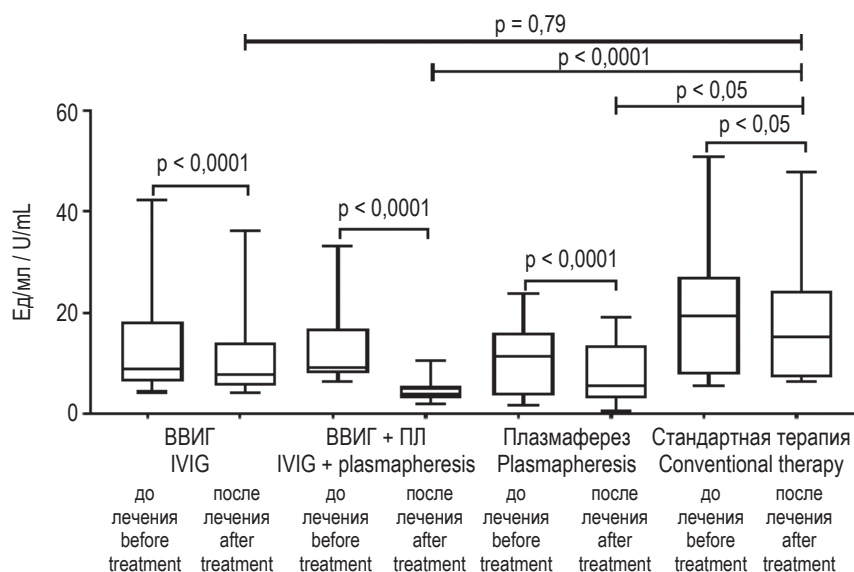


Рисунок 3. Динамика уровня суммарных АФА до и после терапии в исследуемых группах

Figure 3. Dynamics of the level of total APA before and after therapy in the study groups

параметры не имели статистически значимых различий между группами с различными подходами к терапии АФС. После лечения отмечалось некоторое снижение уровня тромбоцитов во всех группах, однако эти данные не выходили за рамки физиологических колебаний и достоверно не отличались при сравнении групп.

При оценке степени индуцированной агрегации тромбоцитов выявлено, что до лечения она была достоверно выше у беременных с АФС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). В груп-

пах беременных с АФС до лечения достоверных различий не было.

После лечения степень агрегации тромбоцитов снизилась в группах с применением ВВИГ, эфферентной и сочетанной терапией по сравнению с группой со стандартной терапией (рис. 5). В группе с применением только стандартной терапии значимого снижения степени агрегации тромбоцитов после лечения не отмечено.

Показатели коагуляционного звена гемостаза

В нашем исследовании параметры стандартной коагулограммы оказались непоказательными для оценки различных методов лечения в группах беременных с АФС, поскольку оценка параметров коагуляционного звена гемостаза выявила разнонаправленные изменения, которые при этом существенно не различались в исследуемых группах и укладывались в рамки физиологических значений для соответствующего триместра беременности.

Гистологическое исследование плаценты

В большинстве случаев в группе беременных с комплексной терапией АФС строение плаценты соответствовало сроку гестации (85,2%). Диссоциированная форма хронической плацентарной недостаточности в субкомпенсированной стадии с выраженными циркуляторными нарушениями достоверно реже встречалась в группе беременных с АФС, получавших сочетанную терапию (25%), по сравнению только со стандартной терапией (75%, $p < 0,05$).



Рисунок 4. Уровень Р-селектина в обследованных группах

Figure 4. Level of P-selectin in the examined groups

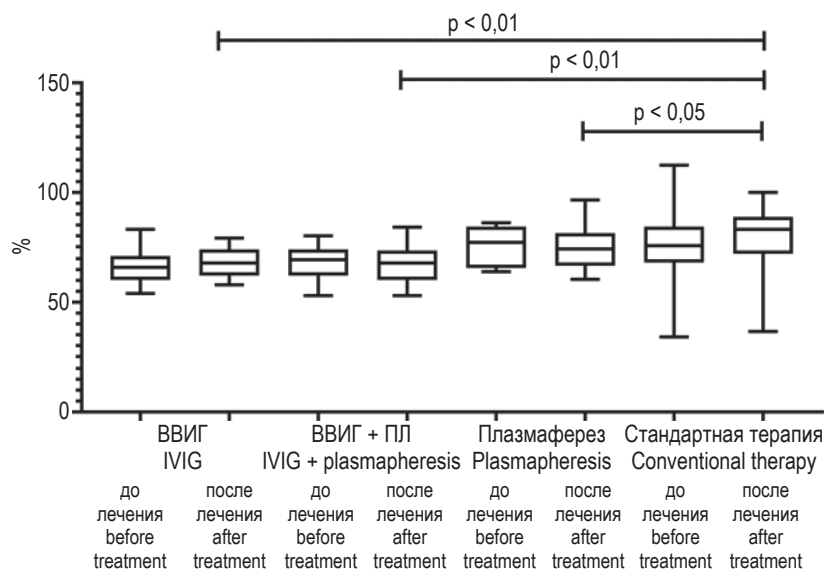


Рисунок 5. Динамика степени агрегации тромбоцитов до и после терапии в исследуемых группах

Figure 5. Dynamics of the degree of platelet aggregation before and after therapy in the study groups

Обсуждение

Исследования в отношении этиологии, патогенеза, клиники и лечения антифосфолипидного синдрома постоянно проводятся уже более 30 лет, и, несмотря на это, в настоящее время остаются нерешенными вопросы поиска оптимального подхода к терапии пациенток с АФС. Решение проблемы лечения пациентов с акушерским антифосфолипидным синдромом, в том числе резистентных к стандартной терапии, которые составляют по данным литературы около 30%, является актуальной и важной задачей в акушерстве [11].

Проведенный в нашем исследовании анализ течения настоящей беременности у пациенток с АФС показал, что частота угрозы прерывания беременности была достоверно выше ($p = 0,03$) в группе беременных с АФС, получавших только традиционную терапию (89,5%), по сравнению с группой с сочетанной терапией (70,3%). Случаи плацентарной недостаточности были диагностированы на основании фиксации при ультразвуковом исследовании плода признаков замедленного роста плода (ЗРП) согласно международным критериям [10, 14]. Выявлена достоверно более высокая частота плацентарной недостаточности в группе беременных с АФС, получавших только традиционную терапию (26,3%), по сравнению с комбинированным лечением (3,7%, $p = 0,03$). Применение сочетанной схемы терапии оказало выраженный клинический эффект, снижая

частоту возникновения осложнений настоящей беременности у пациенток с АФС, в частности угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности и ЗРП.

По нашим данным было установлено, что достоверно более высокая частота благоприятных исходов беременности — 96,3% (срочные роды) — была в группе пациенток с АФС, получавших сочетанную терапию, по сравнению с только стандартной терапией АФС ($p = 0,014$), и была сопоставима с контрольной группой (97,8%). Показатели состояния новорожденного соответствуют данным по исходам беременности: в группе беременных с АФС, получавших сочетанную терапию, частота недоношенности и гипотрофии плода достоверно ниже по сравнению с группами беременных с АФС, получавших только стандартную терапию и плазмаферез в дополнение к стандартной терапии, и была сопоставима с группой контроля ($p < 0,001$).

В нашем исследовании использование сочетанной терапии у женщин с антифосфолипидным синдромом, включавшей плазмаферез и иммунотерапию иммуноглобулинами для внутривенного введения, приводило к наиболее эффективному снижению титра антифосфолипидных антител (на 58,4%) по сравнению со стандартным лечением ($p < 0,001$) за счет неселективного удаления их из плазмы крови при плазмаферезе, а также за счет возможного подавления синтеза антифосфолипидных антител В-клетками при исполь-

зовании иммуноглобулинов для внутривенного введения.

В проведенном нами исследовании содержание активированных тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин (CD62p), у пациенток с антифосфолипидным синдромом было достоверно выше по сравнению с беременными без антифосфолипидных антител ($p < 0,0029$). Данный факт указывает на активацию тромбоцитарного звена гемостаза антифосфолипидными антителами и подтверждает их роль в патогенезе акушерских осложнений антифосфолипидного синдрома, а также обосновывает необходимость терапевтической коррекции с момента регистрации, в том числе в первом триместре беременности, учитывая данные из инструкции к применению АСК в Российской Федерации и международный опыт применения АСК в ранние сроки беременности [5, 7].

Данные гистологического исследования плаценты в нашем исследовании согласуются с клиническими данными и показывают наибольшую

эффективность сочетанной терапии по сравнению с другими методами лечения АФС.

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии суммирования эффектов от различных видов терапии, что, возможно, позволяет воздействовать на большее количество звеньев патогенеза акушерских осложнений при АФС.

Заключение

Таким образом, комбинированный терапевтический подход позволяет добиться максимальной частоты срочных родов, а также наиболее низких показателей патологии новорожденного в группе беременных с АФС, сопоставимых с показателями в контрольной группе. Требуются дальнейшие исследования терапевтических возможностей комбинированного лечения у пациенток с различными формами репродуктивной патологии с иммунологическими причинами, сопровождающиеся появлением аутоантител различных специфичностей.

Список литературы / References

1. Аржанова О.Н., Сельков С.А., Савичева А.М., Комаров Е.А., Беспалова О.Н., Плужникова Т.А., Капустин Р.В., Корнюшина Е.А. Невынашивание беременности : профилактика и лечение: методические рекомендации. 3-е изд. СПб.: Эко-Вектор, 2019. 94 с. [Arzhanova O.N., Selkov S.A., Savicheva A.M., Komarov E.A., Bepalova O.N., Pluzhnikova T.A., Kapustin R.V., Korniyushina E.A. Miscarriage: prevention and treatment: guidelines. 3rd ed]. St. Petersburg: Eko-Vektor, 2019. 94 p.
2. Сельков С.А., Соколов Д.И., Чепанов С.В. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного введения // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 1. С. 5-12. [Selkov S.A., Sokolov D.I., Chepanov S.V. Immunoregulatory effects of intravenous immunoglobulins. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 1, pp. 5-12. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-1-5-12.
3. Чепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н., Капустин Р.В., Окорокова Л.А., Белякова К.Л., Сельков С.А. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии // Акушерство и Гинекология, 2016. № 5. С. 82-89. [Chepanov S.V., Sokolov D.I., Shlyakhtenko T.N., Kapustin R.V., Okorokova L.S., Belyakova K.L., Selkov S.A. Experimental rationale for the endothelial protective effect of intravenous immunoglobulins in obstetric disease. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2016, no. 5, pp. 82-88. (In Russ.)]
4. Привычный выкидыш: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2022. 52 с. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics. [Miscarriage. Clinical recommendations / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists]. Moscow, 2022. 52 p. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics.
5. Andreoli L., Bertias G.K., Agmon-Levin N., Brown S., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N., Doria A., Fischer-Betz R., Forger F., Moraes-Fontes M.F., Khamashta M., King J., Lojacono A., Marchiori F., Meroni P.L., Mosca M., Motta M., Ostensen M., Pamfil C., Tincani A. 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, Vol. 3, no. 76, pp. 476-485.
6. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.*, 2017, Vol. 2, no. 178, pp. 181-195.

7. Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S., Middeldorp S., Mcheik S., Peramo B., Quenby S., Nielsen H.S., van der Hoorn M.-L., Vermeulen N., Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum. Reprod. Open*, 2023, Vol. 2023, no. 1, hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
8. Capecchi M., Abbattista M., Ciavarella A., Uhr M., Novembrino C., Martinelli I. Anticoagulant therapy in patients with antiphospholipid syndrome. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 23, no. 11, 6954. doi: 10.3390/jcm11236984.
9. Hoxha A., Tormene D., Campello E., Simioni P. Treatment of refractory/high-risk pregnancies with antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Front. Pharmacol.*, 2022, Vol. 19, no. 13, 849692. doi: 10.3389/fphar.2022.849692.
10. Kiserud T., Benachi A., Hecher K., Perez R.G., Carvalho J., Piaggio G., Platt L.D.P. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2018, Vol. 218, no. 2S, pp. S619-S629.
11. Latino J.O., Udry S., Aranda F.M., Perés Wingeyer S.D.A., Fernández Romero D.S., de Larrañaga G.F. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Lupus*, 2017, Vol. 26, no. 9, pp. 983-988.
12. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derkesen R.H.W.M., de Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 2006, Vol. 4, no. 2, pp. 295-306.
13. Mormile I., Granata F., Punziano A., de Paulis A., Rossi F.W. Immunosuppressive treatment in antiphospholipid syndrome: is it worth it? *Biomedicines*, 2021, Vol. 9, no. 2, 132. doi: 10.3390/biomedicines9020132.
14. Papageorgiou A.T., Ohuma E.O., Altman D.G., Todros T., Ismail L.C., Lambert A., Jaffer Y.A., Bertino E., Gravett M.G., Purwar M., Noble J.A., Pang R., Victora C.G., Barros F.C., Carvalho M., Salomon L.J., Bhutta Z.A., Kennedy S.H., Villar J. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*, 2014, Vol. 384, no. 9946, pp. 869-879.
15. Stephenson M.D., Kutteh W.H., Purkiss S., Librach C., Schultz P., Houlihan E., Liao C. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum. Reprod.*, 2010, Vol. 25, no. 9, pp. 2203-2209.
16. Tenti S., Chesi S., Guidelli G.M., Galeazzi M., Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun. Rev.*, 2016, Vol. 15, no. 3, pp. 226-235.
17. Yang X., Meng T. Is there a role of intravenous immunoglobulin in immunologic recurrent pregnancy loss? *J. Immunol. Res.*, 2020, Vol. 2020, 6672865. doi: 10.1155/2020/6672865.

Авторы:

Орлова Е.С. — врач — акушер-гинеколог, заведующая акушерским физиологическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Чепанов С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник группы протеомной иммунорегуляции отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Orlova E.S., Obstetrician-Gynecologist, Head, Obstetric Physiology Department, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Chepanov S.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Proteom Immunoregulation Group, Department of Immunology and Intercellular Interactions D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Зайнулина М.С. — д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева»; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Zainulina M.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Physician, V. Snegirev Maternity Hospital No. 6; Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Сельков С.А. — профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Selkov S.A., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Immunology and Intercellular Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 25.07.2023
Принята к печати 05.10.2023

Received 25.07.2023
Accepted 05.10.2023

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОТОКОЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С АНТИФОСФОЛИПДНЫМ СИНДРОМОМ» (АВТОРЫ: ОРЛОВА Е.С., ЧЕПАНОВ С.В., ЗАЙНУЛИНА М.С., СЕЛЬКОВ С.А. [с. 35-44])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "USE OF PLASMAPHERESIS AND INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN PREGNANT WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME" (AUTHORS: ORLOVA E.S., CHEPANOV S.V., ZAINULINA M.S., SELKOV S.A. [pp. 35-44])

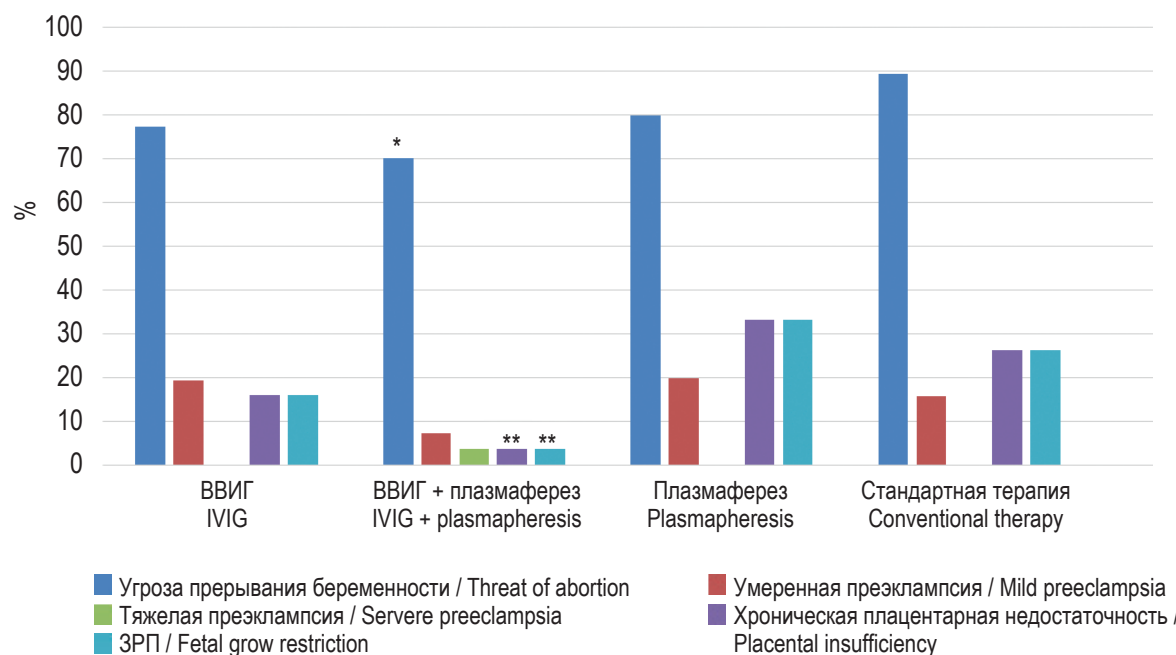


Рисунок 1. Частота акушерских осложнений при текущей беременности исследуемых групп

Примечание. * – различия достоверны ($p = 0,03$) относительно группы с применением только традиционной терапии; ** – различия достоверны ($p = 0,03$) относительно группы с применением плазмафереза на фоне традиционной терапии.

Figure 1. Frequency of obstetric complications in the current pregnancy of the studied groups

Note. *, differences are significant ($p = 0.03$) relative to the group using only traditional therapy; **, differences are significant ($p = 0.03$) relative to the group using plasmapheresis against the background of traditional therapy.

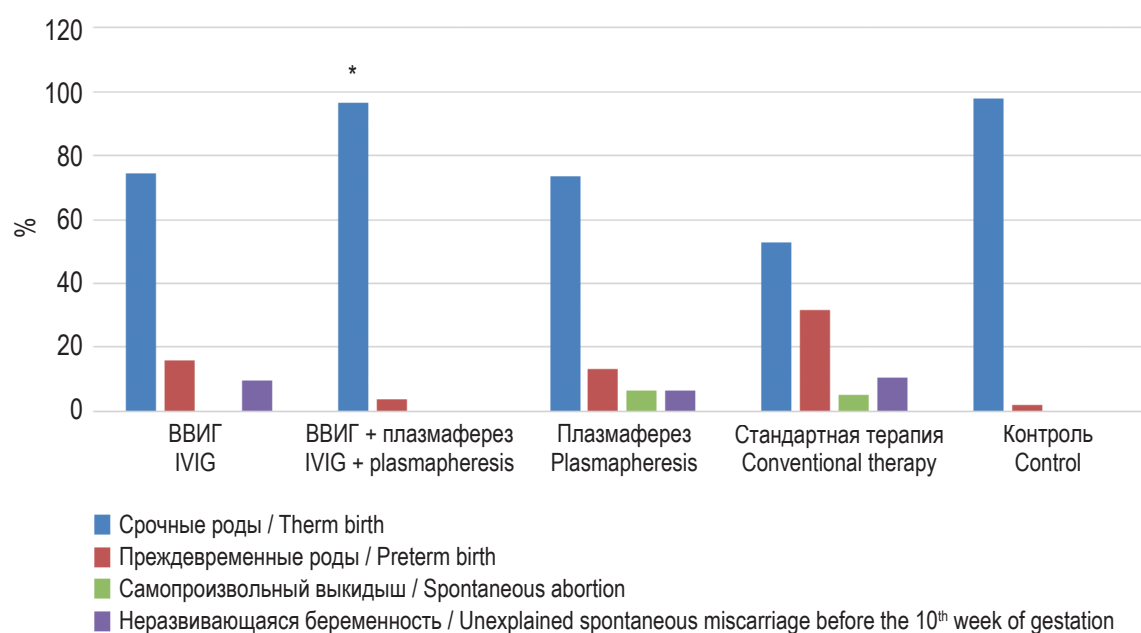


Рисунок 2. Исходы текущей беременности обследуемых женщин

Примечание. * – различия достоверны ($p = 0,014$) относительно группы с применением только стандартной терапии.

Figure 2. Outcomes of the current pregnancy of the examined women

Note. *, differences are significant ($p = 0.014$) relative to the group using only standard therapy.