

ПРОФИЛАКТИКА ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЦИРКУЛЯЦИЕЙ АУТОАНТИТЕЛ, НЕ ВХОДЯЩИХ В КРИТЕРИИ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

© Е.А. Корнюшина¹, С.В. Чепанов¹, С.А. Сельков¹, Д.Г. Дадаева¹, Р.А. Шахалиев²,
К.Н. Чудотворов³, Н.Н. Немсцверидзе²

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Корнюшина Е.А., Чепанов С.В., Сельков С.А., и др. Профилактика потери беременности у женщин с циркуляцией аутоантител, не входящих в критерии антифосфолипидного синдрома // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 6. — С. 24–30. doi: 10.17816/JOWD67624-30

Поступила: 04.10.2018

Одобрена: 23.11.2018

Принята: 05.12.2018

■ **Актуальность.** При выборе метода профилактики повторных осложнений у пациенток, имеющих в анамнезе осложнения беременности, соответствующие клиническим критериям антифосфолипидного синдрома (АФС), с циркуляцией аутоантител, не относящихся к лабораторным критериям АФС, возникают значительные сложности.

Цель — определить частоту встречаемости аутоантител у женщин с тяжелыми акушерскими осложнениями и привычным невынашиванием и оценить эффективность терапии, применяемой при АФС, для профилактики повторных репродуктивных потерь у женщин с некритериальными аутоантителами.

Материал и методы исследования. Обследованы 358 женщин, имеющих в анамнезе клинические критерии АФС или две потери беременности до 10 недель. В сыворотке крови определяли антитела (IgG/IgM) к β_2 -гликопротеину I и кардиолипину и некритериальные аутоантитела к фосфатидилинозитолу, фосфатидилсерину, фосфатидиловой кислоте, аннексину V и протромбину, а также выполняли тест на волчаночный антикоагулянт. 39 женщинам с клиническими критериями АФС и циркуляцией антител к аннексину V или протромбину при беременности назначали эноксапарин натрия (в 100 % случаев) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 50–100 мг в сутки (в 69,2 % случаев).

Результаты исследования. Частота встречаемости всех видов аутоантител составила 38,8 %. Некритериальные антитела были выявлены в 17,6 % случаев (изолированно — в 11,5 % случаев), среди них преобладали антитела к аннексину V (73,0 %). У 39 пациенток с некритериальными антителами, которые принимали профилактические дозы эноксапарина натрия и АСК, беременность закончилась рождением живых детей в 84,6 % случаев.

Выводы. Тестирование на некритериальные аутоантитела может быть целесообразным у пациенток с наличием только клинических критериев АФС. Терапия, назначенная при АФС, в этой группе пациенток привела к значительному увеличению частоты рождения живых детей. Требуются крупные исследования эффективности медикаментозной профилактики при циркуляции некритериальных антител и неблагоприятных исходах беременности.

■ **Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром; привычное невынашивание; антитела к аннексину V; некритериальные антитела; низкомолекулярные гепарины; низкая доза аспирина.

PREVENTION OF PREGNANCY LOSS IN WOMEN WITH CIRCULATION OF NON-CONVENTIONAL ANTIPHOSPHOLIPID AUTOANTIBODIES

© Е.А. Kornyushina¹, S.V. Chepanov¹, S.A. Selkov¹, D.G. Dadayeva¹, R.A. Shakhaliyev²,
K.N. Chudotvorov³, N.N. Nemstsveridze²

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

³ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Korniyushina EA, Chepanov SV, Selkov SA, et al. Prevention of pregnancy loss in women with circulation of non-conventional antiphospholipid autoantibodies. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):24-30. doi: 10.17816/JOWD67624-30

Received: October 4, 2018

Revised: November 23, 2018

Accepted: December 5, 2018

■ **Hypothesis/aims of study.** Patients with a history of pregnancy complications that meet the clinical criteria of antiphospholipid syndrome (APS), with circulation of autoantibodies not related to the laboratory criteria for APS, present difficulties in choosing a method for preventing recurrent complications. The aim of this study was to determine the frequency of autoantibodies in women with severe obstetric complications and habitual miscarriage and to evaluate the effectiveness of therapy used in APS for the prevention of recurrent reproductive losses in women with non-criteria autoantibodies.

Study design, materials and methods. 358 women with a history of APS clinical criteria or two pregnancy losses up to 10 weeks were examined. Anti-beta2-glycoprotein I and anti-cardiolipin (IgG/IgM) antibodies, as well as non-conventional autoantibodies for phosphatidylinositol, phosphatidylserine, phosphatidyl acid, annexin V, and prothrombin were determined in serum, with lupus anticoagulant test performed. In 39 women with clinical criteria for APS and circulating anti-annexin V or prothrombin antibodies during pregnancy, enoxaparin sodium was used (in 100% of the cases) in combination with acetylsalicylic acid (ASA) at a dose of 50-100 mg per day (in 69.2% of the cases).

Results. The frequency of all types of autoantibodies was 38.8%. Non-conventional antibodies were detected in 17.6% of the cases (isolated circulation in 11.5% of the cases); with anti-annexin V antibodies (73.0%) prevailed among them. In 39 patients with non-criteria antibodies, after the use of a prophylactic dose of enoxaparin sodium and ASA, live births were the outcome of pregnancy in 84.6% of the cases.

Conclusion. Testing for non-conventional autoantibodies may be appropriate in patients with only APS clinical criteria. Standard treatment of APS prescribed for this group of patients led to a significant increase in the frequency of live births. Further large studies are needed to evaluate the efficacy of medical prophylaxis of adverse pregnancy outcomes in women with non-criteria obstetric ABS.

■ **Keywords:** antiphospholipid syndrome; recurrent pregnancy loss; anti-annexin V antibodies; non-conventional antibodies; low molecular weight heparin; low dose aspirin.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — это патологическое состояние, при котором имеется сочетание венозных и/или артериальных тромбозов, привычной потери беременности и персистенции положительных антифосфолипидных антител [1]. АФС был описан как отдельное состояние британским ревматологом Г.Р. Хьюзом на основании многочисленных наблюдений за больными с системной красной волчанкой и тромботическими осложнениями [2]. Диагноз АФС устанавливается на основании наличия одного клинического и одного лабораторного критерия согласно алгоритму, принятому в 2006 г. [1]. Случаи, когда клиническая картина соответствует проявлениям АФС, однако циркуляция антител к кардиолипину, антител к β_2 -гликопротеину I и волчаночного антикоагулянта отсутствует, обобщены в литературе понятием «серонегативный АФС», первое упоминание которого в 2003 г. принадлежит также Г.Р. Хьюзу [3]. Внимание акушеров-гинекологов к пациенткам данной категории связано с поиском возможных причин повторных репродуктивных потерь в ситуации,

когда полные критерии антифосфолипидного синдрома отсутствуют вследствие отрицательных лабораторных тестов. В этом случае при наличии только клинических критериев АФС исследователи и клиницисты изучали роль «неклассических» аутоантител: к фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилсерину, протромбину, аннексину V.

Данные о влиянии «неклассических» аутоантител на неблагоприятные исходы беременности и неудачи имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий противоречивы. В исследовании J.C. Gris et al. (2000) приняли участие 518 женщин, не имевших в анамнезе тромбоземболических и аутоиммунных заболеваний. Роль аутоантител в наступлении потери беременности оценивали в группах женщин с идиопатическим привычным невынашиванием, с привычным невынашиванием уточненной этиологии и у женщин без эпизодов невынашивания. Авторами показана ассоциация наличия антител к фосфатидилэтаноламину IgM и антител к аннексину V IgG

с привычным невынашиванием беременности. Необходимо отметить, что повышенный риск повторной потери беременности у женщин с носительством данных антител проявился вне зависимости от приема низкой дозы ацетилсалициловой кислоты [4]. Н. Matsubayashi et al. исследовали наличие связи между присутствием волчаночного антикоагулянта (ВА) антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, антинуклеарных антител, антител к аннексину V и повторными потерями беременности (≥ 2 до 10 недель), а также повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Оказалось, что из 238 пациенток с привычным невынашиванием повышенный уровень антител к аннексину V имелся у 5,5 %, а при повторных неудачах ЭКО (48 женщин) — у 8,3 %, что значительно превышало аналогичные показатели в группах контроля у 179 небеременных и 120 беременных женщин. Полученные данные позволили авторам расценить повышение уровня антител к аннексину V как фактор риска репродуктивных потерь [5]. Результаты проведенного ранее исследования в НИИ АГиР им. Д.О. Отта показали, что антитела к аннексину V встречаются у пациенток с привычным невынашиванием с частотой до 20 %, что значительно превышает данный показатель у здоровых женщин [6]. Сопоставимая частота встречаемости антител к аннексину V у женщин с потерей плода в анамнезе (21,7 %) отмечена в работе А.А. Гончаровой и др. [7]. В исследовании, выполненном в нашем учреждении и включавшем 128 пациенток с бесплодием и отягощенным анамнезом (невынашивание беременности, три и более неудачных попыток ЭКО, антенатальная гибель плода, преэклампсия, плацентарная недостаточность), проведена оценка частоты встречаемости аутоантител. Установлено, что кроме классических антифосфолипидных антител некритериальные аутоантитела обнаруживались у данной категории женщин со следующей частотой: антитела к фосфатидилсерину — до 10 %, антитела к фосфатидилинозитолу — в 7,5 %, антитела к фосфатидиловой кислоте — в 6,5 %, антитела к аннексину V — у 14 %, антитела к протромбину — в 6,89 % случаев [8]. В противоположность приведенным данным S. Karata et al. не обнаружили достоверных различий между циркуляцией аннексина V у пациенток с привычным невынашивани-

ем и у рожавших женщин с неотягощенным анамнезом [9].

Неоднозначность вклада антител к аннексину V подтверждают результаты работы N. Bizzaro et al., изучавших прогностическую значимость выявления данных антител в отношении потери плода в проспективном исследовании, включавшем 1038 женщин. Авторы сделали вывод об отсутствии прогностической значимости наличия антител IgG и IgM к аннексину V у здоровых женщин и не рекомендуют использовать данное обследование при оценке риска невынашивания беременности [10]. Данную точку зрения в отношении риска привычного невынашивания и случаев идиопатической потери плода отражают и результаты исследования группы J. Alijotas-Reig et al. [11].

Согласно практическому бюллетеню Американского колледжа акушеров-гинекологов по ведению антифосфолипидного синдрома от 2012 г. [12], тестирование на другие антитела, кроме антител к β_2 -гликопротеину I, антитела к кардиолипину, ВА не позволяет повысить точность диагноза АФС, поэтому данное тестирование не рекомендовано [13]. Необходимо отметить, что в приказе Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» при оказании помощи женщине с привычным невынашиванием беременности помимо развернутой гемостазиограммы регламентирован следующий объем обследования: исследование на наличие антител класса IgG, IgM к кардиолипину, группе фосфолипидов и кофакторам (протромбин, аннексин, протеин С, протеин S, тромбомодулин, β_2 -гликопротеин), волчаночный антикоагулянт двукратно с интервалом 6 недель [14]. Таким образом, отечественный регламент обследования при привычном невынашивании включает возможность обследования на аутоантитела, не относящиеся к лабораторным критериям АФС пересмотра 2006 г. Данное обстоятельство позволяет отечественным специалистам обосновывать более широкий спектр исследований у пациенток с клиническими критериями АФС.

Основная проблема для клинициста встает на следующем этапе — при принятии решения о медикаментозном вмешательстве в связи с на-

личиём некритериальных антител, при выборе лекарственных средств, определении срока начала и длительности их применения. В течение последних двух десятилетий различные группы исследователей предпринимали попытки не только определить диагностическую ценность некритериальных аутоантител у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом, но и разработать медикаментозную профилактику репродуктивных потерь. Примером такого подхода может служить исследование A. Mekinian et al., в котором авторы определяли у пациенток с наличием только клинических акушерских критериев АФС антитела к фосфатидилэтанолмину (IgG/M), протромбину (IgG/M), фосфатидилсерину (IgG/M), аннексину V (IgG). Исследованы группы беременных только с клиническими критериями АФС, подтвержденным АФС и здоровые женщины контрольной группы. В результате неклассические аутоантитела были выявлены у 68 % пациенток с клиническими критериями акушерского АФС в отсутствие критериальных антител, причем частота выявления антител к аннексину V в группе с только акушерскими критериями АФС составила 88 %. С целью предотвращения повторных акушерских осложнений и потерь беременности авторы назначали пациенткам с некритериальными антителами терапию, включавшую профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов и низкую дозу аспирина. Было показано, что при циркуляции неклассических аутоантител применение терапии, проводимой при подтвержденном АФС, позволяет снизить частоту потери беременности и увеличить частоту рождения живых детей с 26 % (без лечения) до 72 % после лечения ($p < 0,0001$) [15]. В настоящей работе мы поставили цель определить частоту встречаемости классических антифосфолипидных и некритериальных аутоантител у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и оценить эффективность терапии, применяемой при подтвержденном АФС, для профилактики повторных осложнений и репродуктивных потерь.

Материалы и методы

В ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» были обследованы 358 женщин в возрасте от 20 до 40 лет, имевшие в анамнезе две и более потери беременности при сроке до 10 недель, одну и более потери при сроке 10 и более недель, антенатальную гибель плода в третьем триместре беременности, преждевременные

роды до 34 недель, связанные с преэклампсией, плацентарной недостаточностью, задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР). В исследование не вошли пациентки с тяжелой сопутствующей соматической патологией (почечной, печеночной недостаточностью, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа), геморрагическими расстройствами, наличием мутаций в гене протромбина, фактора V Leiden, дефицитом естественных антикоагулянов (антитромбина III, протеина C, S), аномалиями развития полового аппарата, хромосомными аномалиями.

Содержание аутоантител (IgG/IgM) к β_2 -гликопротеину I, кардиолипину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилсерину, фосфатидиловой кислоте, аннексину V и протромбину в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Тест на ВА выполняли на коагулометре ACL Elit PRO (Instrumentation Laboratory, Испания) с использованием реактивов фирмы Siemens (Германия).

На втором этапе исследования участвовали 39 женщин с циркулирующей антител к аннексину V и протромбину. В анамнезе у 29 беременных (74,36 %) было три и более потери беременности до 10 недель, у 6 пациенток (15,38 %) произошла гибель плода при сроке более 10 недель, у 4 (10,26 %) отмечено преждевременное родоразрешение путем операции кесарева сечения до 34 недель в связи с наличием преэклампсии, плацентарной недостаточности и ЗВУР плода, что привело к гибели новорожденных в трех случаях. С целью оценки эффективности вторичной профилактики неблагоприятных исходов беременности у беременных с циркулирующей неклассических аутоантител была назначена терапия, применяемая при АФС. Все беременные с момента подтверждения беременности (по результату определения хорионического гонадотропина в крови) до родоразрешения получали профилактическую дозу низкомолекулярного гепарина (эноксапарина натрия), подобранную по весу тела. Доза эноксапарина натрия составила 0,4 мл в сутки при массе тела беременной от 60 до 90 кг (у 94,87 % женщин) и 0,6 мл в сутки при массе тела от 90 до 130 кг (5,13 %). Параллельно с эноксапарином натрия 27 женщин (69,2 %) получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 50–100 мг в сутки с 12 до 34 недель.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи програм-

мы STATISTICA Windows 7.0. Статистически значимыми признавали различия при $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Результаты

По итогам обследования 358 женщин с отягощенным акушерским анамнезом частота всех видов аутоантител у женщин оказалась 38,82 %, из них 21,23 % составили антитела к β_2 -гликопротеину I, кардиолипину и ВА. Антитела к β_2 -гликопротеину I выявлялись с преобладающей частотой (54 %) по сравнению с таковой для антител к кардиолипину (22,4 %) и позитивным тестом на ВА (38,7 %) ($p < 0,05$). Некритериальные антитела (к фосфатидилинозитолу, фосфатидилсерину, фосфатидиловой кислоте, аннексину V и протромбину) определялись с общей частотой 17,6 %, причем изолированное обнаружение данных видов антител имело место в 11,45 % случаев и в сочетании с классическими антифосфолипидными антителами и позитивным тестом на ВА — в 6,14 %. В структуре неклассических аутоантител достоверно преобладали антитела к аннексину V (73,02 %), антитела к протромбину встречались в 11,11 % случаев и с общей частотой 19,05 % были выявлены антитела к фосфатидилинозитолу, фосфатидилсерину, фосфатидиловой кислоте. При рассмотрении изолированной циркуляции неклассических аутоантител сохранялась достоверно более высокая частота антител к аннексину V (85,36 %), по сравнению с частотой выявления антител к протромбину (4,88 %, $p < 0,01$), и группе антител к фосфатидилинозитолу, фосфатидилсерину, фосфатидиловой кислоте (9,76 %, $p < 0,05$).

В ходе второго этапа исследования при иммунологическом обследовании 39 пациенток с неклассическими аутоантителами у 35 (89,7 %) определялись антитела к аннексину V, у 4 беременных — антитела к протромбину (10,3 %). После проведения терапии с применением профилактической дозы эноксапарина натрия или комбинации эноксапарина натрия с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты беременность закончилась рождением живых детей у 33 женщин (84,6 %) и самопроизвольным прерыванием беременности при сроке до 8 недель у 6 пациенток (15,4 %) ($p < 0,05$).

У 4 пациенток, имевших в анамнезе преждевременные роды до 34 недель и неблагоприятные перинатальные исходы, беременность закончилась рождением живых детей. Все эти беременные получали терапию низкомолеку-

лярным гепарином и низкодозированной ацетилсалициловой кислотой. Необходимо отметить, что двум женщинам, родоразрешенным в предыдущую беременность при сроке 31 и 32 недели в связи с тяжелой преэклампсией, выполнено кесарево сечение при доношенном сроке — в 37 и 38 недель соответственно. Показанием для родоразрешения послужило нарастание проявлений гестоза. Состояние новорожденных оценено как удовлетворительное, в первом случае масса новорожденного составила 2400 г, установлена гипотрофия I степени, во втором случае масса составила 2780 г. В двух других случаях, несмотря на терапию, преждевременное родоразрешение предотвратить не удалось. Обе пациентки родоразрешены в связи с нарастанием нарушений гемодинамики в плодово-плацентарном кровотоке. Однако в обоих случаях на фоне терапии беременность была пролонгирована дольше, чем предыдущая: с 28 до 34 недель и с 30 до 35 недель (масса новорожденных составила 2180 и 2350 г соответственно). Все пациентки были выписаны домой с детьми.

Из 6 пациенток, беременность которых завершилась самопроизвольным выкидышем в первом триместре, у 4 было выполнено кариотипирование эмбриона, по результатам которого в 1 случае установлен аномальный кариотип.

Обсуждение

При обследовании пациенток с повторными репродуктивными потерями и выполнении полного комплекса стандартных диагностических исследований нередко установить причину неблагоприятного исхода предыдущей беременности не удается. В этом случае практикующий врач сталкивается с дилеммой: следовать ли последним данным доказательной медицины, на которых основаны клинические рекомендации авторитетных международных сообществ, или выполнять алгоритм отечественных рекомендаций, который не по всем пунктам соответствует международным? Другая часть проблемы касается правовой стороны вопроса. В частности, при наличии антифосфолипидных антител и двух потерях беременности раннего срока или бесплодии или циркуляции неклассических антител в сочетании с полными клиническими критериями АФС невозможно корректно установить диагноз АФС. Отсутствие четко установленного диагноза АФС приводит к сложности обоснования медикаментозного вмешательства, которое может в свою очередь

иметь побочные эффекты. При всех диагностических и правовых сложностях акушер-гинеколог должен решить главную задачу — помочь пациентке стать матерью. У пациенток с привычным невынашиванием и клиническими критериями АФС в отсутствие лабораторных данных, патогномичных для полного АФС, целесообразно выполнять тестирование на антитела к аннексину V и другие некритериальные антитела.

Возможность подробного обследования на антитела к аннексину V и протромбину при привычном невынашивании имеется у врачей акушеров-гинекологов на основании приказа № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“». Позитивные результаты определения некритериальных аутоантител могут служить обоснованием для решения вопроса о медикаментозной профилактике репродуктивных потерь. Наши данные о положительном опыте терапии препаратами низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты у женщин с клиническими критериями АФС и циркуляцией некритериальных аутоантител согласуются с результатами других авторов [15]. Однако, учитывая отсутствие отечественных протоколов по лечению неполного АФС, мы рекомендуем действовать в рамках консилума и оформлять информированное согласие пациентки на медикаментозное вмешательство.

Список литературы

- Miyakis S, Lockshin MD, 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. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6399):1088-1089.
- Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1127. doi: 10.1136/ard.2003.006163.
- Gris JC, Quere I, Sanmarco M, et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss. The Nimes Obstetricians and Haematologists Study — NOHA. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):228-236. doi: 10.1055/s-0037-1614001.
- Matsubayashi H, Arai T, Izumi S, et al. Anti-annexin V antibodies in patients with early pregnancy loss or implantation failures. *Fertil Steril.* 2001;76(4):694-649. doi: 10.1016/S0015-0282(01)02009-X.
- Чепанов С.В., Шляхтенко Т.Н., Зайнулина М.С., и др. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 7. — С. 29–32. [Chepanov SV, Shlyakhtenko TN, Zaynulina MS, et al. Anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. *Akush Ginekol (Mosk).* 2014;(7):29-32. (In Russ.)]
- Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Мать и дитя в Кузбассе. — 2018. — № 1. — С. 52–56. [Goncharova AA, Kravchenko EN, Krivchik GV, et al. Antiphospholipid syndrome in objective practice. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2018;(1):52-56. (In Russ.)]
- Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., и др. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и носительством антифосфолипидных антител // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 11–19. [Krivonos MI, Zaynulina MS, Kornushina EA, et al. Use of intravenous immunoglobulin within the IVF/ICSI protocol in women with infertility and antiphospholipid antibodies. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2017;11(3):11-19. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.011-019.
- Karata S, Aydin Y, Ocer F, et al. Hereditary thrombophilia, anti-beta2 glycoprotein 1 IgM, and anti-annexin V antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(3):251-255. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01092.x.
- Bizzaro N, Antico A, Musso M, et al. A prospective study of 1038 pregnancies on the predictive value of anti-annexin V antibodies for fetal loss. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1050:348-356. doi: 10.1196/annals.1313.037.
- Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Rodrigo-Anoro MJ, et al. Anti-annexin A5 antibodies in women with spontaneous pregnancy loss. *Med Clin (Barc).* 2010;134(10):433-438. doi: 10.1016/j.medcli.2009.09.040.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics ACoG, Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1514-1521. doi: 10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
- Tebo AE, Jaskowski TD, Phansalkar AR, et al. Diagnostic performance of phospholipid-specific assays for the evaluation of antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(6):870-875. doi: 10.1309/6MPULFBL24FM9B50.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н от 12 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 572n of 12 Nov 2012. "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu 'akusherstvo i ginekologiya

(za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh re-produktivnykh tekhnologiy)' ". (In Russ.)]

15. Mekinian A, Bourrienne MC, Carbillon L, et al. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical

obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):232-237. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.006.

■ Информация об авторах (*Information about the authors*)

Екатерина Амировна Корнюшина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии беременности № 2. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** hapacheva@yandex.ru.

Сергей Владимирович Чепанов — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** chepanovsv@gmail.com.

Сергей Алексеевич Сельков — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

Джамия Гамбулатовна Дадаева — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** djamilya2010@mail.ru.

Рустам Алигимет оглы Шахалиев — студент педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** rustam.shahaliev@gmail.com.

Кирилл Николаевич Чудотворов — студент лечебного факультета. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** chudotvorovkn@gmail.com.

Надежда Нодариевна Немсверидзе — студентка педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** hope1704@mail.ru.

Ekaterina A. Korniyushina — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Pathology of Pregnancy No. 2. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** hapacheva@yandex.ru.

Sergey V. Chepanov — MD, PhD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** chepanovsv@gmail.com.

Sergey A. Selkov — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, the Head of the Department of Immunology and Intercellular Interactions. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** selkovsa@mail.ru.

Dzhamilya G. Dadayeva — MD, Post-Graduate Student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** djamilya2010@mail.ru.

Rustam A. Shakhaliyev — Student. Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** rustam.shahaliev@gmail.com.

Kirill N. Chudotvorov — Student. Medical Faculty, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** chudotvorovkn@gmail.com.

Nadezhda N. Nemstveridze — Student. Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** hope1704@mail.ru.