

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 1

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

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@jrbis.ru](mailto:info@jrbis.ru).



# Использование плазмафереза в лечении пациенток с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе и наличием антифосфолипидных антител

Д.Р. Еремеева<sup>1,2</sup>, М.С. Зайнулина<sup>1,2</sup>, Ю.С. Долгова<sup>1,2</sup>,  
Р.А. Шахалиев<sup>1</sup>, О.А. Сильванович<sup>3</sup>, Л.А. Павлова<sup>3</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 «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

**Для контактов:** Дина Рустемовна Еремеева, e-mail: [dina-bikmullina@yandex.ru](mailto:dina-bikmullina@yandex.ru)

## Резюме

**Цель исследования:** оценить эффективность применения плазмафереза в комбинации с терапией низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и ацетилсалициловой кислотой (АСК) у женщин с высокими титрами антифосфолипидных антител (АФА) и повторными акушерскими потерями.

**Материалы и методы.** Проведено 327 сеансов плазмафереза 75 пациенткам: на этапе подготовки к беременности – 17 (22,6 %) женщинам, в I триместре – 11 (19,0 %) беременным, во II триместре – 33 (56,9 %) беременным, в III триместре – 34 (58,6 %) беременным. Критерием включения в исследование явилось наличие высоких титров как критерияльных, так и некритерияльных АФА у беременных с потерями и неблагоприятными исходами беременности в анамнезе. У 36 (62,1 %) женщин имелись потери беременности в анамнезе. Все пациентки получали терапию низкими дозами АСК и НМГ, 15 (25,86 %) беременных также получали курсы внутривенных иммуноглобулинов в I и II триместрах.

**Результаты.** Родоразрешено 47 беременных, у 10 беременность на данный момент прогрессирует. Роды в срок прошли у 40 (85,1 %) пациенток, у 23 (48,9 %) беременных роды прошли через естественные родовые пути. Средний вес плода составил  $3364,00 \pm 393,76$  г, рост –  $52,13 \pm 1,82$  см. Оценка по шкале Апгар в 100 % случаев составила 8 баллов. Путем операции кесарева сечения родоразрешены 24 (51,1 %) беременные. Средняя кровопотеря при оперативном родоразрешении составила  $528,64 \pm 166,10$  мл. Средний вес плода в группе родоразрешенных оперативным путем составил  $2982,14 \pm 582,88$  г, средний рост –  $49,14 \pm 4,09$  см, оценка по шкале Апгар –  $7,69 \pm 0,47$  балла. Преждевременные роды произошли в 7 (14,9 %) случаях, все – путем операции кесарева сечения. В одном случае беременность замерла при сроке 8/9 нед; по результатам кариотипирования abortного материала обнаружена хромосомная аномалия плода. Тяжелых акушерских осложнений не наблюдалось ни в одном случае.

**Заключение.** Комбинация плазмафереза с НМГ и АСК показала высокую эффективность в лечении акушерского антифосфолипидного синдрома – высокий процент благоприятных исходов беременности, отсутствие тяжелых акушерских осложнений.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, плазмаферез, низкомолекулярные гепарины, внутривенные иммуноглобулины, привычное невынашивание

**Для цитирования:** Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С., Долгова Ю.С., Шахалиев Р.А., Сильванович О.А., Павлова Л.А. Использование плазмафереза в лечении пациенток с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе и наличием антифосфолипидных антител. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(1):22–31. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.105>.

# Use of plasmapheresis in treatment of patients with unfavorable anamnestic pregnancy outcomes coupled to antiphospholipid antibodies

Dina R. Eremeeva<sup>1,2</sup>, Marina S. Zainulina<sup>1,2</sup>, Yulia S. Dolgova<sup>1,2</sup>,  
Rustam A. Shakhaliyev<sup>2</sup>, Olga A. Silvanovich<sup>3</sup>, Lada A. Pavlova<sup>3</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>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Health Ministry of Russian Federation;  
2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia

**Corresponding author:** Dina R. Eremeeva, e-mail: dina-bikmullina@yandex.ru

## Abstract

**Aim:** to evaluate efficacy of plasmapheresis combined with low molecular weight heparins (LMWH) and acetylsalicylic acid (ASA).

**Materials and Methods.** 327 plasmapheresis sessions were performed for 75 patients: 17 (22.6 %) patients during preparation for pregnancy, 11 (19.0 %) pregnant women in the first trimester, 33 (56.9 %) pregnant women in the second trimester, and 34 (58.6 %) pregnant women in the third trimester. Study inclusion criteria were as follows: high titers of antiphospholipid antibodies (APA) as well as included non-inclusion criteria in pregnant women with miscarriages and unfavorable anamnestic pregnancy outcome. 36 (62.1 %) women had pregnancy loss in anamnesis. All patients received low-dose ASA and LMWH therapy; 15 (25.86 %) pregnant women also received courses of intravenous immunoglobulins in the first and second trimesters.

**Results.** 47 pregnant women had delivery, whereas 10 of women had pregnancy in progress. Term delivery was in 40 (85.1 %) patients, so that 23 (48.9 %) pregnant women had delivery per vias naturales. The average weight of the fetus was 3364.00 ± 393.76 g, height – 52.13 ± 1.82 cm. In 100 % cases, Apgar score was 8 points. 24 (51.1%) pregnant women had delivery via cesarean section. The average blood loss comprised 528.64 ± 166.10 ml. The average fetal weight in group after surgical delivery was 2982.14 ± 582.88 g, average height – 49.14 ± 4.09 cm, the Apgar score – 7.69 ± 0.47 points. Preterm births were observed in 7 (14.9%) cases, all via cesarean section. In 1 case, early fetal death was at gestational age of 8/9 weeks; according to the karyotyping data, a fetal chromosomal abnormality was detected. No severe obstetric complications were observed.

**Conclusions.** Combining plasmapheresis with low dose LMWH and ASA therapy demonstrated high efficacy in treating obstetric APS manifested as high percentage of favorable pregnancy outcomes and low number of obstetric complications.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, plasmapheresis, low molecular weight heparins, intravenous immunoglobulins, recurrent pregnancy loss

**For citation:** Eremeeva D.R., Zainulina M.S., Dolgova J.S., Shakhaliyev R.A., Silvanovich O.A., Pavlova L.A. Use of plasmapheresis in treatment of patients with unfavorable anamnestic pregnancy outcomes coupled to antiphospholipid antibodies. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):22–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.105>.

## Введение / Introduction

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это аутоиммунное заболевание, связанное с наличием сосудистого тромбоза и/или акушерских осложнений, а также наличием антифосфолипидных антител (АФА) [1].

Согласно алгоритму, принятому в 2006 г. в Сиднее, для постановки диагноза АФС должны быть соблюдены строгие лабораторные и клинические критерии [2]. К принятым в практику акушерским критериям относятся: одна или несколько смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или позднее, и/или одни или несколько преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности, вызванных эклампсией или тяжелой преэклампсией, или плацентарной недостаточностью, и/или 3 или более последовательных самопроизвольных аборта до 10-й недели

беременности у пациенток, у которых была исключена хромосомная и экстрагенитальная патология. Не менее важным является обнаружение в крови специфических иммунологических маркеров – АФА. К данной группе антител относятся: антитела к кардиолипину IgM/IgG, к  $\beta_2$ -гликопротеину IgM/IgG и позитивный тест на волчаночный антикоагулянт (ВА) [2].

В последние годы исследователи обращают внимание на отдельный класс некритериальных АФА. Обнаружена выраженная взаимосвязь развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с высокими титрами данных антител. Так, антитела против протромбина (aPT) и фосфатидилсерин-протромбинового комплекса (aPS/PT) являются потенциальными диагностическими маркерами АФС [3]. Доказано, что наличие aPS/PT связано с артериальными тромбозами, тромботической микроангиопатией и другими тяже-

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

- ▶ На данном этапе сложно судить об эффективности изолированного применения плазмафереза (ПФ), его влиянии на течение и исход беременности, осложненной антифосфолипидным синдромом (АФС), поскольку процедуры всегда назначались в дополнение к другим методам лечения, включая стероиды, гепарин, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) или внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ).
- ▶ Стратегия терапии пациенток с АФС предусматривает сочетание стандартного лечения с одним или несколькими терапевтическими средствами среди стероидов, ВВИГ и терапевтическим ПФ.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Использование ПФ в комбинации с АСК и низкомолекулярными гепаринами в нашем исследовании позволило добиться высокого процента благоприятных исходов беременности.

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

- ▶ Следует продолжить изучение данной проблемы с целью поиска патогенетически обоснованных методов лечения беременных с АФС.

лыми осложнениями беременности [4, 5]. Антитела против других белков плазмы также могут быть значимы в диагностике АФС. Другие исследования показали, что титры антител против аннексина А2 и аннексина А5 связаны с тромбозами и осложнениями беременности [6]. Аутоантитела против ряда других белков, таких как протеин S, протеин С, плацентарный антикоагулянтный протеин (РАР-1) также выявлялись в высоком титре у пациентов с АФС [6]. Однако не до конца ясно, играют ли эти антитела причинную роль в патогенезе, и дает ли анализ на наличие этих антител возможность постановки диагноза АФС и стратификации риска.

**Патогенез / Pathogenesis**

В основе патогенеза несостоятельности или осложненного течения беременности при АФС лежит формирование плацентарной недостаточности, которая в свою очередь может быть опосредована как тромбогенным эффектом АФА, так и нетромботическими механизмами, обусловленными функциональными нарушениями в децидуальных клетках и нарушением инвазии трофобласта в спиральные артерии [7–9]. Также стоит отметить, что существуют экспериментальные исследования на животных, которые подтверждают способность большого количества АФА индуцировать задержку роста плода за счет отложения в плаценте IgG и компонента С3 системы комплемента, нейтрофильной инфильтрации и локальной секреции фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [10, 11].

Принцип действия плазмафереза при АФС заключается в удалении антител к фосфолипидам из крово-

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

- ▶ At this stage, it is hard to judge about efficacy of stand-alone plasmapheresis (PP), its impact on pregnancy course and outcome complicated by antiphospholipid syndrome (APS), because the procedures were always prescribed in addition to other therapeutic methods including steroids, heparin, low doses of acetylsalicylic acid (ASA) or intravenous immunoglobulins (IVIgs).
- ▶ The therapy strategy for patients with APS infers combined basic treatment with one or more therapeutic agents belonging to steroids, IVIGs and therapeutic PP.

**What are the new findings?**

- ▶ The use of PP in combination with ASA and low molecular weight heparins in our study allowed us to achieve a high percentage of favorable pregnancy outcomes.

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

- ▶ This issue should be further investigated in order to seek out for pathogenetically justified treatment methods for pregnant women with APS.

тока, что уменьшает их патологическое влияние на организм. На данном этапе сложно судить об эффективности изолированного применения плазмафереза, его влиянии на течение и исход беременности, осложненной АФС, поскольку процедуры всегда назначались в дополнение к другим методам лечения, включая стероиды, гепарин, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) или внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Стоит отметить, что использование плазмафереза у беременных с АФС не столь распространено, и описания в литературе ограничиваются сообщениями об отдельных случаях.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения плазмафереза в комбинации с терапией низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и АСК у женщин с высокими титрами АФА и повторными акушерскими потерями.

**Материалы и методы / Materials and Methods**

Проведено проспективное исследование, в котором изучено течение беременностей и их исходы у пациенток с высоким титром АФА и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

В СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» было проведено 327 сеансов мембранного плазмафереза 75 пациенткам в период с 2017 по 2019 гг. включительно. На этапе подготовки к беременности плазмаферез проводили 17 (22,6 %) женщинам, в I триместре – 11 (19,0 %) беременным, во II триместре – 33 (56,9 %) беременным, в III триместре – 34 (58,6 %) беременным.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** наличие высоких титров АФА у пациенток с потерями и неблагоприятными исходами беременности в анамнезе; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** пациентки с тяжелой сопутствующей соматической патологией (почечной, печеночной недостаточностью, сахарным диабетом 1-го типа), аномалиями развития полового аппарата, хромосомными аномалиями.

### Медикаментозная терапия / Drug therapy

Все беременные получали терапию АСК в дозе 50–100 мг и НМГ (эноксапарин натрия) с момента установления факта беременности до 34 нед (для АСК), подобранных по массе тела: 0,4 мл эноксапарина натрия при весе от 60 до 90 кг и 0,6 мл для беременных весом более 90 кг. Помимо комбинации НМГ и АСК, 15 беременных (25,86 %) получали курсы ВВИГ в I и II триместрах.

### Этические аспекты / Ethical aspects

Все пациентки, участвовавшие в исследовании, давали письменное информированное согласие. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

### Методы исследования / Study methods

У всех пациенток определяли титры АФА путем твердофазной иммунофлуоресценции с использованием коммерческих тест-систем фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). На протяжении беременности у пациенток неоднократно исследовали состояние свертывающей системы крови для выявления признаков активации внутрисосудистого свертывания крови по следующим показателям коагулограммы: протромбиновый индекс, протромбиновый тест (международное нормализованное отношение), активированное частичное тромбопластиновое время, содержание фибриногена и Д-димера.

### Процедуры плазмафереза / Plasmapheresis procedure

Использовали аппарат «Гемос-ПФ» научно-производственного предприятия «Биотех-М» (Россия). При проведении процедуры экстракорпоральный контур (ЭК) аппарата присоединяют к вене с помощью единственного катетера. Образуется временный сосудистый контур, который объединяет ЭК аппарата с сосудистой системой пациента. В фазе диастолы сердца из вены в ЭК отбирается порция крови объемом от 5 мл до 10 мл. В камере насоса кровь смешивается с определенной дозой антикоагулянта и инфузата. В качестве антикоагулянта использовали гепарин. В фазе

систолы сердца стабилизированная кровь протекает через плазмодифильтер, отделяющий плазму с содержащимися в ней патологическими агентами, которые фиксируются на гранулах сорбента. Детоксицированная кровь, прошедшая через плазмодифильтер, в фазу систолы возвращается в ту же вену. Таким образом, методика плазмафереза имитирует воспроизведение венозно-клапанной системы и отдельных элементов детоксикационной функции печени и почек.

### Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ и обработку данных производили в программе Microsoft®Excel 2019 компании Microsoft®, США. Данная система является интегрированной средой статистического анализа и обработки данных. Она осуществляет все расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие, измеренные данные (все пропуски исключаются из расчетов и не учитываются при формировании выводов).

В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных нами выполнялись:

- построение и визуальный анализ графиков разброса данных;
- расчет частотных таблиц как одномерных, так и многоуровневых;
- расчет элементарных статистик (среднее значение, ошибки средних, среднеквадратические отклонения).

Используемые системой методы статистического анализа не требуют специального контроля достаточности количества наблюдений, все допустимые оценки и заключения делаются при автоматическом учете фактически имеющихся данных. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты / Results

Абсолютными противопоказаниями к применению плазмафереза являются состояния, при которых адекватная антикоагуляция не может быть достигнута, а также необратимые повреждения жизненно важных органов. Противопоказаний к проведению плазмафереза не было.

Средний возраст пациенток составил  $32,29 \pm 4,4$  лет, средний вес –  $71,03 \pm 16,3$  кг; первородящих пациенток было 31 (53,45 %), повторнородящих – 27 (46,55 %). У 36 (62,1 %) пациенток имелись потери беременности в анамнезе: неразвивающаяся беременность определена у 20 (34,5 %) женщин; самопроизвольный выкидыш до 12 нед произошел у 11 (18,97 %); антенатальная гибель плода наблюдалась у 10 (17,24 %); у 2 (3,5 %) беременных в анамнезе имелась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), в обоих случаях при сроке 24 нед; тяжелая преэклампсия в анамнезе была у 3 (5,17 %) пациенток; у 11 (18,97 %) женщин беремен-

ность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО); неудачи ЭКО имелись в анамнезе у 8 (13,8 %) пациенток; в 5 (8,62 %) случаях отмечалась беременность дихориальной диамниотической двойней (ДХДА) (рис. 1).

Хроническую артериальную гипертензию имели 8 (13,8 %) пациенток, хронический пиелонефрит – 3 (5,17 %) пациентки; хроническая плацентарная недостаточность отмечалась у 7 (12,1 %) пациенток; нарушения гемодинамики были обнаружены у 5 (8,6 %) беременных; гипотрофия плода выявлена у 2 (3,4 %) пациенток; гестационный сахарный диабет диагностирован у 10 (17,24 %) беременных; генетическую тромбофилию (гетерозиготная мутация фактора II – протромбина) имела только 1 (1,7 %) пациентка; гипергомоцистеинемия была выявлена у 15 (25,86 %) пациенток, средний уровень гомоцистеина составил  $9,2 \pm 4,0$  мкмоль/л; варикозная болезнь отмечалась у 8 (13,8 %) пациенток; субклинический гипотиреоз установлен у 7 (12,1 %) беременных; тромбоз при беременности (тромбоз поверхностных вен) был выявлен у 1 (1,7 %) пациентки; гепатоз беременных развился у 3 (5,2 %) пациенток (рис. 2).

При исследовании содержания АФА выявлено следующее (табл. 1). В I триместре повышение ВА установлено у 7 (63,6 %) пациенток, средний уровень составил  $1,43 \pm 0,34$ . Антитела к кардиолипину (IgG) в высоких титрах определены у 1 (9,1 %) пациентки – 13,5 Ед/мл, антитела к аннексину V – у 1 (9,1 %) паци-

ентки в титре 7,0 Ед/мл, антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину – у 2 (19,2 %) пациенток ( $12,69 \pm 0,30$  Ед/мл).

Во II триместре повышение ВА найдено у 19 (59,38 %) пациенток, средний уровень составил  $1,46 \pm 0,18$ . Антитела к кардиолипину (IgG) в высоких титрах обнаружены у 4 (12,5 %) пациенток ( $19,16 \pm 13,42$  Ед/мл), антитела к аннексину V – у 2 (6,5%) пациенток в титре  $5,76 \pm 1,07$  Ед/мл, антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину – у 9 (28,13 %) беременных ( $92,85 \pm 61,43$  Ед/мл).

В III триместре повышение ВА установлено у 18 (52,94 %) пациенток, средний уровень составил  $1,40 \pm 0,15$ . Антитела к кардиолипину (IgG) в высоких титрах определены у 2 (5,88 %) пациенток ( $18,38 \pm 3,71$  Ед/мл), антитела к аннексину V – у 2 (5,88 %) пациенток в титре  $14,1 \pm 7,5$  Ед/мл, антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину – у 6 (17,65 %) пациенток ( $67,03 \pm 68,04$  Ед/мл).

На данный момент родоразрешено 47 пациенток (табл. 2), у 10 беременность прогрессирует. В одном случае беременность замерла при сроке 8/9 нед; по результатам кариотипирования abortного материала обнаружена хромосомная аномалия плода.

Роды в срок прошли у 40 (85,1 %) пациенток. Преждевременные роды были в 7 (14,9 %) случаях: 3 (6,38 %) при сроке 35 нед, 3 (6,38 %) при сроке 36 нед, в 1 (2,12 %) случае беременная родоразрешена в 34 нед в связи с появлением мажущих кровянистых выделений при полном предлежании плаценты. Все преждевременные роды проведены путем операции кесарева сечения. У 1 (2,13 %) пациентки родовая

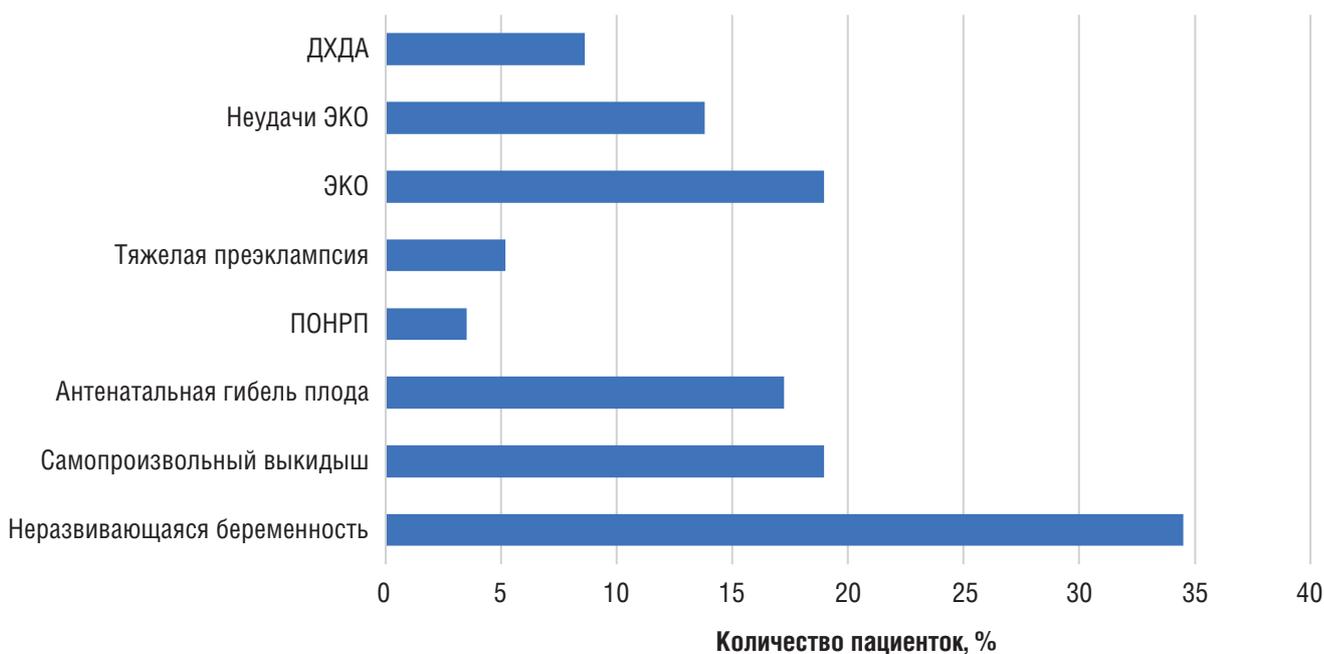
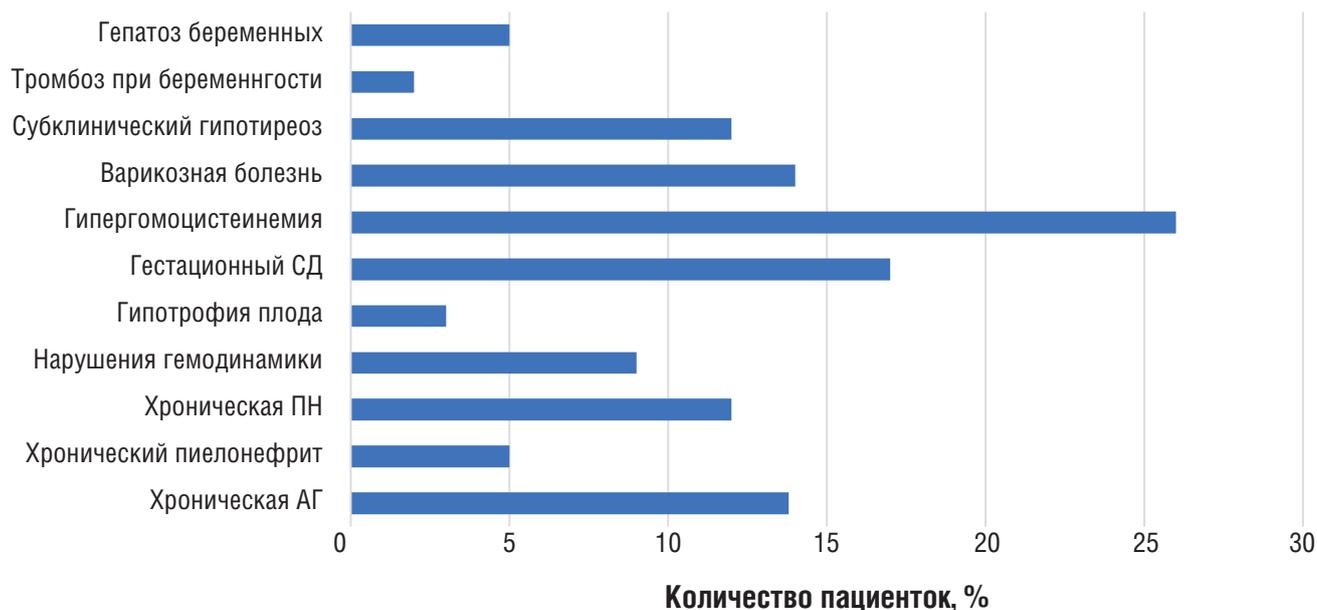


Рисунок 1. Структура отягощенного акушерского анамнеза у обследованных пациенток.

Примечание: ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ДХДА – дихориальная диамниотическая двойня.

Figure 1. Structure of aggravated obstetric anamnesis in patients examined.

Note: ПОНРП – premature detachment of normally situated placenta; ЭКО – in vitro fertilization; ДХДА – dichorionic diamniotic twins.



**Рисунок 2.** Сопутствующая соматическая патология у обследованных пациенток.

**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ПН – плацентарная недостаточность.

**Figure 2.** Comorbid pathology in patients examined.

**Note:** АГ – arterial hypertension; СД – diabetes mellitus; ПН – placental insufficiency.

**Таблица 1.** Титры антифосфолипидных антител у обследованных пациенток (M ± σ).

**Table 1.** Antiphospholipid antibody titers in patients examined (M ± σ).

Антифосфолипидные антитела Antiphospholipid antibodies	Триместр / Trimester		
	I	II	III
Волчаночный антикоагулянт Lupus anticoagulant	1,43 ± 0,34	1,46 ± 0,18	1,40 ± 0,15
Антитела к кардиолипину (IgG), Ед/мл Anti-cardiolipin antibodies (IgG), U/ml	13,5	19,16 ± 13,42	18,38 ± 3,71
Антитела к аннексину V (IgG), Ед/мл Anti-annexin V antibodies (IgG), U/ml	7,00	5,76 ± 1,07	14,1 ± 7,5
Антитела к β <sub>2</sub> -гликопротеину (IgG), Ед/мл Anti-β <sub>2</sub> -glycoprotein antibodies (IgG), U/ml	12,69 ± 0,30	92,85 ± 61,43	67,03 ± 68,04

**Таблица 2.** Статистические показатели родоразрешения обследованных пациенток.

**Table 2.** Statistical delivery-related parameters in patients examined.

Показатель Parameter	Родоразрешение Delivery	
	через естественные родовые пути via natural passages	путем операции кесарева сечения via cesarian section
Путь родоразрешения, n (%) Route of delivery, n (%)	23 (48,9)	24 (51,1)
Средний объем кровопотери, мл, M ± σ Average blood loss volume, ml, M ± σ	301,54 ± 58,00	528,64 ± 166,10
Средний вес плода, г, M ± σ Average fetal weight, g, M ± σ	3364,00 ± 393,76	2982,14 ± 582,88
Средний рост плода, см, M ± σ Average fetal height, cm, M ± σ	52,13 ± 1,82	49,14 ± 4,09
Оценка по шкале Апгар, балл, M ± σ Apgar score, points, M ± σ	8 ± 0	7,69 ± 0,47

деятельность самостоятельно развилась при сроке 36 нед, 3 (6,38 %) пациентки родоразрешены досрочно при сроке 35 нед в связи с начавшейся гипоксией плода, 2 (4,26 %) пациентки родоразрешены в связи с развитием тяжелой преэклампсии.

У 23 (48,9 %) беременных роды прошли через естественные родовые пути, все плоды в доношенном сроке гестации. Средний объем кровопотери при родах через естественные родовые пути составил  $301,54 \pm 58,00$  мл. Средний вес плода составил  $3364,00 \pm 393,76$  г, рост –  $52,13 \pm 1,82$  см. Оценка по шкале Апгар в 100 % случаев составила 8 баллов. В 1 (4,35 %) случае проводилось ручное выделение задержавшейся доли плаценты.

Путем операции кесарева сечения родоразрешены 24 (51,1 %) беременные. Средняя кровопотеря составила  $528,64 \pm 166,10$  мл. Средний вес плода в группе родоразрешенных оперативным путем составил  $2982,14 \pm 582,88$  г, средний рост –  $49,14 \pm 4,09$  см. Оценка по шкале Апгар составила  $7,69 \pm 0,47$  балла.

Стоит отметить, что развитие тяжелых акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, массивная кровопотеря, антенатальная гибель плода, не наблюдали ни в одном случае.

### Обсуждение / Discussion

Лечение АФС, основной целью которого является предотвращение тромбозов, имеет лишь частичный успех. В настоящее время около 70–80 % беременностей пациенток с АФС, получающих терапию первой линии, приводят к рождению живого доношенного плода, но также значительно увеличивается риск осложненного течения в виде преэклампсии (от 18 до 40 %), задержки внутриутробного развития плода (от 5 до 15 %) и преждевременных родов [12]. На современном этапе терапией первой линией женщин с персистирующим АФС и привычным невынашиванием является комбинация низких доз НМГ и АСК [13–15]. Данная тактика лечения показала высокий процент эффективности в предотвращении тромботических осложнений и осложненного течения беременности, но только при условии, что терапию начали сразу после установки факта беременности [16]. Поскольку было показано [17], что риск сосудистых событий значительно повышен у беременных с АФС по сравнению с АФА-отрицательными женщинами (риск составляет 1,5 % для тромбоза глубоких вен, 0,4 % для преэклампсии, 0,4 % для тромбоза поверхностных вен и 0,3 % для цереброваскулярных нарушений), рекомендуется продолжать тромбопрофилактику с НМГ в течение 6 нед после родов даже у женщин без предшествующей истории венозных тромбозов (ВТЭО). Если ВТЭО развивается во время беременности, лечение НМГ проводят в терапевтической дозировке с учетом массы тела беремен-

ной на протяжении всей беременности и в течение 6 нед после родов [18]. Другие авторы продемонстрировали, что комбинированная терапия низкими дозами АСК и НМГ не является оправданной для всех женщин с АФС, но оказалась эффективной для женщин с повышенным уровнем Д-димера в крови [19].

В настоящее время нет данных об оптимальном лечении женщин с рефрактерным к стандартной схеме лечения акушерским АФС. В опросе врачей 2008 г., посвященном акушерскому АФС, самой распространенной терапевтической стратегией было увеличение НМГ от профилактической до терапевтической дозы, хотя нет никаких доказательств в поддержку этого подхода [20]. Другая стратегия предусматривает сочетание стандартного лечения с одним или несколькими терапевтическими средствами среди стероидов, ВВИГ и терапевтическим плазмаферезом [21, 22].

Недавние исследования показывают высокую эффективность лечения при комбинации с противовоспалительным препаратом – гидроксихлорохином, что проявляется увеличением процента живорождения и меньшим количеством осложнений беременности у пациенток с рефрактерным к стандартной терапии АФС [23, 24]. Также выяснилось, что гидроксихлорохин предотвращал плацентарную недостаточность путем ингибирования компонента С3 системы комплемента [25]. После отчета о его безопасности во время беременности гидроксихлорохин был оценен как дополнительный инструмент к стандартной схеме лечения в нескольких ретроспективных исследованиях [26].

Преднизолон в сочетании с низкими дозами АСК является альтернативным методом лечения АФС. Однако имеются данные о существенных осложнениях при беременности в результате применения этого метода. Эти наблюдения были подтверждены мета-анализом 2005 г., в котором сообщалось о значительном увеличении преждевременных родов и повышенном риске гестационного сахарного диабета (в 3,3 раза) при приеме высоких доз преднизолона. И наоборот, преднизолон при назначении в низких дозах и на ранних сроках гестации может быть полезен при акушерском АФС благодаря его противовоспалительному действию и влиянию на плаценту. Так, отмечается значительное увеличение рождаемости у женщин с рефрактерными явлениями (с 4 до 61 %) путем добавления 10 мг преднизолона ежедневно к стандартному лечению в I триместре. В недавнем многоцентровом ретроспективном исследовании использование стероидов во время беременности было связано с благоприятным исходом [24].

Следует отметить, что в настоящее время не существует единых рекомендаций в отношении иммунотерапии АФС. Однако особое внимание исследователи уделяют иммуномодуляции с помощью препаратов иммуноглобулинов. В клинической практике инфузия ВВИГ предотвращает акушерские осложнения, опосре-

дованные циркуляцией АФА в крови [27]. Обычно применение ВВИГ хорошо переносится пациентами, а побочные реакции минимальны и обратимы. Данные об эффективности ВВИГ у женщин с АФС скудны и противоречивы. Обзор литературы, включенный в Кокрейновскую библиотеку, осмысляющий большое количество исследований, показал, что применение ВВИГ для терапии акушерского АФС в большинстве исследований повышало процент рождения живых детей, но при этом не снижался риск преждевременных родов, и некоторые исследователи докладывали о повышении риска осложненного течения беременности [28]. Также стоит отметить, что комбинация ВВИГ с терапией НМГ и АСК приводило как к высокому проценту благоприятного исхода беременности, так и к снижению количества осложнений [26, 29, 30].

На данном этапе сложно судить об эффективности изолированного применения плазмафереза, его влияния на течение и исход беременности, осложненной АФС, поскольку процедуры всегда назначались в дополнение к другим методам лечения, включая стероиды, гепарин, низкие дозы АСК или ВВИГ. Такая комбинация приводила к успешному исходу в 71,4–100 % беременностей [31, 32]. Доказана безопасность применения плазмафереза во время беременности, и известно, что эта процедура снижает уровень АФА у пациентов с АФС [33]. По результатам большинства исследований, пациенткам из группы высокого риска

процедуру плазмафереза стоит начинать либо на этапе подготовки к беременности, либо в течение I триместра [34–38].

Приведенные исследования были проведены на достаточно малых группах пациенток, что обусловлено специфичностью патологии.

Безусловно, требуется дополнительный опыт и дальнейшие исследования, прежде чем метод плазмафереза можно будет принять за стандарт лечения пациенток с очень высоким риском потери беременности.

## Заключение / Conclusion

Ведение беременных с высоким титром АФА является непростой задачей для клинициста. Данный контингент пациенток очень сложен, так как акушерская патология может развиваться на любом этапе беременности. Применяя комбинацию НМГ и низких доз АСК, а также других групп препаратов (гидроксипрохин, стероиды) не всегда удается достичь благоприятного исхода беременности. Использование плазмафереза в комбинации с АСК и НМГ в нашем исследовании позволило добиться высокого процента благоприятных исходов беременности, хотя абсолютно исключить развитие акушерских осложнений мы не смогли. Следует продолжить изучение данной проблемы с целью поиска патогенетически обоснованных методов лечения беременных с АФС.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 13.12.2019. В доработанном виде: 14.09.2020.	Received: 13.12.2019. Revision received: 14.09.2020.
Принята к печати: 09.10.2020. Опубликовано: 28.02.2021.	Accepted: 09.10.2020. Published: 28.02.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Еремеева Д.Р. – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; Зайнулина М.С. – концепция и дизайн исследования; Долгова Ю.С. – проведение процедур плазмафереза, обработка результатов; Шахалиев Р.А. – написание текста; Сильванович О.А. – статистическая обработка материала; Павлова Л.А. – обработка материала.	Eremeeva D.R. – data collection and processing, text writing, text editing; Zainulina M.S. – study concept and design, text editing; Dolgova Yu.S. – performing plasmapheresis procedures, data processing; Shakhaliyev R.A. – text writing; Silvanovich O.A. – statistical analysis; Pavlova L.A. – data processing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
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
Принципы анализа и данные об отдельных участниках после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 3 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик <a href="mailto:dina-bikmullina@yandex.ru">dina-bikmullina@yandex.ru</a> . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Analysis principles and data on individual participants after deidentification (text, tables) will be available at the request of researchers for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 3 years after the publication of the article. Proposals should be directed to <a href="mailto:dina-bikmullina@yandex.ru">dina-bikmullina@yandex.ru</a> . 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 / References:

- Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019–27. <https://doi.org/10.1002/art.10187>.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-12.7836.2006.01753.x>.
- Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. Anti-prothrombin (aPT) and antiphosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2014;111(2):354–64. <https://doi.org/10.1160/TH13-06-0509>.
- Reynaud Q., Lega J.C., Mismetti P. et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimm Rev.* 2014;13(6):595–608. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.004>.
- Hoxha A., Mattia E., Tonello M. et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):890–8. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0638>.
- Becarevic M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):552–7. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1389-5>.
- Sebire N.J., Fox H., Backos M. et al. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1067–71. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.1067>.
- Di Simone N., Marana R., Castellani R. et al. Decreased expression of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a newly identified pathogenic mechanism of antiphospholipid-mediated defective placentation. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1504–12. <https://doi.org/10.1002/art.27361>.
- Abrahams V.M., Chamley L.W., Salmon J.E. Emerging treatment models in rheumatology: antiphospholipid syndrome and pregnancy: pathogenesis to translation. *Arthritis Rheum.* 2017;69(9):1710–21. <https://doi.org/10.1002/art.40136>.
- D'Ippolito S., Meroni P.L., Koike T. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):901–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.004>.
- Holers V.M., Girardi G., Mo L. et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002;195(2):211–20. <https://doi.org/10.1084/jem.200116116>.
- Levine A.B., Lockshin M.D. Antiphospholipid syndrome. In: Contraception and pregnancy in patients with rheumatic disease. Eds. L.R. Sammaritano, B.L. Bermas. *New York, NY: Springer*, 2014. 109–137.
- 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/10.1080/1744666X.2019.1565995>.
- Rai R., Cohen H., Dave M., Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314(7076):253–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7076.253>.
- Mak A., Cheung M.W., Cheak A.A., Ho R.C. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):281–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep373>.
- 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>.
- Gris J.C., Bouvier S., Molinari N. et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2012;119(11):2624–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-381913>.
- Thomsen A.J., Greer I.A. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management (Green-top guideline no. 37b). *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2015. 32 p. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>. [Accessed: 12.12.2019].
- Bao S.H., Sheng S.L., Liao H. et al. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6):e12770. <https://doi.org/10.1111/aji.12770>.
- Erkan D., Patel S., Nuzzo M. et al. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(Suppl 3):iii23–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken181>.
- Ruffatti A., Salvan E., Del Ross T. et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity: a European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost.* 2014;112(6):727–35. <https://doi.org/10.1160/TH14120001>.
- Bramham K., Thomas M., Nelson-Piercy C. et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood.* 2011;117(25):6948–51. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-339234>.
- Mekinian A., Lazzaroni M.G., Kuzenko A. et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):498–502. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.012>.
- Sciascia S., Hunt B.J., Talavera-Garcia E. et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):273.e1–273.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.078>.
- Bertolaccini M.L., Contento G., Lennen R. et al. Complement inhibition by hydroxychloroquine prevents placental and fetal brain abnormalities in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2016;75:30–38. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.04.008>.
- Mekinian A., Alijotas-Reig J., Carrat F. et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):730–4. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.006>.
- Saccone G., 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>.
- Empson M., Lassere M., Craig J., Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD002859. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002859.pub2>.
- 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>.
- Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M. et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;181(1 Pt 1):122–7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70500-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70500-x).
- Nakamura Y., Yoshida K., Itoh S. et al. Immunoabsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 1999;41(5):307–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1999.tb00443.x>.
- Bortolati M., Marson P., Chiarelli S. et al. Case reports of the use of immunoabsorption or plasma exchange in high-risk pregnancies of women with antiphospholipid syndrome. *Ther Apher Dial.* 2009;13(2):157–60. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00671.x>.
- Hauser A.C., Hauser L., Pabinger-Fasching I. et al. The course of anticardiolipin antibody levels under immunoabsorption therapy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(3):446–54. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.05.023>.
- El-Haieg D.O., Zanati M.F., El-Foual F.M. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol*

- Obstet.* 2007;99(3):236–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.05.045>.
35. Ruffatti A., Marson P., Pengo V. et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):196–202. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.11.002>.
36. Rose H.L., Ho W.K. Management of very high risk pregnancy with secondary anti-phospholipid syndrome and triple positivity to the anti-phospholipid antibodies. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(4):453–6. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1080-7>.
37. 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>.
38. Ruffatti A., 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>.

**Сведения об авторах:**

**Еремеева Дина Рустемовна** – к.м.н., ассистент 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; зам. главного врача СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4512-9599>.

**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.

**Долгова Юлия Сергеевна** – старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; врач акушер-гинеколог СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7516-530X>.

**Шахалиев Рустам Алигимет Оглы** – клинический ординатор 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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2450-7044>.

**Сильванович Ольга Алексеевна** – студент ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4128-1542>.

**Павлова Лада Александровна** – студент ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1203-0533>.

**About the authors:**

**Dina R. Eremeeva** – MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Deputy of Head Physician, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4512-9599>.

**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; Head Physician, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2622-5000>. Scopus Author ID: 37076359000. Researcher ID: B-5746-2018.

**Yulia S. Dolgova** – MD, Senior Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7516-530X>.

**Rustam A. Shakhaliyev** – MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2450-7044>.

**Olga A. Silvanovich** – Student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4128-1542>.

**Lada A. Pavlova** – Student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1203-0533>.