

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 2

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-55; эл. почта: [info@gibis1.ru](mailto:info@gibis1.ru).



# Осложнения и исходы беременности у пациенток с носительством антифосфолипидных антител при различных методах лечения

Ю.С. Багдасарова<sup>1,2</sup>, М.С. Зайнулина<sup>1,2</sup>, М.Г. Николаева<sup>3,4</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656038 Барнаул, пр. Ленина, д. 40;

<sup>4</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656045 Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1

**Для контактов:** Юлия Сергеевна Багдасарова, e-mail: [yuliadolgova@bk.ru](mailto:yuliadolgova@bk.ru)

## Резюме

**Введение.** Антифосфолипидные антитела (АФА) многосторонне влияют на течение беременности путем нарушения микроциркуляции и системы гемостаза, также повреждая мембрану эндотелия, и в зависимости от срока гестации, на котором было оказано воздействие, приводят к ранним репродуктивным потерям и развитию плацента-ассоциированных осложнений. Планирование и ведение беременности у женщин в случае отсутствия у них критериев полного антифосфолипидного синдрома (АФС) на сегодняшний день является нерешенным вопросом. Отсутствие общепринятых стандартов лечения данной категории пациенток и невозможность обосновать диагноз согласно классификационным критериям АФС вызывает сложности при выборе терапевтической стратегии.

**Цель:** провести сравнительный анализ осложнений и исходов беременности при носительстве АФА в зависимости от метода терапии.

**Материалы и методы.** В период 2019–2021 гг. проведено проспективное исследование вступивших в беременность 150 пациенток, имевших отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, циркуляцию АФА в крови. Учитывая риски развития акушерских и тромботических осложнений, всем пациенткам назначали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Пациентки были разделены на 3 группы с помощью генератора случайных чисел. Группа 1 (n = 50) в дополнение к назначенной терапии НМГ (эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки) и АСК (150 мг 1 раз в сутки) получала курсы мембранного плазмафереза (ПФ) по 4 сеанса за 1 курс в 6–8, 12–14 и 22–24 нед беременности; группа 2 (n = 50) получала курсы внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в курсовой дозе 300 мл (15 г) в аналогичные сроки; группа 3 (n = 50) не получала дополнительных методов терапии. Проводили сравнительный анализ частоты осложнений беременности – развития задержки роста плода (ЗРП), плода малого веса для гестационного срока, гестационной артериальной гипертензии (АГ), умеренной и тяжелой преэклампсии (ПЭ), анемии и исхода родов.

**Результаты.** Установлено, что в группе 3 была выше частота встречаемости гестационной АГ ( $p_{2,3} < 0,0001$ ), умеренной ПЭ ( $p_{1,3} = 0,071$ ;  $p_{2,3} = 0,0019$ ), плода малого веса для гестационного возраста ( $p_{2,3} = 0,0002$ ) и ЗРП ( $p_{2,3} = 0,003$ ). В группе 1 по сравнению с группой 2 чаще встречались малого веса для гестационного возраста плод ( $p_{1,2} = 0,018$ ) и ЗРП ( $p_{1,2} = 0,024$ ), гестационная АГ ( $p_{1,2} = 0,0008$ ), анемия ( $p_{1,2} < 0,0001$ ) и латентный дефицит железа ( $p_{1,2} < 0,0001$ ). Также в группах 2 и 3 чаще встречался внутрипеченочный холестаз при беременности по сравнению с группой 1 ( $p_{1,2} = 0,013$ ;  $p_{1,3} = 0,003$ ).

**Заключение.** В группе пациенток, получавших комплексную терапию в виде профилактических доз НМГ, низких доз АСК и курсов ВВИГ, риски развития плацента-ассоциированных осложнений и железодефицитных состояний оказались ниже относительно других групп, что свидетельствует о более высокой эффективности этой схемы терапии. Однако развитие внутрипеченочного холестаза при беременности реже встречалось в группе пациенток, получавших курсы мембранного ПФ, в отличие от применения курсов ВВИГ, что может быть объяснено дополнительным эффектом эфферентных методов терапии и может быть учтено при дифференцированном подходе к ведению пациенток с наличием патологии печени и желчного пузыря.

**Ключевые слова:** беременность, антифосфолипидные антитела, АФА, ранние репродуктивные потери, плацента-ассоциированные осложнения

**Для цитирования:** Багдасарова Ю.С., Зайнулина М.С., Николаева М.Г. Осложнения и исходы беременности у пациенток с носительством антифосфолипидных антител при различных методах лечения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(2):176–187. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.414>.

## Complications and outcomes of pregnancy in patients with antiphospholipid antibodies during various treatment methods

Yulia S. Bagdasarova<sup>1,2</sup>, Marina S. Zainulina<sup>1,2</sup>, Mariya G. Nikolaeva<sup>3,4</sup>

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

<sup>2</sup>Snegirev Maternity Hospital № 6; 5 Mayakovskogo Str., Saint Petersburg 192014, Russia;

<sup>3</sup>Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 40 Lenin Ave., Barnaul 656038, Russia;

<sup>4</sup>Altai Branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation; 1 Lyapidevsky Str., Barnaul 656045, Russia

**Corresponding author:** Yulia S. Bagdasarova, e-mail: [yuliadolgova@bk.ru](mailto:yuliadolgova@bk.ru)

### Abstract

**Introduction.** Antiphospholipid antibodies (APAs) exert multifaceted effects on the course of pregnancy by disrupting microcirculation, affecting the hemostasis, as well as damaging the endothelial membranes, leading to early reproductive loss and development of placenta-associated complications depending on the affected gestation stage. Planning and management of pregnancy in women in the absence of criteria for complete antiphospholipid syndrome (APS) currently remains unresolved issue. The absence of generally accepted treatment standards for this category of patients and inability to substantiate the diagnosis according to the APS classification criteria complicate selection of therapeutic tactics.

**Aim:** to conduct a comparative analysis of therapy-based complications and outcomes of pregnancy in APA carriers.

**Materials and Methods.** During the period 2019–2021 a prospective study of 150 patients who entered pregnancy with aggravated obstetric and gynecological history, serum APA level was examined. Considering the risks of developing obstetric and thrombotic complications, all patients were prescribed prophylactic doses of low molecular weight heparins (LMWHs) and low doses of acetylsalicylic acid (ASA). The patients were divided into 3 groups using a random number generator. Group 1 (n = 50), in addition to the prescribed LMWH (enoxaparin sodium 40 mg 1 time per day) and ASA (150 mg 1 time per day), also underwent plasmapheresis (PF) 4 sessions per 1 course in 6–8, 12–14 and 22–24 weeks of pregnancy; group 2 (n = 50) received courses of intravenous immunoglobulins (IVIG) at a course dose of 300 ml (15 g) simultaneously; group 3 (n = 50) received no additional therapies. Rate of pregnancy complications was comparatively assessed – development of fetal growth retardation (FGR), low birth weight fetus, gestational arterial hypertension (AH), moderate and severe preeclampsia (PE), anemia and delivery outcomes.

**Results.** It was found that in group 3 there was a higher incidence of gestational hypertension ( $p_{2,3} < 0.0001$ ), moderate PE ( $p_{1,3} = 0.071$ ;  $p_{2,3} = 0.0019$ ), low weight fetus for gestational age ( $p_{2,3} = 0.0002$ ) and FGR ( $p_{2,3} = 0.003$ ). In group 1, compared with group 2, there were more often observed small weight for gestational age fetus ( $p_{1,2} = 0.018$ ) and FGR ( $p_{1,2} = 0.024$ ), gestational hypertension ( $p_{1,2} = 0.0008$ ), anemia ( $p_{1,2} < 0.0001$ ) and latent iron deficiency ( $p_{1,2} < 0.0001$ ). Also, groups 2 and 3 vs. group 1 were more likely to have intrahepatic cholestasis during pregnancy ( $p_{1,2} = 0.013$ ;  $p_{1,3} = 0.003$ ).

**Conclusion.** In the group of patients receiving complex therapy consisting of LMWHs prophylactic doses, low ASA doses and IVIG courses, the risks of developing placenta-associated complications and iron deficiency were reduced compared to other groups indicating about a higher efficiency of this therapy regimen. However, the development of intrahepatic cholestasis during pregnancy was less common in the group of patients receiving PF courses, in contrast to using IVIG courses, which can be accounted for by additional effect of efferent therapeutic methods and should be taken into account in a differentiated approach for management of patients with liver and gallbladder pathology.

**Keywords:** pregnancy, antiphospholipid antibodies, APAs, early reproductive losses, placenta-associated complications

**For citation:** Bagdasarova Yu.S., Zainulina M.S., Nikolaeva M.G. Complications and outcomes of pregnancy in patients with antiphospholipid antibodies during various treatment methods. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(2):176–187. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.414>.

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

- ▶ Антифосфолипидные антитела (АФА) многосторонне влияют на течение беременности и приводят к ранним репродуктивным потерям и развитию плацента-ассоциированных осложнений.
- ▶ Отсутствие общепринятых стандартов лечения беременных при носительстве АФА вызывает сложности при выборе терапевтической тактики.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Доказана эффективность комплексной терапии беременных при носительстве АФА.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Пациенткам с носительством АФА, имеющим хронические железодефицитные анемии, гипопроотеинемии, в комплексную профилактику репродуктивных потерь, плацента-ассоциированных и тромбоземболических осложнений необходимо включать профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и курсы внутривенных иммуноглобулинов.

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

- ▶ Antiphospholipid antibodies (APAs) have a multifaceted effect on the course of pregnancy and lead to early reproductive losses as well as the development of placenta-associated complications.
- ▶ Lack of generally accepted standards for the treatment of APA-bearing pregnant women complicates selection of appropriate therapeutic tactics.

**What are the new findings?**

- ▶ The effectiveness of a combination therapy of APA-bearing pregnant women has been proven.

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

- ▶ Patients with APA, chronic iron deficiency anemia, hypoproteinemia, for a combination prevention of reproductive loss, placenta-associated and thromboembolic complications should be applied with prophylactic dose of low molecular weight heparins, low dose of acetylsalicylic acid and courses of intravenous immunoglobulins.

**Введение / Introduction**

Антифосфолипидные антитела (АФА) влияют на течение беременности и в зависимости от срока гестации, на котором было оказано воздействие, приводят к ранним или поздним потерям беременности, развитию плацента-ассоциированных осложнений. Наиболее частыми проявлениями гестационных осложнений являются синдром привычной потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), преэклампсия (ПЭ), эклампсия, задержка роста плода (ЗРП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [1].

Основной мишенью АФА в случае акушерского антифосфолипидного синдрома (АФС) является плацента. АФА, фиксируясь на клеточных мембранах, приводят к активации процессов свертывания, нарушению процессов имплантации и инвазии трофобласта, нарушению образования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта, уменьшают выработку хорионического гонадотропина и прогестерона, ингибируют механизмы ангиогенеза в эндометрии [2].

Имеются данные, что риск развития осложнений, обусловленных циркуляцией АФА, повышается в случае комбинации их разных видов. Наиболее высокий риск патологии беременности отмечается при тройном положительном тесте на АФА [3–5]. По данным А. Rottenstreich с соавт. (2018), у пациенток с тройным положительным тестом акушерские и сосудистые осложнения развивались достоверно чаще, чем у женщин, имеющих одинарный или двойной положительный тест – 42,3 % против 16,4 % соответственно ( $p = 0,002$ ) [6]. По другим данным, вероятность рождения живого ребенка у женщин с тройным положительным

результатом на АФА составляет всего 30 %, даже несмотря на проводимую терапию [7].

Лечение беременных с циркуляцией АФА представляет сложную проблему. Общепринятые подходы к терапии и профилактике осложнений беременности на сегодняшний день не разработаны, несмотря на активное изучение данной проблемы. По литературным данным, при отсутствии лечения прогноз для беременности неблагоприятный – гибель эмбриона или плода достигает 95–98 % случаев [8].

На современном этапе терапия первой линии женщин с акушерским АФС включает комбинацию низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в сочетании с профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина (НМГ) в течение всего периода беременности и, по крайней мере, в течение 6 нед после родов под контролем показателей системы гемостаза [9–12]. Следует отметить, что такая тактика ведения женщин с наличием АФА является эффективной при условии раннего начала применения препаратов, в I триместре беременности [10].

Антиагрегантная терапия в виде АСК в дозе 75–150 мг/сут назначается совместно с антикоагулянтными препаратами. Метаанализ 5 исследований с участием 334 пациенток с привычным невынашиванием беременности показал, что частота живорождения у женщин, получавших комбинацию нефракционированного гепарина или НМГ с АСК составила 74,3 %, тогда как у женщин, получавших только АСК, 55,9 % [13]. В ряде исследований также продемонстрированы преимущества комбинированной терапии НМГ и АСК по сравнению с монотерапией АСК [13, 14].

Одним из методов лечения АФС и носительства АФА, рефракторного к стандартной терапии, является

применение внутривенного человеческого иммуноглобулина (ВВИГ) [15, 16]. Среди положительных эффектов его применения можно отметить подавление синтеза антител, хорошую переносимость лечения, минимальные побочные эффекты [17].

Перспективным методом лечения является плазмаферез (ПФ). Основой его действия является удаление аутоантител к фосфолипидам, что способствует снижению активности аутоиммунного процесса. По некоторым данным, использование ПФ позволяет снизить уровень АФА в 3–5 и более раз по отношению к исходному уровню, а к концу курса лечения большинство из показателей иммуноглобулинов приближается к физиологической норме [18]. Наиболее целесообразно проводить ПФ перед планируемой беременностью или попыткой ЭКО, либо в I триместре беременности [19, 20].

Следует отметить, что в настоящее время ПФ используется не изолированно, а совместно с другими методами лечения АФС и носительства АФА. В литературе приводятся положительные результаты применения ПФ в составе различной комплексной терапии.

По данным Е.С. Орловой и соавт. (2019), при сочетанном применении ПФ и иммунотерапии ВВИГ у беременных происходит более значительное снижение титра АФА по сравнению с пациентками, получавшими изолированно терапию только ВВИГ, или только ПФ, или только стандартную терапию НМГ в сочетании с низкими дозами АСК [21].

А. Ruffatti с соавт. (2016) наблюдали 18 беременностей у 14 женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и циркуляцией АФА [22]. Все женщины получали ПФ еженедельно или иммуноадсорбцию каждые 2 нед в дозе 1 г/кг. В 17 (94,4 %) случаях беременность закончилась рождением живого новорожденного между 26-й и 37-й неделях гестации; одна женщина (5,5 %), родившая преждевременно в 24 нед, умерла от сепсиса через неделю после родов. Тяжелых осложнений беременности было всего 2 (11,1 %) случая; побочных эффектов лечения не зарегистрировано.

**Цель:** провести сравнительный анализ осложнений и исходов беременности при носительстве АФА в зависимости от метода терапии.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

В период 2019–2021 гг. проведено проспективное исследование вступивших в беременность 150 пациенток, имевших отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, циркуляцию АФА в крови. Учитывая риски развития акушерских (ПЭ) и тромботических осложнений, всем пациенткам назначали профилактические дозы НМГ (эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки) и низкие дозы АСК (150 мг 1 раз в сутки).

## Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** женщины репродуктивного возраста с носительством АФА и волчаночного антикоагулянта (ВА); отягощенный тромботический или акушерско-гинекологический анамнез (ранние и поздние репродуктивные потери, ЗРП, антенатальная гибель плода, ПОНРП, бесплодие, неудачи ЭКО, ПЭ); I триместр беременности; подписанное информированное согласие.

**Критерии исключения:** тяжелая сопутствующая соматическая патология (декомпенсированная почечная недостаточность, печеночная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го и 2-го типа); наличие эндокринных, генетических, инфекционных и анатомических факторов невынашивания беременности.

### Группы обследованных / Study groups

Беременные пациентки с носительством АФА были разделены на 3 группы с помощью генератора случайных чисел. В дополнение к назначенной терапии НМГ (эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки) и АСК (150 мг 1 раз в сутки) группа 1 (n = 50) в 6–8 нед, 12–14 нед и 22–24 нед беременности получала курсы мембранного ПФ. Курс состоял из 4 сеансов, за 1 сеанс объем плазмафильтрата составлял 30 % от объема циркулирующей плазмы пациентки, объем инфузионной терапии составлял в 2 раза больше полученного плазмафильтрата. В качестве антикоагулянтов использовали нефракционированный гепарин (3500–5000 ЕД), а также 4 % раствор цитрата натрия в объеме до 100 мл (в зависимости от необходимого объема плазмафильтрата). Группа 2 (n = 50) в аналогичные сроки беременности получала курсы ВВИГ в курсовой дозе 300 мл (15 г); группа 3 (n = 50) не получала дополнительных методов терапии (**рис. 1**).

### Методы обследования / Study methods

Все женщины проходили комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее сбор анамнеза, лабораторные методы: иммуноферментный анализ определения АФА, ВА, клинический и биохимический анализ крови, а также инструментальное исследование, в частности, ультразвуковое исследование, включавшее в себя ультразвуковую фетометрию и доплерометрическое исследование плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока (систолическое-диастолическое отношение, индекс резистентности, пульсационный индекс).

### Этические аспекты / Ethical aspects

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики. Все женщины

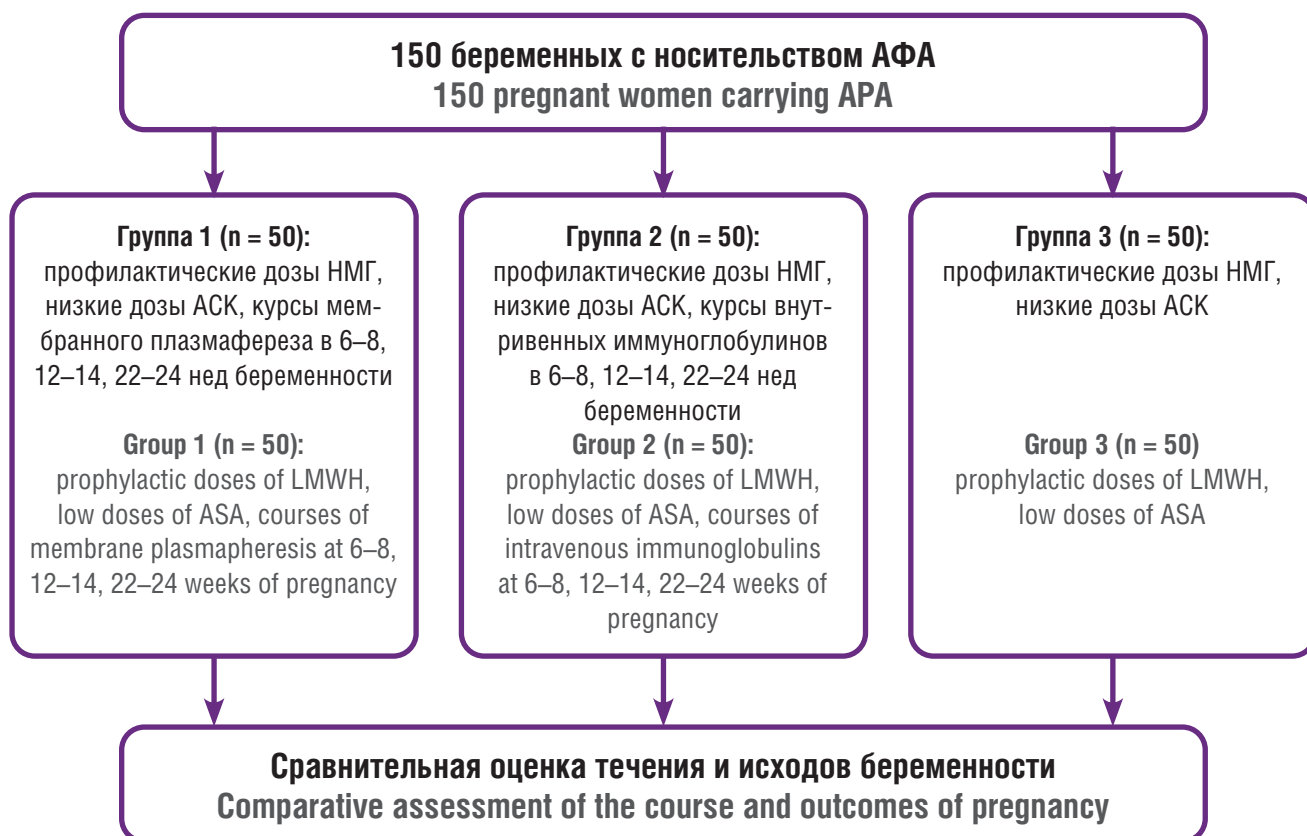


Рисунок 1. Дизайн исследования.

**Примечание:** АФА – антифосфолипидные антитела; НМГ – низкомолекулярные гепарины; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Figure 1. Study design.

**Note:** APA – antiphospholipid antibodies; LMWH – low molecular weight heparins; ASA – acetylsalicylic acid.

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

### Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов биостатистики, реализованных в пакетах программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами), минимальными и максимальными значениями, рассчитывали среднее арифметическое и статистическую ошибку среднего ( $M \pm m$ ). Для межгрупповых сравнений по качественным признакам использован точный критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Гипотезу о равенстве двух значений отвергали при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение / Results and Discussion

#### Клиническая характеристика обследованных пациенток / Clinical characteristics of patients examined

В исследование были включены 150 пациенток, имевших в анамнезе невынашивание беременности,

плацента-ассоциированные и тромбозоэмболические осложнения, циркуляцию АФА в крови. Средний возраст женщин составил  $30,5 \pm 2,8$  лет.

Частота осложнений беременности в анамнезе у женщин, вступивших в исследование, представлена в **таблице 1**. Как можно видеть, наиболее часто встречались невынашивание беременности в I триместре, неудачные попытки ЭКО и антенатальная гибель плода.

По наличию сопутствующей экстрагенитальной патологии получены следующие данные, представленные в **таблице 2**.

Статистически значимых различий между группами не выявлено, таким образом все группы женщин были сопоставимы по возрасту, частоте выявления акушерских осложнений и сопутствующей экстрагенитальной патологии.

#### Структура и частота осложнений беременности / Pattern and frequency of pregnancy complications

Структура и частота осложнений беременности в группах обследованных пациенток представлена в **таблице 3** и на **рисунке 2**.

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

**Таблица 1.** Структура осложнений беременности в анамнезе у обследованных пациенток.**Table 1.** The pattern of previous pregnancy complications in patients examined.

| Осложнение беременности<br>Pregnancy complication                                                                | Группа 1<br>Group 1<br>(n = 50)<br>n (%) | Группа 2<br>Group 2<br>(n = 50)<br>n (%) | Группа 3<br>Group 3<br>(n = 50)<br>n (%) | p                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Неудачные попытки ЭКО<br>Failed IVF attempts                                                                     | 13 (26,0)                                | 10 (20,0)                                | 8 (16,0)                                 | p = 0,462<br>p <sub>1,2</sub> = 0,476<br>p <sub>1,3</sub> = 0,220<br>p <sub>2,3</sub> = 0,795 |
| Невынашивание беременности в I триместре<br>Miscarriage in the first trimester                                   | 27 (54,0)                                | 30 (60,0)                                | 27 (54,0)                                | p = 0,784<br>p <sub>1,2</sub> = 0,545<br>p <sub>1,3</sub> = 1,000<br>p <sub>2,3</sub> = 0,545 |
| Невынашивание беременности во II триместре<br>Miscarriage in the second trimester                                | 6 (12,0)                                 | 6 (12,0)                                 | 8 (16,0)                                 | p = 0,656<br>p <sub>1,2</sub> = 1,000<br>p <sub>1,3</sub> = 0,774<br>p <sub>2,3</sub> = 0,554 |
| Аntenатальная гибель плода<br>Antenatal fetal death                                                              | 7 (14,0)                                 | 8 (16,0)                                 | 3 (6,0)                                  | p = 0,266<br>p <sub>1,2</sub> = 1,000<br>p <sub>1,3</sub> = 0,318<br>p <sub>2,3</sub> = 0,200 |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты<br>Premature detachment of a normally located placenta | 2 (4,0)                                  | 1 (5,0)                                  | 4 (8,0)                                  | p = 0,350<br>p <sub>1,2</sub> = 1,000<br>p <sub>1,3</sub> = 0,678<br>p <sub>2,3</sub> = 0,362 |
| Малый для гестационного возраста плод<br>Small for gestational age fetus                                         | 1 (5,0)                                  | 2 (4,0)                                  | 1 (5,0)                                  | p = 0,773<br>p <sub>1,2</sub> = 1,000<br>p <sub>1,3</sub> = 1,000<br>p <sub>2,3</sub> = 1,000 |
| Задержка роста плода<br>Fetal growth retardation                                                                 | 7 (14,0)                                 | 3 (6,0)                                  | 3 (6,0)                                  | p = 0,260<br>p <sub>1,2</sub> = 0,318<br>p <sub>1,3</sub> = 0,318<br>p <sub>2,3</sub> = 1,000 |
| Презеклампсия<br>Preeclampsia                                                                                    | 3 (6,0)                                  | 3 (6,0)                                  | 6 (12,0)                                 | p = 0,443<br>p <sub>1,2</sub> = 1,000<br>p <sub>1,3</sub> = 0,487<br>p <sub>2,3</sub> = 0,487 |

**Примечание:** p – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3; p<sub>1,2</sub> – статистическая значимость различий между группами 1 и 2; p<sub>1,3</sub> – статистическая значимость различий между группами 1 и 3; p<sub>2,3</sub> – статистическая значимость различий между группами 2 и 3; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

**Note:** p – significant differences between groups 1, 2, 3; p<sub>1,2</sub> – significant differences between groups 1 and 2; p<sub>1,3</sub> – significant differences between groups 1 and 3; p<sub>2,3</sub> – significant differences between groups 2 and 3; IVF – in vitro fertilization.

статистически значимых различий не установлено (p<sub>1,3</sub> = 0,170); при сравнении групп 1 и 2 чаще малый для гестационного возраста плод встречался в группе 1 (p<sub>1,2</sub> = 0,018).

Встречаемость ЗРП значимо различалась между группами (p < 0,0001). Наиболее часто осложнение выявлено в группе 3 при сравнении с группой 2 (p<sub>2,3</sub> = 0,003); при сравнении с группой 1 статистически значимых различий не наблюдалось (p<sub>1,3</sub> = 0,150); при сравнении групп 1 и 2 ЗРП чаще встречалась в группе 1 (p<sub>1,2</sub> = 0,024).

Развитие гестационной артериальной гипертензии (АГ) значимо различалось между группами (p < 0,0001). Наиболее часто гестационная АГ встречалась в группе 3 при сравнении с группой 2 (p<sub>2,3</sub> < 0,0001); при сравнении с группой 1 статистически значимых различий не наблюдалось (p<sub>1,3</sub> = 0,089); при сравне-

нии групп 1 и 2 гестационная АГ чаще встречалась в группе 1 (p<sub>1,2</sub> = 0,0008).

Развитие умеренной ПЭ значимо различалось между группами (p = 0,007). Наиболее умеренная ПЭ встречалась в группе 3 при сравнении с группами 1 и 2 (p<sub>1,3</sub> = 0,071; p<sub>2,3</sub> = 0,0019); при сравнении групп 1 и 2 статистически значимых различий не наблюдалось (p<sub>1,2</sub> = 0,064). При оценке осложнения беременности в виде тяжелой ПЭ статистически значимых различий между группами беременных не наблюдалось (p = 0,422).

Развитие внутрипеченочного холестаза при беременности значимо различалось между группами (p = 0,007). Наиболее часто осложнение встречалось в группах 2 и 3 при сравнении с группой 1 (p<sub>1,2</sub> = 0,013; p<sub>1,3</sub> = 0,003); при сравнении групп 2 и 3 статистически значимых различий не наблюдалось (p<sub>2,3</sub> = 0,987).

Таблица 2. Структура сопутствующей экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток.

Table 2. The pattern of concomitant extragenital pathology in patients examined.

| Сопутствующая патология<br>Comorbidity                                                            | Группа 1<br>Group 1<br>(n = 50)<br>n (%) | Группа 2<br>Group 2<br>(n = 50)<br>n (%) | Группа 3<br>Group 3<br>(n = 50)<br>n (%) | p                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит)<br>Autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis) | 16 (32,0)                                | 11 (22,0)                                | 9 (18,0)                                 | $p = 0,265$<br>$p_{1,2} = 0,373$<br>$p_{1,3} = 0,106$<br>$p_{2,3} = 0,461$ |
| Тромбоз глубоких вен при беременности<br>Deep vein thrombosis during pregnancy                    | 4 (8,0)                                  | 2 (4,0)                                  | 6 (12,0)                                 | $p = 0,337$<br>$p_{1,2} = 0,678$<br>$p_{1,3} = 0,741$<br>$p_{2,3} = 0,269$ |
| Хроническая артериальная гипертензия<br>Chronic arterial hypertension                             | 3 (6,0)                                  | 4 (8,0)                                  | 2 (4,0)                                  | $p = 0,701$<br>$p_{1,2} = 1,000$<br>$p_{1,3} = 1,000$<br>$p_{2,3} = 0,678$ |
| Хронический холецистит/холецистэктомия<br>Chronic cholecystitis/cholecystectomy                   | 1 (2,0)                                  | 2 (4,0)                                  | 0 (0)                                    | $p = 0,358$<br>$p_{1,2} = 1,000$<br>$p_{1,3} = 0,495$<br>$p_{2,3} = 0,495$ |
| Бронхиальная астма<br>Bronchial asthma                                                            | 1 (2,0)                                  | 1 (2,0)                                  | 0 (0)                                    | $p = 0,602$<br>$p_{1,2} = 1,000$<br>$p_{1,3} = 1,000$<br>$p_{2,3} = 1,000$ |
| Варикозная болезнь<br>Varicose disease                                                            | 10 (20,0)                                | 7 (14,0)                                 | 9 (18,0)                                 | $p = 0,722$<br>$p_{1,2} = 0,595$<br>$p_{1,3} = 1,000$<br>$p_{2,3} = 0,786$ |
| Хронический пиелонефрит<br>Chronic pyelonephritis                                                 | 9 (18,0)                                 | 5 (10,0)                                 | 4 (8,0)                                  | $p = 0,266$<br>$p_{1,2} = 0,388$<br>$p_{1,3} = 0,234$<br>$p_{2,3} = 0,786$ |

**Примечание:** p – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3;  $p_{1,2}$  – статистическая значимость различий между группами 1 и 2;  $p_{1,3}$  – статистическая значимость различий между группами 1 и 3;  $p_{2,3}$  – статистическая значимость различий между группами 2 и 3.

**Note:** p – significant differences between groups 1, 2, 3;  $p_{1,2}$  – significant differences between groups 1 and 2;  $p_{1,3}$  – significant differences between groups 1 and 3;  $p_{2,3}$  – significant differences between groups 2 and 3.

Развитие анемии при беременности значимо различалось между группами ( $p < 0,0001$ ). Наиболее часто анемия встречалась 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 различий не наблюдалось ( $p_{2,3} = 0,897$ ).

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 различий не наблюдалось ( $p_{2,3} = 0,727$ ).

Таким образом, в группе 3 наиболее часто встречались малый для гестационного возраста плод и ЗРП, умеренная ПЭ и гестационная АГ по сравнению с группами 1 и 2.

Сравнение групп 1 и 2 установило, что в группе 1 чаще встречались малый для гестационного возраста плод и ЗРП, гестационная АГ, анемия и латентный де-

фицит железа, в группе 2 чаще встречался внутрипеченочный холестаз при беременности.

### Оценка исходов родов / Assessment of birth outcomes

При оценке исходов родов у пациенток с носительством АФА получены следующие результаты.

В группе 1 роды в срок случились у 47 (94 %) пациенток, 3 (6 %) пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения по поводу тяжелой ПЭ (один случай) и по поводу отсутствия эффекта от лечения умеренной ПЭ (2 случая).

В группе 2 роды в срок случились у 49 (98 %) пациенток: преждевременные роды после 34 нед беременности оперативным путем закончились в одном (2 %) случае по поводу тяжелой ПЭ.

В группе 3 роды в срок случились у 46 (92 %) женщин, у 3 (6 %) пациенток произошли преждевременные роды после 34 нед, показанием явилась тяжелая ПЭ. У одной пациентки случился самопроизвольный

**Таблица 3.** Структура осложнений беременности в группах обследованных пациенток.**Table 3.** Pattern of pregnancy complications in the groups of patients examined.

| Осложнение<br>Complication                                                              | Группа 1<br>Group 1<br>(n = 50)<br>n (%) | Группа 2<br>Group 2<br>(n = 50)<br>n (%) | Группа 3<br>Group 3<br>(n = 50)<br>n (%) | p                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушение гемодинамики 1-ой степени<br>Grade 1 haemodynamic compromise                  | 21 (42,0)                                | 11 (22,0)                                | 30 (61,2)                                | $p < 0,0001$<br>$p_{1,2} = 0,024$<br>$p_{1,3} = 0,0015$<br>$p_{2,3} = 0,0001$ |
| Малый для гестационного возраста плод<br>Small for gestational age fetus                | 11 (22,0)                                | 5 (10,0)                                 | 21 (42,9)                                | $p = 0,001$<br>$p_{1,2} = 0,018$<br>$p_{1,3} = 0,170$<br>$p_{2,3} = 0,0002$   |
| Задержка роста плода<br>Fetal growth retardation                                        | 4 (8,0)                                  | 0 (0)                                    | 8 (16,3)                                 | $p < 0,0001$<br>$p_{1,2} = 0,024$<br>$p_{1,3} = 0,150$<br>$p_{2,3} = 0,003$   |
| Гестационная артериальная гипертензия<br>Gestational arterial hypertension              | 13 (26,0)                                | 1 (2,0)                                  | 16 (32,7)                                | $p < 0,0001$<br>$p_{1,2} = 0,0008$<br>$p_{1,3} = 0,089$<br>$p_{2,3} < 0,0001$ |
| Умеренная преэклампсия<br>Moderate preeclampsia                                         | 7 (14,0)                                 | 2 (4,0)                                  | 13 (26,5)                                | $p = 0,007$<br>$p_{1,2} = 0,064$<br>$p_{1,3} = 0,071$<br>$p_{2,3} = 0,0019$   |
| Тяжелая преэклампсия<br>Severe preeclampsia                                             | 1 (2,0)                                  | 1 (2,0)                                  | 3 (6,1)                                  | $p = 0,422$                                                                   |
| Внутрипеченочный холестаз при беременности<br>Intrahepatic cholestasis during pregnancy | 5 (10,0)                                 | 16 (32,0)                                | 17 (35,4)                                | $p = 0,007$<br>$p_{1,2} = 0,013$<br>$p_{1,3} = 0,003$<br>$p_{2,3} = 0,987$    |
| Анемия<br>Anemia                                                                        | 29 (58,0)                                | 2 (8,0)                                  | 6 (12,2)                                 | $p < 0,0001$<br>$p_{1,2} < 0,0001$<br>$p_{1,3} < 0,0001$<br>$p_{2,3} = 0,897$ |
| Латентный дефицит железа<br>Latent iron deficiency                                      | 39 (78,0)                                | 12 (24,0)                                | 14 (28,6)                                | $p < 0,0001$<br>$p_{1,2} < 0,0001$<br>$p_{1,3} < 0,0001$<br>$p_{2,3} = 0,727$ |

**Примечание:** p – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3;  $p_{1,2}$  – статистическая значимость различий между группами 1 и 2;  $p_{1,3}$  – статистическая значимость различий между группами 1 и 3;  $p_{2,3}$  – статистическая значимость различий между группами 2 и 3.

**Note:** p – significant differences between groups 1, 2, 3;  $p_{1,2}$  – significant differences between groups 1 and 2;  $p_{1,3}$  – significant differences between groups 1 and 3;  $p_{2,3}$  – significant differences between groups 2 and 3.

выкидыш в сроке 14/15 нед, причиной явился инфекционный фактор (острый метроэндометрит по данным гистологического исследования), пациентка была исключена из исследования.

Статистических различий при преждевременных родах в антропометрических показателях и оценке по шкале Апгар новорожденных не получено, кровопотеря была в пределах физиологических значений.

В **таблице 4** представлены данные пациенток, у которых случились срочные роды; значимых различий ни по одному из показателей не обнаружено.

В **таблице 5** представлены данные по пациенткам, родоразрешенных через естественные родовые пути

и путём операции кесарева сечения. В группе 3 чаще встречалось оперативное родоразрешение по сравнению с группой 1; статистически значимых различий между другими группами не получено.

На сегодняшний день нет единых рекомендаций по лечению пациенток с носительством АФА, что вызывает сложности при выборе тактики ведения беременности у данной группы женщин.

В нашем исследовании в группе пациенток, получавших курсы ВВИГ, частота развития умеренной и тяжелой ПЭ, ЗРП была значимо ниже относительно других групп, что свидетельствует о более высокой эффективности комплексной терапии,

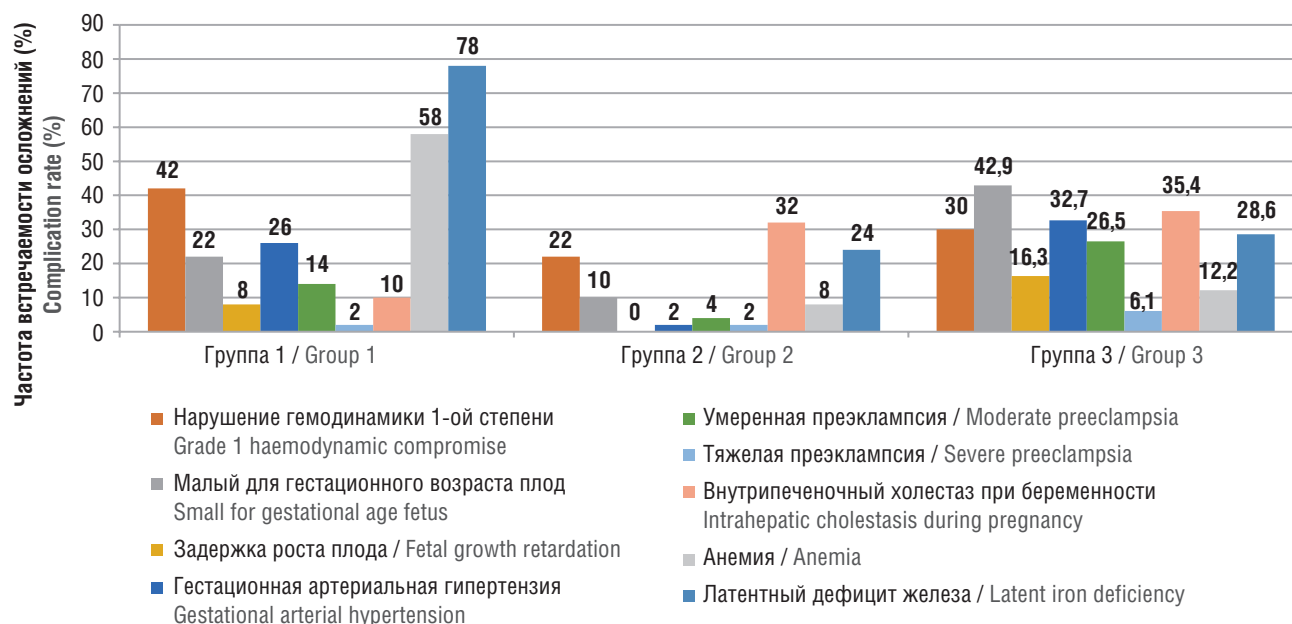


Рисунок 2. Структура осложнений беременности в группах обследованных пациенток.

Figure 2. Pattern of pregnancy complications in the groups of patients examined.

Таблица 4. Исходы срочных родов в группах обследованных пациенток.

Table 4. Outcomes of term pregnancy in the groups of patients examined.

| Показатель<br>Parameter                                                              | Группа 1 / Group 1<br>(n = 47)      | Группа 2 / Group 2<br>(n = 49)      | Группа 3 / Group 3<br>(n = 46)      | p        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Масса тела ребенка, г, M ± m<br>Neonate body weight, g, M ± m<br>Min÷Max             | 3312,89 ± 455,08<br>2250,00÷4380,00 | 3296,51 ± 561,06<br>2450,00÷4250,00 | 3183,90 ± 426,19<br>2100,00÷4050,00 | p > 0,05 |
| Рост ребенка, см, M ± m<br>Neonate height, cm, M ± m<br>Min÷Max                      | 50,24 ± 1,81<br>46,00÷55,00         | 49,63 ± 3,31<br>47,00÷56,00         | 49,90 ± 1,76<br>46,00÷55,00         | p > 0,05 |
| Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, M ± m<br>1 minute Apgar score, M ± m<br>Min÷Max | 7,89 ± 0,31<br>7,00÷8,00            | 7,95 ± 0,30<br>6,00÷8,00            | 7,98 ± 0,16<br>7,00÷8,00            | p > 0,05 |
| Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, M ± m<br>5 minute Apgar score, M ± m<br>Min÷Max | 8,84 ± 0,37<br>8,00÷9,00            | 8,81 ± 0,45<br>7,00÷9,00            | 8,68 ± 0,47<br>8,00÷9,00            | p > 0,05 |
| Кровопотеря в родах, мл, M ± m<br>Blood loss during childbirth, ml, M ± m<br>Min÷Max | 375,00 ± 152,54<br>200,00÷830,00    | 378,60 ± 112,09<br>250,00÷650,00    | 465,85 ± 132,43<br>250,00÷550,00    | p > 0,05 |

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3.

Note: p – significant differences between groups 1, 2, 3.

Таблица 5. Методы родоразрешения в группах обследованных пациенток.

Table 5. Route of delivery in the groups of patients examined.

| Роды<br>Delivery                                     | Группа 1 / Group 1<br>(n = 50)<br>n (%) | Группа 2 / Group 2<br>(n = 50)<br>n (%) | Группа 3 / Group 3<br>(n = 49)<br>n (%) | p                                                                                             |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Через естественные родовые пути<br>Natural delivery  | 30 (60,0)                               | 29 (58,0)                               | 20 (40,8)                               | p = 0,088<br>p <sub>1,2</sub> = 0,839<br>p <sub>1,3</sub> = 0,046<br>p <sub>2,3</sub> = 0,072 |
| Путем операции кесарева сечения<br>Caesarian section | 20 (40,0)                               | 21 (42,0)                               | 29 (59,2)                               | p = 0,142<br>p <sub>1,2</sub> = 0,839<br>p <sub>1,3</sub> = 0,072<br>p <sub>2,3</sub> = 0,110 |

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3; p<sub>1,2</sub> – статистическая значимость различий между группами 1 и 2; p<sub>1,3</sub> – статистическая значимость различий между группами 1 и 3; p<sub>2,3</sub> – статистическая значимость различий между группами 2 и 3.Note: p – significant differences between groups 1, 2, 3; p<sub>1,2</sub> – significant differences between groups 1 and 2; p<sub>1,3</sub> – significant differences between groups 1 and 3; p<sub>2,3</sub> – significant differences between groups 2 and 3.

использованной у этой группы пациенток. Также следует отметить отсутствие венозных тромбоэмболических осложнений в нашем исследовании, что говорит об эффективной профилактике назначения профилактических доз НМГ.

В литературных источниках имеется мало данных по исследуемой теме. В ряде исследований продемонстрированы преимущества комбинированной терапии НМГ и АСК по сравнению с монотерапией АСК [13, 14]. Имеются данные о высокой эффективности и низкой частоте осложнений беременности при применении ВВИГ. По мнению ряда авторов, ВВИГ в последние несколько лет получили широкое распространение в терапии АФС при беременности, особенно в комплексной терапии АФС, рефрактерного к стандартной терапии, и при катастрофическом АФС [22–24].

## Заключение / Conclusion

Таким образом, в группе пациенток, получавших курсы ВВИГ в дополнение к профилактическим дозам НМГ и низким дозам АСК, риски развития плацента-ассоциированных осложнений и железодефицитных состояний оказались ниже относительно других групп, что свидетельствует о более высокой эффективности комплексной терапии при носительстве АФА. Однако развитие внутрипеченочного холестаза при беременности реже встречалось в группе пациенток, получавших курсы мембранного ПФ, что может быть объяснено дополнительным эффектом эфферентных методов терапии и может быть учтено при дифференцированном подходе к ведению пациенток с наличием патологии печени и желчного пузыря.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ARTICLE INFORMATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Поступила: 03.04.2023. В доработанном виде: 24.04.2023.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Received: 03.04.2023. Revision received: 24.04.2023.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Принята к печати: 26.04.2023. Опубликовано: 30.04.2023.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Accepted: 26.04.2023. Published: 30.04.2023.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Вклад авторов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Author's contribution                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Багдасарова Ю.С. – обзор публикаций, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;<br>Зайнулина М.С. – концепция и дизайн исследования, экспертная оценка данных, редактирование текста;<br>Николаева М.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста.                                                                                                                                                                                                                                                          | Bagdasarova Yu.S. – review of publications, collection and processing of material, statistical data processing, text writing;<br>Zainulina M.S. – study concept and design, expert data assessment, text editing;<br>Nikolaeva M.G. – study concept and design, text editing.                                                                                                                                                                                                                    |
| Конфликт интересов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Conflict of interests                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | The authors declare no conflict of interest regarding this publication.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Финансирование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Funding                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Согласие пациентов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patient consent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Получено.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Obtained.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Политика раскрытия данных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Clinical Trials Disclosure Policy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) будут доступны исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение, спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик yuliadolgova@bk.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным. | Study protocol, statistical analysis plan, analytic code, individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures, and appendices) will be available for the researchers who provide a methodologically sound proposal beginning 3 months and ending 5 years following article publication. Proposals should be directed to yuliadolgova@bk.ru. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement. |
| Происхождение статьи и рецензирование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Provenance and peer review                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Not commissioned; externally peer reviewed.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## Литература:

- da Silva Santos T., Ieque A.L., de Carvalho H.C. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2017;123:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.007>.
- Antovic A., Sennström M., Bremme K., Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000197. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000197>.
- Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G. et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):257–67. <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0430-5>.
- Chighizola C.B., Gerosa M., Meroni P.L. New tests to detect antiphospholipid antibodies: anti-domain I beta-2-glycoprotein-I antibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(2):402. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0402-7>.
- Вереина Н.К., Чулков В.С., Чулков В.С., Мовчан Т.В. Взаимосвязь длительной персистенции антифосфолипидных антител с клиническим и лабораторным профилем риска у женщин. *Терапия.* 2020;6(1):52–8. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.1.52-58>.
- Rottenstreich A., Arad A., Terespolsky H. et al. Antiphospholipid antibody profile-based outcome of purely vascular and purely obstetric

- antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(2):166–73. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1672-8>.
7. Saccone G., V. Berghella V., Maruotti G.M. et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):525.e1–525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>.
  8. Czwalińska A., Bergmann F. Prevention of pregnancy complications in antiphospholipid syndrome. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):174–83. <https://doi.org/10.1055/a-1113-0689>.
  9. Ruffatti A., Favaro M., Calligaro A. et al. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):347–58. <https://doi.org/10.1080/17446666.2019.1565995>.
  10. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
  11. Тетрушвили Н.К., Ионанидзе Т.Б., Агаджанова А.А., Менжинская И.В. Использование бемипарина в лечении акушерского антифосфолипидного синдрома. *Гинекология*. 2015;17(3):49–51.
  12. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
  13. Naru T., Khan R.S., Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. *East Mediterr Health J*. 2010;16:308–12.
  14. Mohamed K.A.A., Saad A.S. Enoxaparin and aspirin therapy for recurrent pregnancy loss due to anti-phospholipid syndrome (APS). *Middle East Fertil Soc J*. 2014;19(3):176–82. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2013.12.004>.
  15. Сельков С.А., Зайнулина М.С., Чугунова А.А. и др. Клинико-иммунологическое обоснование использования иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении антифосфолипидного синдрома при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(2):11–5.
  16. D'Mello R.J., Hsu C.-D., Chaiworapongsa P., Chaiworapongsa T. Update on the use of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Neoreviews*. 2021;22(1):e7–e24. <https://doi.org/10.1542/neo.22-1-e7>.
  17. Christiansen O.B., Kolte A.M., Krog M.C. et al. Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update. *J Reprod Immunol*. 2019;133:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.06.001>.
  18. 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;21(5):53–8. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190668>.
  19. Rose H.L., Ho W.K. Management of very high risk pregnancy with secondary anti-phospholipid syndrome and triple positivity to the antiphospholipid antibodies. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(4):453–6. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1080-7>.
  20. Mayer-Pickel K., Horn S., Lang U., Cervar-Zivkovic M. Response to plasmapheresis measured by angiogenic factors in a woman with antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:123408. <https://doi.org/10.1155/2015/123408>.
  21. Орлова Е.С., Чепанов С.В., Корнюшина Е.А. и др. Оценка динамики титра антифосфолипидных антител у беременных с различными подходами к терапии антифосфолипидного синдрома. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2019;(2):33.1.
  22. Ruffatti A., M. Favaro M., Hoxha A. et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol*. 2016;115:14–9. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.03.004>.
  23. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013;22(1):6–17. <https://doi.org/10.1177/0961203312465782>.
  24. Tenti S., Chelieschi S., Guidelli G.M. et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):226–35. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.009>.

## References:

1. da Silva Santos T., Ieque A.L., de Carvalho H.C. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2017;123:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.007>.
2. Antovic A., Sennström M., Bremme K., Svenungsson E. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000197. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000197>.
3. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G. et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17(3):257–67. <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0430-5>.
4. Chighizola C.B., Gerosa M., Meroni P.L. New tests to detect antiphospholipid antibodies: anti-domain I beta-2-glycoprotein-I antibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):402. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0402-7>.
5. Vereina N.K., Chulkov V.S., Chulkov V.I., Movchan T.V. The relationship of long-term persistence of antiphospholipid antibodies with clinical and laboratory risk profile in women. [Vzaimosvyaz' dlitel'noj persistencii antifosfolipidnyh antitel s klinicheskim i laboratornym profilom riska u zhenshchin]. *Terapiya*. 2020;6(1):52–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.1.52-58>.
6. Rottenstreich A., Arad A., Terespolsky H. et al. Antiphospholipid antibody profile-based outcome of purely vascular and purely obstetric antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(2):166–73. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1672-8>.
7. Saccone G., V. Berghella V., Maruotti G.M. et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):525.e1–525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>.
8. Czwalińska A., Bergmann F. Prevention of pregnancy complications in antiphospholipid syndrome. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):174–83. <https://doi.org/10.1055/a-1113-0689>.
9. Ruffatti A., Favaro M., Calligaro A. et al. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):347–58. <https://doi.org/10.1080/17446666.2019.1565995>.
10. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
11. Tetruashvili N.K., Ionanidze T.B., Agadzhanova A.A., Menzhinskaya I.V. The use of bempiparin in obstetric antiphospholipid syndrome. [Iskol' zovanie bemiparina v lechenii akusherskogo antifosfolipidnogo sindroma]. *Ginekologiya*. 2015;17(3):49–51. (In Russ.).
12. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
13. Naru T., Khan R.S., Ali R. Pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome on low-dose aspirin and heparin: a retrospective study. *East Mediterr Health J*. 2010;16:308–12.
14. Mohamed K.A.A., Saad A.S. Enoxaparin and aspirin therapy for recurrent pregnancy loss due to anti-phospholipid syndrome (APS). *Middle East Fertil Soc J*. 2014;19(3):176–82. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2013.12.004>.
15. Selkov S.A., Zainulina M.S., Chugunova A.A. et al. Clinical and immunological substantiation of the use of immunoglobulins for intravenous administration in the treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. [Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v lechenii antifosfolipidnogo sindroma pri beremennosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2012;61(2):11–5. (In Russ.).
16. D'Mello R.J., Hsu C.-D., Chaiworapongsa P., Chaiworapongsa T. Update on the use of intravenous immunoglobulin in pregnancy. *Neoreviews*. 2021;22(1):e7–e24. <https://doi.org/10.1542/neo.22-1-e7>.

17. Christiansen O.B., Kolte A.M., Krog M.C. et al. Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update. *J Reprod Immunol.* 2019;133:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.06.001>.
18. Kravchenko E.N., Goncharova A.A. Correlation between indicators of hemostasis system activity and antiphospholipid antibodies levels in women with miscarriage. [Korrelatsionnyye svyazi mezhdu pokazatelyami aktivnosti svertvyvayushchei sistemy krovi i sodержaniem antifosfolipidnykh antitel u zhenshchin s nevnashivaniem beremennosti]. *Ginekologiya.* 2019;21(5):53–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190668>.
19. Rose H.L., Ho W.K. Management of very high risk pregnancy with secondary anti-phospholipid syndrome and triple positivity to the antiphospholipid antibodies. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(4):453–6. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1080-7>.
20. Mayer-Pickel K., Horn S., Lang U., Cervar-Zivkovic M. Response to plasmapheresis measured by angiogenic factors in a woman with antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:123408. <https://doi.org/10.1155/2015/123408>.
21. Orlova E.S., Chepanov S.V., Korniyushina E.A. et al. Evaluation of the dynamics of antiphospholipid antibodies titer in pregnant women with different approaches to the treatment of antiphospholipid syndrome. [Ocenka dinamiki titra antifosfolipidnykh antitel u beremennykh s razlichnymi podhodami k terapii antifosfolipidnogo sindroma]. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2019;(2):33.1. (In Russ.).
22. Ruffatti A., M. Favaro M., Hoxha A. et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol.* 2016;115:14–9. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.03.004>.
23. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus.* 2013;22(1):6–17. <https://doi.org/10.1177/0961203312465782>.
24. Tenti S., Cheleschi S., Guidelli G.M. et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):226–35. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.009>.

#### Сведения об авторах:

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

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

**Николаева Мария Геннадьевна** – д.м.н., 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907. Researcher ID: AAI-6271-2020.

#### About the authors:

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

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

**Mariya G. Nikolaeva** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Senior Researcher, Altai Branch of National Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907. Researcher ID: AAI-6271-2020.