

На правах рукописи

Багдасарова Юлия Сергеевна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Санкт-Петербург – 2022

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Макацария Александр Давидович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Николаева Мария Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится " _____ " _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России и на сайте www.lspbgmu.ru.

Автореферат разослан " _____ " _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Среди женщин с привычной потерей плода антифосфолипидные антитела (АФА) обнаруживают в 27–42% случаев [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др., 2012].

Имеется ряд исследований, доказывающих ассоциацию носительства АФА с определёнными осложнениями беременности. У большинства пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности при обследовании обнаруживаются такие антитела, как волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину [da Silva Santos T., Ieque A.L., de Carvalho H.C. et al., 2017]. В исследованиях, в которых анализировалась роль антител к β_2 -гликопротеину (β_2 -ГП) в невынашивании беременности, только 1 исследование указало на их значительную связь; другие авторы не наблюдали эту ассоциацию [Andreoli L., Bertias G.K., Agmon-Levin N. et al., 2017; Kaneko K., Mishima S., Goto M. et al., 2018]. В исследованиях, касающихся оценки риска невынашивания беременности, была показана прямая связь увеличения частоты ранних репродуктивных потерь при положительном тесте на ВА и антителами к фосфатидилсерину [Селхаджиева М.С., 2014; Kaneko K., Mishima S., Goto M. et al., 2018]. M.S. Sater с соавт. (2012) описали случаи невынашивания беременности при носительстве антител к фосфатидилсерину класса IgG, более высокие титры антител к протромбину класса IgM связаны с невынашиванием беременности. По литературным данным, циркуляция антител к фосфатидилэтаноламину связана с развитием преэклампсии (ПЭ), преждевременных родов, привычного невынашивания беременности, бесплодия [Sater M.S., Finan R.R., Abu-Hijleh F.M. et al., 2012].

В настоящее время терапией первой линии при носительстве АФА считается комбинация профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) начиная с 1 триместра беременности [Ruffatti A., Favaro M., Calligaro A. et al., 2019; Rai R., Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al., 2012].

Другая стратегия предусматривает сочетание стандартного лечения с одним или несколькими терапевтическими средствами среди стероидов, внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) и применением мембранного плазмафереза [Bramham K., Thomas M., Nelson-Piercy C. et al., 2011; Ruffatti A., Salvan E., Del Ross T. et al., 2014].

Таким образом, в виду высокой частоты носительства АФА, в том числе и некритериальных антител, у женщин репродуктивного возраста, высокая частота невынашивания беременности, плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических тромботических осложнений у данной группы пациентов, несмотря на применение общепринятой терапии, вопрос терапии данного заболевания является актуальным.

Степень разработанности темы

Ведение беременных в случае отсутствия у них критериев полного антифосфолипидного синдрома (АФС), при носительстве АФА является на сегодняшний день нерешенным вопросом.

В настоящее время около 70–80% беременностей пациенток с носительством АФА, получающих терапию первой линии приводят к рождению живого доношенного плода, но при этом увеличивается риск осложненного течения беременности в виде ПЭ (от 18 до 40 %), хронической плацентарной недостаточности (ХПН) с гипотрофией плода (от 5 до 15 %) и преждевременных родов [Mak A., Cheung M.W., Cheak A.A., Ho R.C., 2010; Gris J.C., Bouvier S., Molinari N. et al., 2012; Levine A.B., Lockshin M.D., 2014].

Особое внимание исследователи уделяют иммуномодуляции с помощью препаратов иммуноглобулинов, которая предотвращает акушерские осложнения, опосредованные циркуляцией АФА в крови [Saccone G., Berghella V., Maruotti G.M. et al., 2017]. Комбинация ВВИГ с терапией НМГ и АСК приводило как к высокому проценту благоприятного исхода беременности, так и к снижению количества осложнений [Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M. et al., 2014; Tenti S., Cheleschi S., Guidelli G.M. et al., 2016].

Принцип действия мембранного плазмафереза при носительстве АФА заключается в удалении антител к фосфолипидам из кровотока, что уменьшает их патологическое влияние на организм. Стоит отметить, что использование плазмафереза у беременных не столь распространено, и описания в литературе ограничиваются сообщениями об отдельных случаях.

В виду отсутствия общепринятой схемы ведения беременности и профилактики невынашивания беременности, плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнений у данной группы пациентов, данный вопрос требует дальнейшего более углублённого изучения.

Цель исследования

Патогенетическое обоснование профилактики акушерских и венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител.

Задачи исследования

1. Определить относительный риск невынашивания беременности, плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с носительством критериальных и некритериальных антифосфолипидных антител.

2. Провести сравнительный анализ частоты плацента-ассоциированных осложнений при носительстве антифосфолипидных антител и при антифосфолипидном синдроме.

3. Провести сравнительный анализ клинической эффективности профилактики плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнений при сочетанном применении низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты, а также при включении в комплексную профилактику внутривенных иммуноглобулинов или мембранного плазмафереза у беременных с носительством антифосфолипидных антител.

4. Оценить динамику уровня антифосфолипидных антител и коагулологических показателей у беременных с носительством антифосфолипидных антител при применении различных видов профилактики.

5. Изучить корреляционную взаимосвязь между уровнем антифосфолипидных антител и показателями системы гемостаза, а также с развитием плацента-ассоциированных осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка относительного риска невынашивания I и II триместров беременности, развития плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с носительством как критериальных, так и некритериальных АФА, и на основании этого выделены группы высокого риска по осложненному течению беременности. Впервые доказана патогенетическая взаимосвязь между носительством критериальных АФА и венозными тромбоэмболическими осложнениями. Впервые проведена комплексная оценка патогенетической эффективности комбинированной профилактики внутривенными иммуноглобулинами в сочетании с НМГ, АСК и мембранного плазмафереза в сочетании с НМГ, АСК по сравнению с традиционной профилактикой НМГ и АСК и впервые доказана преимущественная эффективность применения ВВИГ с точки зрения снижения титров антифосфолипидных антител и частоты плацента-ассоциированных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана патогенетическая взаимосвязь между носительством критериальных и некритериальных АФА с риском невынашивания I и II триместров беременности, плацента-ассоциированных осложнений (малого для гестационного возраста плода, задержки роста плода, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензией). Доказана патогенетическая взаимосвязь между носительством критериальных АФА с риском венозных тромбоэмболических осложнений. Проведено патогенетическое обоснование необходимости профилактики венозных тромбоэмболических и плацента-ассоциированных осложнений у беременных с носительством АФА. Доказана эффективность применения ВВИГ в составе комплексной профилактики

плацента-ассоциированных осложнений. Механизмом реализации эффективности ВВИГ является значимое снижение титров критериальных и некритериальных АФА.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на основании обследования 268 пациенток репродуктивного возраста с отягощенным акушерско-гинекологическим и тромботическим анамнезом, которые не получали профилактику осложнений беременности в предыдущие беременности и 150 пациентках из групп высокого риска на втором этапе исследования.

На втором этапе 150 пациенток, входящих в группу высокого риска, были разделены на 3 группы с помощью генератора случайных чисел.

Критерии включения:

1. Женщины репродуктивного возраста с носительством хотя бы 1 вида критериальных АФА и волчаночного антикоагулянта, а также некритериальных АФА.

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 невключения:

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.

Женщины с циркуляцией АФА были разделены на 3 группы.

1. 1 группа (n=50) – получали курсы мембранного плазмафереза в сроках 6-8 недель, 12-14 недель, 22-24 недели в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой.

2. 2 группа (n=50) – получали курсы внутривенных иммуноглобулинов в сроках 6-8 недель, 12-14 недель, 22-24 недели в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой.

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

Антиагрегантная профилактика заключалась в назначении низких доз ацетилсалициловой кислоты (100-150 мг), антикоагулянтная профилактика (эноксапарин натрия) назначалась в профилактических дозах с учетом веса пациентки.

Курсы мембранного плазмафереза проводились в сроках 6-8, 12-14, 22-24 неделях беременности. Курс состоял из 4 сеансов с интервалом 1-2 дня, за 1 сеанс удалялось 30% общего объема циркулирующей плазмы. Курсы внутривенных иммуноглобулинов проводились в аналогичные сроки беременности. Курс состоял из 3х инфузий 100 мл 5% иммуноглобулина человека нормального с интервалом 2 дня. Данные методы терапии проводились «офф-лейбел», назначались после проведения врачебной комиссии. Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Методы исследования

I. Клинико-anamнестическое исследование

Клиническо-anamнестическое обследование пациенток включало в себя оценку жалоб, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, проведение физикального и гинекологического осмотров.

II. Клинико-лабораторное исследование

Клинико-лабораторное обследование включало в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, включающий в себя оценку 4 показателей (общий белок, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), ферритин), развернутое коагулогическое исследование, включающее в себя 5 параметров (концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), антитромбин III, международное нормализованное отношение (МНО)), исследование содержания в крови АФА и ВА.

III. Инструментальное исследование

Ультразвуковое исследование включало в себя ультразвуковую фетометрию и доплерометрическое исследование плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока (систолю-диастолическое отношение, индекс резистентности, пульсационный индекс).

IV. Статистическая обработка результатов исследования

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с помощью программной системы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США) и программы StatTech v. 2.1.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Носительство как критерияльных, так и некритерияльных антифосфолипидных антител ассоциируется с повышенным риском невынашивания I и II триместров беременности, а также плацента-ассоциированных осложнений (преэклампсии, задержки роста плода и малого для гестационного возраста плода). Плацента-ассоциированные осложнения встречаются с одинаковой частотой как при носительстве антифосфолипидных антител, так и при полных критериях антифосфолипидного синдрома, кроме нарушения гемодинамики 1 степени в

маточных артериях во II триместре беременности, которое чаще встречается при антифосфолипидном синдроме. Риск венозных тромбоэмболических осложнений выше у женщин с носительством критерияльных антифосфолипидных антител.

2. Применение низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты эффективно для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с носительством АФА. Комплексная профилактика с применением внутривенных иммуноглобулинов и мембранного плазмафереза с 1 триместра беременности значительно снижает частоту задержки роста плода, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, однако при сравнении двух групп частота плацента-ассоциированных осложнений была достоверно ниже при применении внутривенных иммуноглобулинов. Вместе с тем, в группе женщин, получающих комплексную профилактику с применением мембранного плазмафереза, отмечено снижение риска внутривенного холестаза и более высокий риск развития железодефицитных состояний.

3. Динамический контроль за уровнем как критерияльных, так и некритерияльных АФА выявил более значимое их снижение при применении внутривенных иммуноглобулинов в сроках беременности 6-8, 12-14, 22-24 недель по сравнению с применением мембранного плазмафереза в аналогичные сроки. При этом уровень антифосфолипидных антител имел прямую корреляционную взаимосвязь с содержанием фибриногена, маркерами внутрисосудистого свертывания крови (Д-димеры) и обратную корреляционную взаимосвязь с уровнем естественного антикоагулянта антитромбина III.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации, репрезентативным объемом выборки обследованных лиц (обследованы 286 пациентов), применением информативных адекватных поставленным задачам методик исследования, обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Выводы диссертации логически вытекают из полученных результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 4 печатные работы, из них 2 научные статьи рецензируемых журналах ВАК, SCOPUS. Результаты диссертационного исследования были представлены на XXVI Европейском конгрессе перинатальной медицины 2018 г. (ЕСРМ 2018), объединенном международном конгрессе «Congress on open issues in thrombosis and hemostasis» совместно с 9-ой всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии 4-6 октября 2018 г, 9th

International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis, October 1-3, 2021.

Методы диагностики и профилактики были применены в работе дородового отделения СПб ГБУЗ «Родильного дома №6 им. проф. В.Ф. Снегирева», а также в Женской консультации №30 и Городском акушерском гематологическом центре при СПб ГБУЗ «Родильном доме №6 им. проф. В.Ф. Снегирева».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, описания материалов и методов исследования, обзора литературы, клинической характеристики обследованных женщин, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациенток

На первом этапе были обследованы 268 женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Средний возраст женщин составил $31,3 \pm 3,6$ лет. Наиболее часто регистрировались такие осложнения, как невынашивание беременности в I триместре – у 165 (61,57 %), малый для гестационного возраста плод – у 60 (22,39 %) и задержка роста плода – у 46 (17,16 %), невынашивание беременности во II триместре – у 38 (14,18 %), тромбозы глубоких вен при беременности 26 (9,7%).

У пациенток, участвовавших в исследовании, у 213 (79,48 %) были выявлены АФА, и у 55 (20,52 %) АФА не обнаружены. По частоте встречаемости АФА у подавляющего большинства пациенток выявлялся ВА – у 206 (96,71 %), у 33 (15,49 %) пациенток выявлены антитела к β_2 -ГП, у 12 (5,63 %) женщин – антитела к протромбину, у 12 (5,63 %) – антитела к аннексину 5 и у 11 (5,16%) – антитела к кардиолипину.

Во второй этап исследования были включены 150 пациенток, входящих в группу риска по невынашиванию беременности, плацента-ассоциированным и венозным тромбоэмболическим осложнениям. Средний возраст женщин составил $30,5 \pm 2,8$ лет. При оценке частоты осложнений беременности в анамнезе отмечалось, что наиболее часто встречались невынашивание беременности в I триместре (54%, 60%, 54% в 1, 2, 3 группах соответственно), неудачные попытки ЭКО (26%, 20%, 16 % в 1, 2, 3 группах соответственно) и антенатальная гибель плода (14%, 16%, 6 % в 1, 2, 3 группах соответственно). Статистически значимых различий по осложнениям между группами не выявлено, таким образом женщины обследуемых групп были сопоставимы по

возрасту, частоте выявления акушерских осложнений и сопутствующей соматической патологии.

Оценка рисков невынашивания беременности и развития плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнений у женщин с носительством антифосфолипидных антител

На первом этапе исследования были рассчитаны шансы развития невынашивания беременности, плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнений при наличии различных видов АФА представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Выявленные достоверные значения шансов развития репродуктивных потерь, плацента-ассоциированных осложнений беременности, тромбозов

Осложнения	Отношение шансов (OR)	95 % ДИ		p
Антитела к β_2 -ГП (n = 33)				
Неудачи ЭКО	1,41	1,01	2,54	< 0,05
Невынашивание беременности в I триместре	2,19	1,30	3,07	< 0,05
Тромбоз глубоких вен при беременности	2,52	1,36	4,85	< 0,05
Преэклампсия	3,42	1,89	4,97	< 0,05
Антитела к кардиолипину (n = 11)				
Неудачи ЭКО	2,03	1,30	4,56	< 0,05
Невынашивание беременности во II триместре	5,66	2,41	6,90	< 0,05
Аntenатальная гибель плода	2,76	1,59	4,92	< 0,05
Малый для гестационного возраста плод	2,10	1,13	3,36	< 0,05
Тромбоз глубоких вен при беременности	4,58	1,47	5,89	< 0,05
Антитела к протромбину (n = 12)				
Неудачи ЭКО	2,03	1,05	3,60	< 0,05
Невынашивание беременности во II триместре	3,26	2,01	4,52	< 0,05
Аntenатальная гибель плода	2,49	1,34	4,65	< 0,05
Малый для гестационного возраста плод	1,83	1,11	3,06	< 0,05
Задержка роста плода	1,65	1,00	3,00	< 0,05
Антитела к аннексину 5 (n = 12)				
Неудачи ЭКО	2,03	1,15	3,60	< 0,05
Невынашивание беременности во II триместре	2,10	1,25	3,46	< 0,05

Аntenатальная гибель плода	2,49	1,34	4,65	< 0,05
Малый для гестационного возраста плод	2,67	1,49	3,86	< 0,05
Преэклампсия	1,89	1,15	3,07	< 0,05
ВА (n = 206)				
Аntenатальная гибель плода	2,79	1,62	3,98	< 0,05
Малый для гестационного возраста плод	1,51	1,04	2,60	< 0,05
Тромбоз глубоких вен при беременности	2,58	1,56	4,74	< 0,05
Преэклампсия	2,15	1,28	3,92	< 0,05

Из описанного выше можно говорить о том, что носительство как критериальных, так и некритериальных антифосфолипидных антител ассоциируется с повышенным риском невынашивания I и II триместров беременности, а также плацента-ассоциированных осложнений (преэклампсии, задержки роста плода и малого для гестационного возраста плода). Риск венозных тромбоэмболических осложнений выше у женщин с носительством критериальных антифосфолипидных антител.

Анализ частоты плацента-ассоциированных осложнений в группах в зависимости от наличия полных критериев антифосфолипидного синдрома

Для проведения анализа частоты осложнений в зависимости от наличия полных критериев АФС каждую группу было решено разделить на подгруппы. Каждая группа разделена на подгруппы: подгруппа «А» - пациентки с носительством АФА, подгруппа «В» - пациентки с полными критериями АФС. Был проведен сравнительный анализ развития плацента-ассоциированных осложнений в двух подгруппах. В группе 1 полные критерии АФС встречались в 32 % случаев, в группе 2 в 34 % случаев, в группе 3 – в 40% случаев.

Плацента-ассоциированные осложнения встречались с одинаковой частотой как при носительстве антифосфолипидных антител, так и при полных критериях антифосфолипидного синдрома, кроме нарушения гемодинамики 1 степени в маточных артериях во II триместре беременности, которое чаще встречается при антифосфолипидном синдроме (рисунок 1).

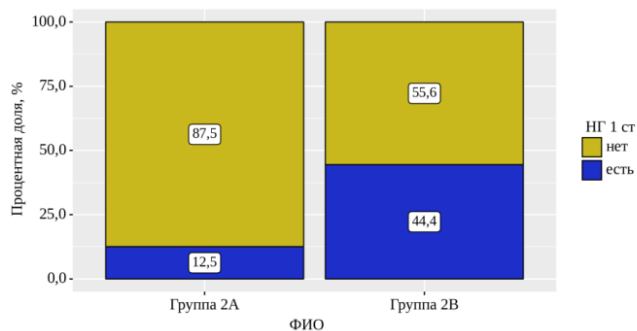


Рисунок 1 – Нарушение гемодинамики 1 степени (НГ 1 ст) (Группа 2) ($p=0,017$)

Исходя из этого, можно сделать вывод, что как при транзиторном носительстве АФА, так и при АФС частота осложнений беременности, встречается с одинаковой частотой, что требует проведение профилактики акушерских осложнений в обеих группах пациентов.

Взаимосвязь между развитием плацента-ассоциированных осложнений и уровнем антифосфолипидных антител

Был проведен анализ зависимости развития плацента-ассоциированных осложнений от уровня антифосфолипидных антител и получены следующие результаты.

При оценке зависимости вероятности задержки роста плода от уровня антител к аннексину 5 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 2).

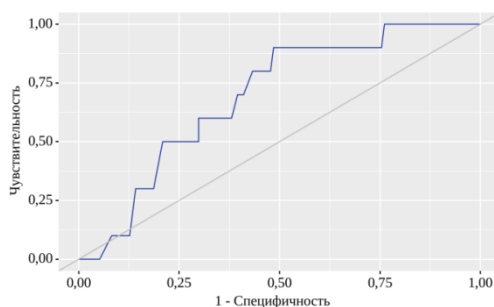


Рисунок 2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности задержки роста плода от уровня антител к аннексину 5

Площадь под ROC-кривой составила $0,692 \pm 0,076$ с 95% ДИ: 0,544 – 0,840. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,043$).

Пороговое значение уровня антител к аннексину 5 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1,450 ЕД/мл. Задержка роста плода прогнозировалась при уровне антител к аннексину 5 выше данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 90,0% и 51,5%, соответственно.

Других статистически значимых вероятностей осложнений беременности от уровня АФА в нашем исследовании получено не было.

Осложнения беременности у пациенток с носительством антифосфолипидных антител в зависимости от проведения различных видов профилактики

После проведения профилактики осложнений в исследуемых группах (группа 1 – проведение курсов мембранного плазмафереза, НМГ, АСК, группа 2 – проведение курсов ВВИГ, НМГ и АСК, группа 3 – проведение профилактики НМГ, АСК) получены следующие результаты. В исследуемых группах не встречались невынашивание беременности и венозные тромбоэмболические осложнения.

Отмечалось статистически значимые различия в диагностике нарушений гемодинамики 1 степени ($p < 0,0001$). Наиболее часто данное осложнение встречалось в группе 3 ($p_{1,3} = 0,170$, $p_{2,3} = 0,0002$). При сравнении групп 1 и 2 – чаще осложнение встречалось в группе 1 ($p_{1,2} = 0,018$).

Малый для гестационного возраста плод наиболее часто диагностировался в группе 3 при сравнении с группой 2 ($p_{2,3} = 0,0002$), при сравнении с группой 1 – статистически значимых отличий не наблюдалось ($p_{1,3} = 0,170$), при сравнении групп 1 и 2 – чаще встречалось в группе 1 ($p_{1,2} = 0,018$).

Встречаемость задержки роста плода значимо различалась между группами ($p < 0,0001$), наиболее часто осложнение встречалось в группе 3 при сравнении с группой 2 ($p_{2,3} = 0,003$), при сравнении с группой 1 – статистически значимых отличий не наблюдалось ($p_{1,3} = 0,150$), при сравнении групп 1 и 2 – задержка роста плода чаще встречалось в группе 1 ($p_{1,2} = 0,024$).

Развитие гестационной артериальной гипертензии значимо различалось между группами ($p < 0,0001$), наиболее часто осложнение встречалось в группе 3 при сравнении с группой 2 ($p_{2,3} < 0,0001$), при сравнении с группой 1 – статистически значимых отличий не наблюдалось ($p_{1,3} = 0,089$), при сравнении групп 1 и 2 – гестационная артериальная гипертензия чаще встречалось в группе 1 ($p_{1,2} = 0,0008$).

Развитие умеренной преэклампсии значимо различалось между группами ($p = 0,007$), наиболее часто осложнение встречалось в группе 3 при сравнении с группами 1 и 2 ($p_{1,3} = 0,071$, $p_{2,3} = 0,0019$), при сравнении групп 1 и 2 – статистически значимых отличий не наблюдалось ($p_{1,2} = 0,064$).

При оценке осложнения беременности в виде тяжелой преэклампсии статистически значимых отличий не наблюдалось ($p = 0,422$).

Развитие внутрипеченочного холестаза при беременности значимо различалось между группами ($p = 0,007$), наиболее часто осложнение встречалось в группе 2 и 3 при сравнении с

группой 1 ($p_{1,2}=0,013$, $p_{1,3}=0,003$), при сравнении групп 2 и 3 – статистически значимых отличий не наблюдалось ($p_{2,3}=0,987$).

В группе 1 отмечалось статистически значимое снижение уровня АЛТ с увеличением сроков беременности по сравнению со 2й и 3й группой в сроках в 22-24 недели ($p=0,049$ и $p=0,013$ соответственно) (рисунок 3).

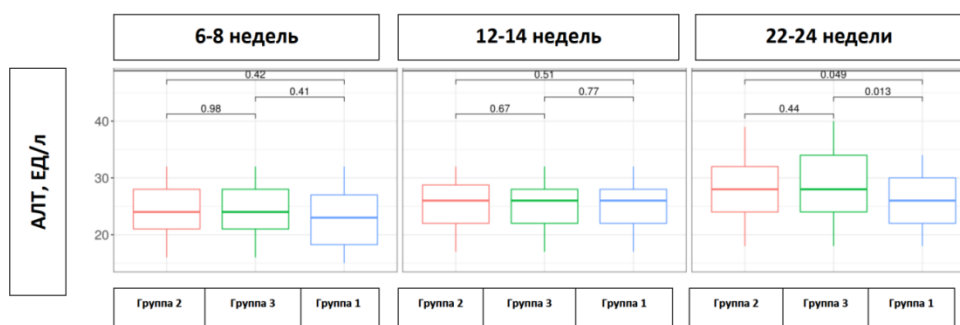


Рисунок 3 – Показатели АЛТ по группам

В группе 1 отмечалось статистически значимое снижение уровня АСТ с увеличением сроков беременности по сравнению со 2й и 3й группой в сроках в 22-24 недели ($p=0,019$ и $p=0,0047$ соответственно) (рисунок 4).

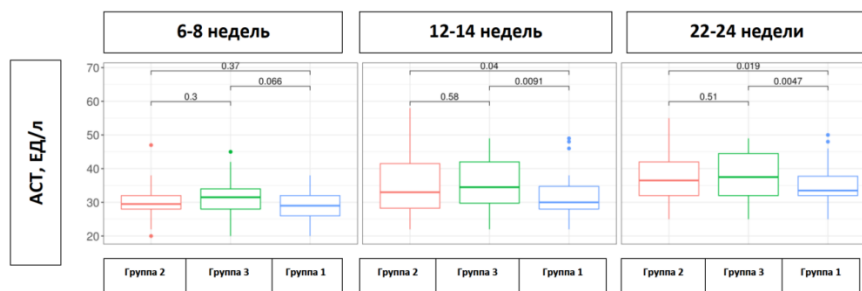


Рисунок 4 – Показатели АСТ по группам

Развитие анемии при беременности значимо различалось между группами ($p<0,0001$), наиболее часто осложнение встречалось в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 ($p_{1,2}<0,0001$, $p_{1,3}<0,0001$), при сравнении групп 2 и 3 – статистически значимых отличий не наблюдалось ($p_{2,3}=0,897$). В группе 1 отмечалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина с увеличением сроков беременности по сравнению со 2й и 3й группой в сроках 22-24 недели ($p<0,0001$) (рисунок 5).



Рисунок 5 – Уровень гемоглобина по группам

При оценке латентного дефицита железа группы значимо различались между собой ($p < 0,0001$), наиболее часто осложнение встречалось в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 ($p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1,3} < 0,0001$), при сравнении групп 2 и 3 – статистически значимых отличий не наблюдалось ($p_{2,3} = 0,727$). В группе 1 отмечалось статистически значимое снижение уровня ферритина с увеличением сроков беременности по сравнению со 2й и 3й группой в сроках в 12-14 недель и 22-24 недели ($p < 0,00001$) (рисунок 6).

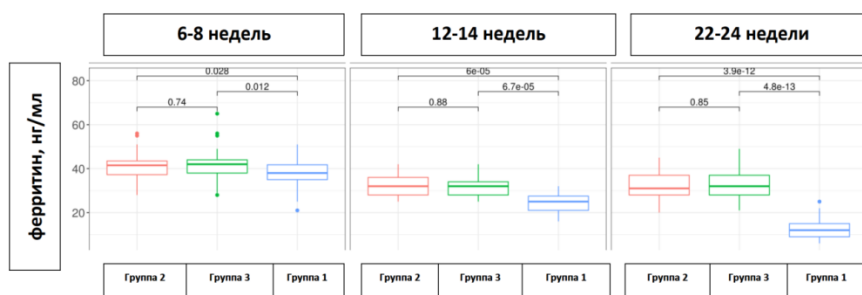


Рисунок 6 – Показатели ферритина по группам

Описание структур и частоты осложнений беременности в исследуемых группах представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура осложнений беременности в исследуемых группах

Осложнение	Группа 1 (курсы плазмафереза, НМГ, АСК) n (%)	Группа 2 (курсы ВВИГ, НМГ, АСК) n (%)	Группа 3 (НМГ, АСК) n (%)	p
Нарушение гемодинамики 1 степени	21 (42%)	11 (22%)	30 (61,2%)	p<0,0001, p _{1,2} =0,024 p _{1,3} =0,0015 p _{2,3} =0,0001
Малый для гестационного возраста плод	11 (22%)	5 (10%)	21 (42,9%)	p=0,001, p _{1,2} =0,018 p _{1,3} =0,170 p _{2,3} =0,0002
Задержка роста плода	4 (8%)	0 (0%)	8 (16,3%)	p<0,0001, p _{1,2} =0,024 p _{1,3} =0,150 p _{2,3} =0,003
Гестационная артериальная гипертензия	13 (26%)	1 (2%)	16 (32,7%)	p<0,0001, p _{1,2} =0,0008 p _{1,3} =0,089 p _{2,3} <0,0001
Умеренная преэклампсия	7 (14%)	2 (4%)	13 (26,5%)	p=0,007, p _{1,2} =0,064 p _{1,3} =0,071 p _{2,3} =0,0019
Тяжелая преэклампсия	1 (2%)	1 (2%)	3 (6,1%)	p=0,422
Внутрипеченочный холестаз при беременности	5 (10%)	16 (32%)	17 (35,4%)	p=0,007, p _{1,2} =0,013 p _{1,3} =0,003 p _{2,3} =0,987
Анемия	29 (58%)	2 (8%)	6 (12,2%)	p<0,0001, p _{1,2} <0,0001 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} =0,897
Латентный дефицит железа	39 (78%)	12 (24%)	14 (28,6%)	p<0,0001, p _{1,2} <0,0001 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} =0,727

Таким образом, в группе 3 наиболее часто встречались малый для гестационного возраста плод и задержка роста плода, умеренная преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия по сравнению с группами 1 и 2.

При сравнении 1 и 2 групп – в 1 группе наиболее чаще встречались малый для гестационного возраста плод и задержка роста плода, гестационная артериальная гипертензия,

анемия и латентный дефицит железа, в группе 2 чаще встречался внутрипеченочный холестаз при беременности.

Спектр антифосфолипидных антител в обследуемых группах и динамика их показателей после проведения профилактики

В ходе проведенного анализа получены следующие результаты.

В группе 1 наблюдалась значимая динамика снижения титра антител к β_2 -ГП в 6-8 недель после терапии ($p=0,018$), в 12-14 недель после терапии ($p=0,018$), в 22-24 недель после терапии ($p=0,018$), в группе 2 – также динамика была значимой в 6-8 недель после терапии ($p=0,003$), в 12-14 недель после терапии ($p=0,003$), в 22-24 недель после терапии ($p=0,003$).

При анализе динамики показателя за весь период исследования в группе 1 это динамика была не значима ($p=0,12$) (рисунок 7), в группе 2 – значима ($p=0,0005$) (рисунок 8).

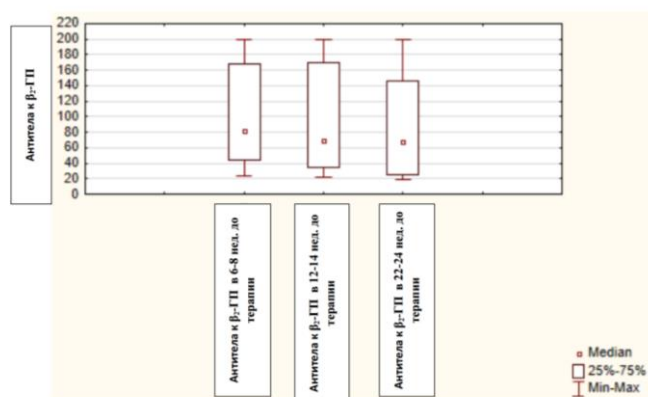


Рисунок 7 – Динамика титров антител к β_2 -ГП за весь период исследования в группе 1

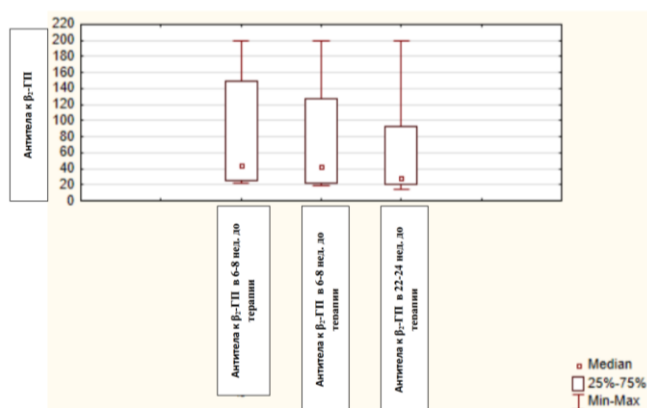


Рисунок 8 – Динамика титров антител к β_2 -ГП за весь период исследования в группе 2

При анализе антител к кардиолипину в обеих группах отмечалось снижение уровня антител к кардиолипину, но статистически значимых отличий не обнаружено (рисунок 9).

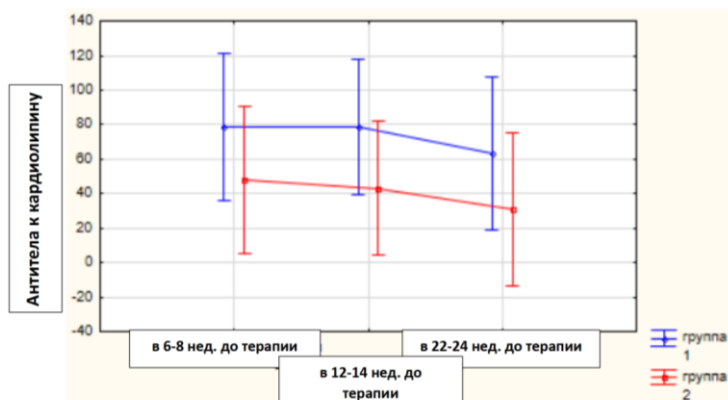


Рисунок 9 – Динамика титров антител к кардиолипину в двух группах за весь период исследования

В группе 1 и 2 отмечалась значимая динамика титра антител к аннексину 5 в 6-8 недель после терапии ($p=0,043$, $p=0,009$ соответственно), в 12-14 недель после терапии ($p=0,043$, $p=0,005$ соответственно). Значимая динамика титра антител к аннексину 5 в 22-24 недели после терапии отмечалась только в группе 2 ($p=0,005$) (рисунок 10). В обеих группах отмечалось снижение уровня антител к аннексину 5, но статистически значимых отличий за весь период исследования не обнаружено.

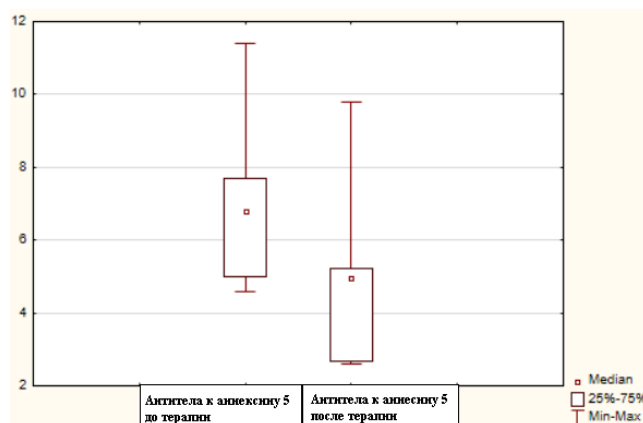


Рисунок 10 – Динамика титров антител к аннексину 5 в группе 2

В обеих группах отмечалось снижение уровня антител к протромбину (рисунок 11). Статистически значимая динамика титра антител к протромбину наблюдалась только во 2 группе

в 6-8 недели после терапии ($p=0,03$) (рисунок 12), в группе 1 значимой динамики в 6-8 недель не наблюдалось ($p=0,109$).

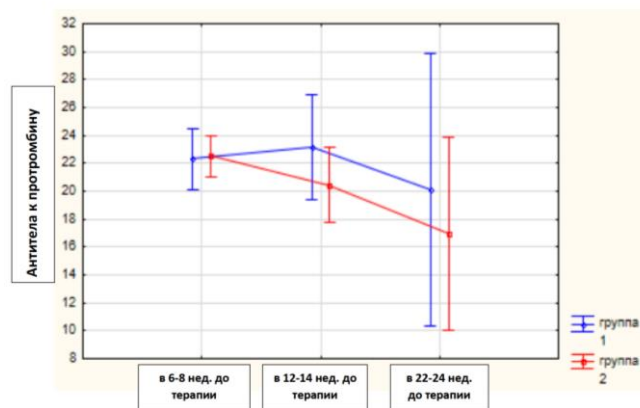


Рисунок 11 – Динамика титров антител к протромбину в двух группах за весь период исследования

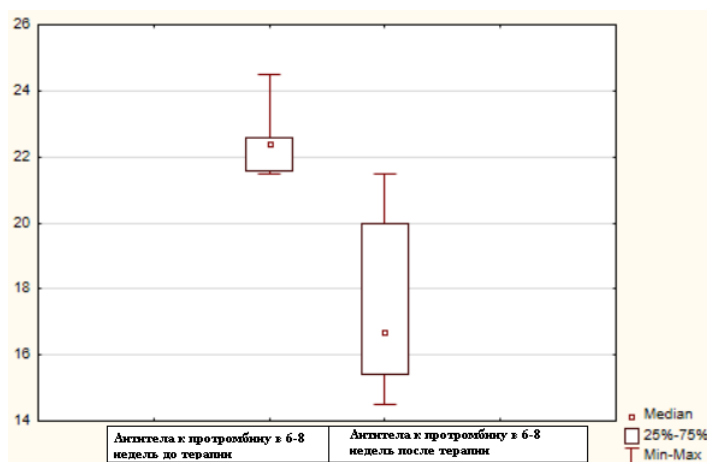


Рисунок 12 – Динамика титров антител к протромбину в 6-8 недель в группе 2

В обеих группах наблюдалась значимая динамика снижения ВА в 6-8 недель, 12-14 недель и 22-24 недели после терапии ($p<0,0001$).

Из выше описанного можно сделать вывод об эффективности применения курсов мембранного плазмафереза и курсов внутривенных иммуноглобулинов с целью снижения циркуляции АФА, что приводит к снижению риска развития гестационных осложнений.

Следует отметить, что статистически значимое снижение титров антител чаще встречалось во 2ой группе, в которой использовались курсы ВВИГ. Таким образом, можно говорить о более высокой эффективности применения курсов ВВИГ в исследуемых группах в целом.

Оценка показателей системы гемостаза в исследуемых группах

При оценке показателей системы гемостаза отмечалось, что содержание Д-димеров во II триместре беременности было значимо ниже в группе, получающих курсы ВВИГ, по сравнению с группой, получающих курсы мембранного плазмафереза ($p=0,047$) (рисунок 13).

Другие показатели системы гемостаза укладывались в референсные значения для определенного срока гестации.

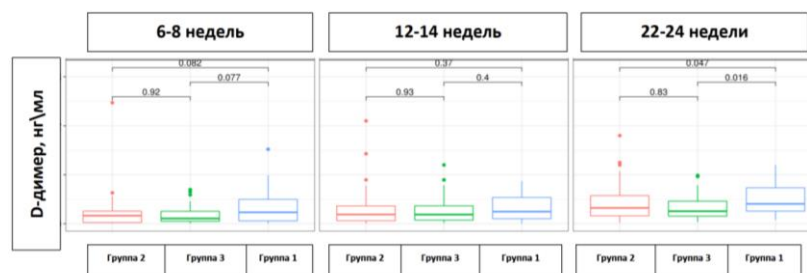


Рисунок 13 – Показатели Д-димера по группам

Корреляционная зависимость показателей коагулограммы и титров антифосфолипидных антител

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между титрами различных видов антифосфолипидных аутоантител и показателями коагулограммы с целью оценки влияния АФА на систему гемостаза (таблица 3).

У пациенток с циркуляцией АФА имеется корреляционная взаимосвязь между АФА и показателями системы гемостаза: обратная корреляционная взаимосвязь между активностью антитромбина III и антителами к протромбину ($r=-0,29$), АЧТВ и антителами к бета2-гликопротеину ($r=-0,32$), АЧТВ и антителами к кардиолипину ($r=-0,29$); прямая корреляционная взаимосвязь между содержанием фибриногена и волчаночным антикоагулянтом ($r=0,24$), содержанием фибриногена и антителами к бета2-гликопротеину ($r=0,37$), содержанием фибриногена и антителами к кардиолипину ($r=0,25$), маркерами активации внутрисосудистого свертывания крови (Д-димеры) и волчаночным антикоагулянтом ($r=0,34$), маркерами активации внутрисосудистого свертывания крови (Д-димеры) и антителами к кардиолипину ($r=0,32$). Наибольшую взаимосвязь с показателями коагулограммы в динамике имели антитела к $\beta 2$ -ГП, кардиолипину, к протромбину и волчаночный антикоагулянт. Корреляция между антителами к аннексину 5 и показателями системы гемостаза полностью отсутствовала.

Таблица 3 – Корреляционный анализ взаимосвязи между АФА и показателями системы гемостаза

	Фибриноген, г/л	АЧТВ, сек	Антитромбин III, %	Д-димер, нг\мл
	г	г	г	г
Антитела к β 2-ГП в 6-8 нед.	-	-0,31	-	-
Антитела к кардиолипину в 6-8 нед.	-	-0,29	-	-
Антитела к β 2-ГП в 12-14 нед.	-	-0,32	-	-
Антитела к кардиолипину в 12-14 нед.	-	-0,29	-	-
Антитела к протромбину в 12-14 нед.	-	-	-0,29	-
ВА в 12-14 нед.	0,24	-	-	0,34
Антитела к β 2-ГП в 22-24 нед.	0,37	-	-	-
Антитела к кардиолипину в 22-24 нед.	0,25	-	-	0,32

Таким образом, у женщин с циркуляцией АФА имеется множественная корреляционная взаимосвязь АФА с показателями системы гемостаза, характеризующуюся отрицательным воздействием на уровень естественного антикоагулянта антитромбина III и повышением коагуляционного потенциала крови и активацией внутрисосудистого свертывания крови.

Сравнительная характеристика диагностической точности применения двух методов диагностики обнаружения титров антифосфолипидных антител

При оценке зависимости вероятности обнаружения антител к бета2-гликопротеину методом МЛД с помощью ROC-анализа была получена кривая, иллюстрированная на рисунке 14. Площадь под ROC-кривой составила $0,754 \pm 0,072$ с 95% ДИ: 0,614 – 0,895. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение антител к бета2-гликопротеину, определенное методом ИФА, в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 27,340 ЕД/мл. Антитела к бета2-гликопротеину были обнаружены методом МЛД выше данной величины или равные ей. Чувствительность и специфичность модели составили 56,2% и 97,5%, соответственно (рисунок 14).

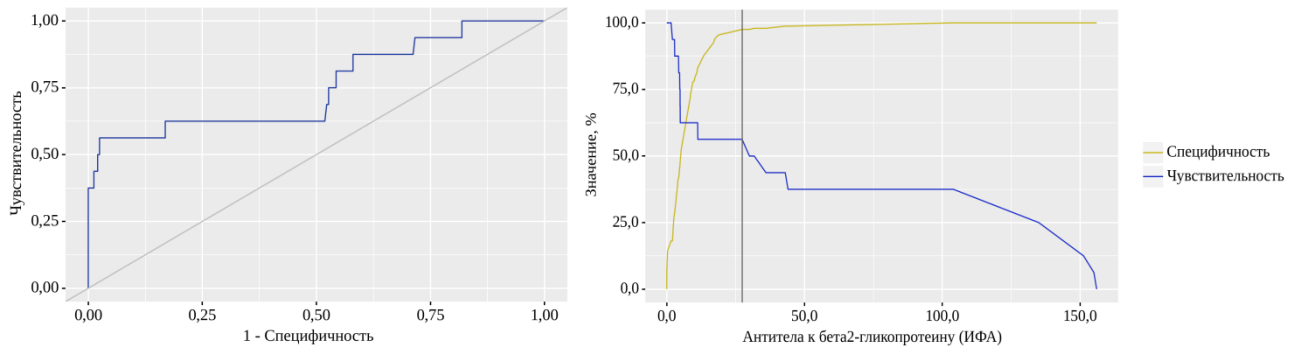


Рисунок 14 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обнаружения антител к бета2-гликопротеину методом МЛД и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений антител к бета2-гликопротеину

При оценке зависимости вероятности обнаружения антител к кардиолипину методом МЛД с помощью ROC-анализа была получена кривая, иллюстрированная на рисунке 15. Площадь под ROC-кривой составила $0,865 \pm 0,078$ с 95% ДИ: 0,711 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение антител к кардиолипину, определенное методом ИФА, в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 21,000 ЕД/мл. Антитела к кардиолипину были обнаружены методом МЛД выше данной величины или равные ей. Чувствительность и специфичность модели составили 77,8% и 97,3%, соответственно (рисунок 15).

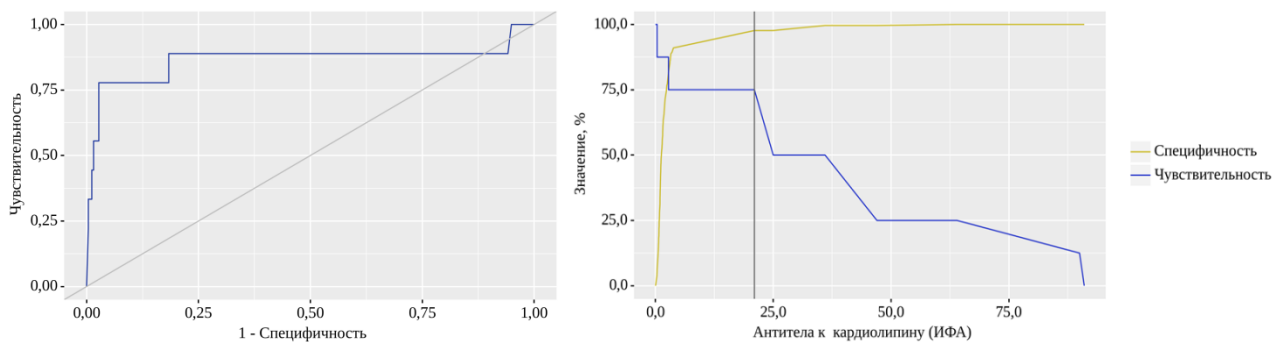


Рисунок 15 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обнаружения антител к кардиолипину методом МЛД и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя антител к кардиолипину

При оценке зависимости вероятности обнаружения антител к протромбину методом МЛД с помощью ROC-анализа была получена кривая, иллюстрированная на рисунке 16. Площадь под ROC-кривой составила $0,622 \pm 0,092$ с 95% ДИ: 0,441 – 0,802. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,172$). Пороговое значение антител к протромбину, определенное

методом ИФА в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,040 ЕД/мл. Антитела к протромбину обнаружены методом МЛД выше данной величины или равные ей. Чувствительность и специфичность модели составили 90,9% и 43,5%, соответственно (рисунок 16).

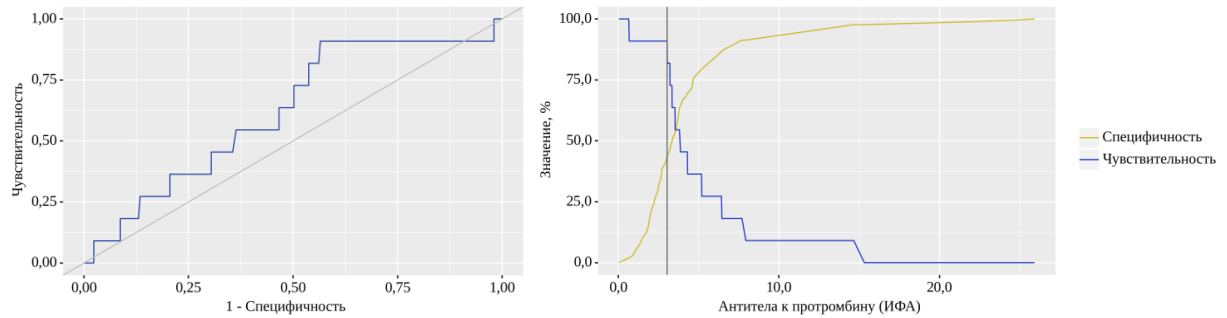


Рисунок 16 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обнаружения антител к протромбину методом МЛД и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя антител к протромбину

При оценке зависимости вероятности обнаружения антител к аннексину 5 методом МЛД с помощью ROC-анализа была получена кривая, иллюстрированная на рисунке 17. Площадь под ROC-кривой составила $0,753 \pm 0,086$ с 95% ДИ: 0,584 – 0,922. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,004$). Пороговое значение антител к аннексину 5, определенное методом ИФА, в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,810 ЕД/мл. Антитела к аннексину 5 были обнаружены методом выше данной величины или равные ей. Чувствительность и специфичность модели составили 90,9% и 54,4%, соответственно (рисунок 17).

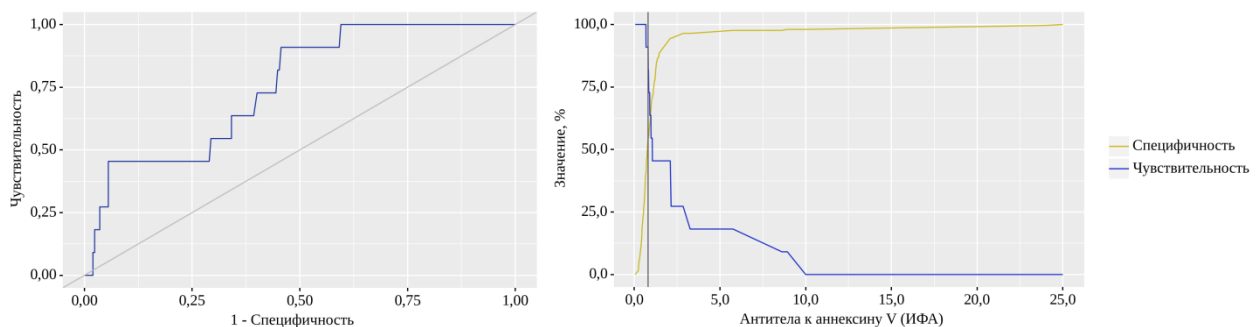


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обнаружения антител к аннексину 5 методом МЛД и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений антитела к аннексину 5

Из вышеописанного можно сделать вывод, что метод МЛД обладает более низкой диагностической точностью, чувствительностью, специфичностью, следовательно, для определения АФА рекомендовано применение стандартного ИФА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенные данные, можно сделать вывод, что циркуляция АФА в крови ассоциирована с высоким риском развития невынашивания беременности, плацента-ассоциированных и венозных тромбозных осложнений и применение комплексной профилактики в виде курсов ВВИГ в I и II триместрах беременности в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой значительно снижает риски осложнений беременности.

ВЫВОДЫ

1. Относительный риск невынашивания беременности I и II триместров значительно выше как при носительстве критериальных, так и некритериальных АФА по сравнению с АФА-отрицательными женщинами (при носительстве антител к бета2-гликопротеину (OR=2,16, 95 % ДИ 1,30-3,07, $p<0,05$), кардиолипину (OR=5,66, 95 % ДИ 2,41-6,90, $p<0,05$), протромбину (OR=3,26, 95 % ДИ 2,01-4,52, $p<0,05$), аннексину 5 (OR=2,10, 95 % ДИ 1,25-3,46, $p<0,05$). Относительный риск развития плацента-ассоциированных осложнений при носительстве критериальных и некритериальных АФА значительно выше при сравнении с АФА-отрицательными женщинами (относительный риск развития малого для гестационного возраста плода выше при носительстве антител к кардиолипину (OR=2,10, 95 % ДИ 1,13-3,36, $p<0,05$), протромбину (OR=4,58, 95 % ДИ 1,83-11,3, $p<0,05$), аннексину 5 (OR=2,67, 95 % ДИ 1,49-3,86, $p<0,05$), волчаночного антикоагулянта (OR=1,51, 95 % ДИ 1,04-2,60, $p<0,05$), задержки роста плода при носительстве антител к протромбину (OR=1,65, 95 % ДИ 1,00-3,00, $p<0,05$), преэклампсии при носительстве антител к бета2-гликопротеину (OR=3,42, 95 % ДИ 1,89-4,97, $p<0,05$), аннексину 5 (OR=1,89, 95 % ДИ 1,15-3,07, $p<0,05$), волчаночного антикоагулянта (OR=2,15, 95 % ДИ 1,28-3,92, $p<0,05$)). Относительный риск венозных тромбозных осложнений при беременности значительно выше при носительстве критериальных антител по сравнению с АФА-отрицательными женщинами (при носительстве антител к бета2-гликопротеину (OR=2,52, 95 % ДИ 1,36-4,85, $p<0,05$), кардиолипину (OR=4,58, 95 % ДИ 1,47-5,89, $p<0,05$), волчаночного антикоагулянта (OR=2,58, 95 % ДИ 1,56-4,74, $p<0,05$)).
2. Плацента-ассоциированные осложнения встречаются с одинаковой частотой как при носительстве АФА, так и при полных критериях антифосфолипидного синдрома. Значимо чаще

выявлены нарушения гемодинамики 1 степени в маточных артериях во втором триместре ($p=0.017$) у беременных с АФС по сравнению с носительством АФА.

3. Применение низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты у женщин с носительством АФА эффективно в 100% случаев профилактирует венозные тромбоэмболические осложнения. Применение внутривенных иммуноглобулинов в сочетании с НМГ и АСК по сравнению с применением мембранного плазмафереза в сочетании с НМГ и АСК и применением только НМГ и АСК было значимо более эффективно в отношении снижения рисков развития плацента-ассоциированных осложнений: значимо реже выявлены малый для гестационного возраста плод ($p_{1,2} = 0,018$, $p_{2,3} = 0,0002$) и задержка роста плода ($p_{1,2} = 0,024$, $p_{2,3} = 0,003$), гестационная артериальная гипертензия ($p_{1,2} = 0,0008$, $p_{2,3} < 0,0001$). При применении мембранного плазмафереза в сочетании с НМГ, АСК по сравнению с применением ВВИГ в сочетании с НМГ, АСК значимо реже выявлялся внутрипеченочный холестаз ($p_{1,2} = 0,013$), но чаще определялись анемия ($p_{1,2} < 0,0001$) и латентный дефицит железа ($p_{1,2} < 0,0001$).

4. Применение курсов внутривенных иммуноглобулинов по сравнению с применением курсов мембранного плазмафереза приводило к более значимому снижению уровня АФА: снижение уровня антител к бета2-гликопротеину ($p=0,0005$), волчаночного антикоагулянта ($p < 0,0001$), антител к аннексину 5 в сроках 6-8, 12-14, 22-24 недель ($p=0,009$, $p=0,005$, $p=0,005$ соответственно), антител к протромбину в 6-8 недель ($p=0,03$). Содержание Д-димеров во II триместре беременности было значимо ниже в группе, получающих курсы ВВИГ, по сравнению с группой, получающих курсы мембранного плазмафереза.

5. У пациенток с циркуляцией АФА имеется корреляционная взаимосвязь между АФА и показателями системы гемостаза: обратная корреляционная взаимосвязь между активностью антитромбина III и антителами к протромбину ($r=-0,29$), АЧТВ и антителами к бета2-гликопротеину ($r=-0,32$), АЧТВ и антителами к кардиолипину ($r=-0,29$); прямая корреляционная взаимосвязь между содержанием фибриногена и волчаночным антикоагулянтом ($r=0,24$), содержанием фибриногена и антителами к бета2-гликопротеину ($r=0,37$), содержанием фибриногена и антителами к кардиолипину ($r=0,25$), маркерами активации внутрисосудистого свертывания крови (Д-димеры) и волчаночным антикоагулянтом ($r=0,34$), маркерами активации внутрисосудистого свертывания крови (Д-димеры) и антителами к кардиолипину ($r=0,32$). При уровне антител к аннексину 5 равному 1,450 ЕД/мл и выше, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, определяется наибольшая вероятность развития задержки роста плода с чувствительностью и специфичностью модели 90,0% и 51,5%, соответственно ($p = 0,043$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам, имеющим в анамнезе невынашивание беременности, плацента-ассоциированные и венозные тромбоэмболические осложнения, рекомендовано обследование на наличие антифосфолипидных антител в крови, как критериальных (антитела к бета2-гликопротеину, кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), так и некритериальных (антитела к протромбину, аннексину 5). При выявленном носительстве АФА пациентки входят в группу риска по развитию осложнений беременности (невынашивание беременности, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, малый для гестационного возраста плод, задержка роста плода, венозные тромбоэмболические осложнения).
2. В комплексную профилактику осложнений беременности (невынашивание беременности, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, малый для гестационного возраста плод, задержка роста плода, венозные тромбоэмболические осложнения) при носительстве критериальных АФА показано назначение с I триместра беременности профилактических доз низкомолекулярных гепаринов с учетом веса пациентки и низких доз ацетилсалициловой кислоты (100-150 мг) с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений.
3. У пациенток с носительством критериальных и некритериальных АФА, в комплексную профилактику плацента-ассоциированных осложнений необходимо включать курсы внутривенных иммуноглобулинов в I и II триместрах (300 мл 5% иммуноглобулина человека нормального с интервалом 2 дня в сроках 6-8, 12-14, 22-24 неделях), за исключением пациенток, имеющих внутрипеченочный холестаз, которым рекомендовано применение эфферентных методов терапии (мембранный плазмаферез) (по 4 сеанса с интервалом 1-2 дня в аналогичные сроки). Курсы ВВИГ по сравнению с курсами мембранного плазмафереза при носительстве АФА являются предпочтительными у беременных с железодефицитной анемией и латентным дефицитом железа.
4. Для диагностики АФА рекомендовано применение метода иммуноферментного анализа, так как метод МЛД обладает более низкой диагностической точностью, чувствительностью, специфичностью.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. М.С. Зайнулина, Д.Р. Еремеева, М.И. Кривонос, Ю.С. Долгова. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С. 39-44.
2. Ю.С. Долгова, Д.Р. Еремеева, М.С. Зайнулина, С.В. Лапин, О.Ю. Ткаченко О.Ю. Встречаемость антифосфолипидных антител при наличии отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и отягощенного тромботического анамнеза // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 7-7а.
3. Д.Р. Еремеева, М.С. Зайнулина, Ю.С. Долгова, Р.А. Шахалиев, О.А. Сильванович, Л.А. Павлова. Использование плазмафереза в лечении пациенток с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе и наличием антифосфолипидных антител // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – №1. – С. 22-31.
4. Ю.С. Долгова, Д.Р. Еремеева, М.С. Зайнулина. Риски репродуктивных потерь и плацента-опосредованных осложнений беременности у женщин с носительством антифосфолипидных антител // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т. 14. - № 6. – С. 592-601.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

β_2 -ГП – β_2 -гликопротеин

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСК – ацетилсалициловая кислота

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АФА – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ИФА – иммуноферментный анализ

МЛД – мультиплексный лайн-дот

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ПЭ – преэклампсия

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение