

Беременность и ее исход при антифосфолипидном синдроме после острого нарушения мозгового кровообращения (клиническое наблюдение)

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты:

Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
t_reshetnyak@yahoo.com
Contacts:
Tatiana Reshetnyak,
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 13.10.2023
Принята 16.04.2024

Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, Н.М. Кошелева, А.А. Шумилова,
Л.М. Бланк, Н.В. Середавкина

Акушерская патология (потери беременности на разных сроках гестации, преждевременные роды морфологически нормального плода из-за пре-/эклампсии или плацентарной недостаточности) наряду с тромботическими осложнениями является основным клиническим проявлением антифосфолипидного синдрома (АФС). Большинство исследований беременности при АФС сосредоточены на женщинах с рецидивирующими потерями плода; данные об исходах беременности у пациенток с другими клиническими фенотипами АФС, например с тромботическим АФС, ограничены. Представляем клиническое наблюдение больной достоверным тромботическим АФС (с рецидивирующими ишемическими нарушениями мозгового кровообращения) и высокочувствительными уровнями антифосфолипидных антител с благоприятным исходом беременности. **Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, нарушение мозгового кровообращения, беременность

Для цитирования: Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Кошелева НМ, Шумилова АА, Бланк ЛМ, Середавкина НВ. Беременность и ее исход при антифосфолипидном синдроме после острого нарушения мозгового кровообращения (клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):325–330.

PREGNANCY AND ITS OUTCOME IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AFTER ACUTE CEREBRAL CIRCULATORY FAILURE (CLINICAL CASE STUDY)

Tatiana M. Reshetnyak, Fariza A. Cheldieva, Nadezhda M. Kosheleva, Anastasiia A. Shumilova,
Leonid M. Blank, Nataliya V. Seredavkina

Obstetric pathology (pregnancy loss at different gestational ages; premature delivery of morphologically normal foetus due to pre-/eclampsia or placental insufficiency), along with thrombotic complications are the main clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS). Among arterial thromboses in APS, cerebral vascular thromboses in the form of strokes or transient ischaemic attacks. Patients with APS have a well known increased risk of thrombosis associated with pregnancy or conditions accompanied by hyperestrogenemia. More than half of thrombotic complications in women with APS occur during gestation or hyperestrogenemia. Most studies of pregnancy in APS have focused on women with recurrent fetal loss, and data on pregnancy outcomes in patients with other clinical phenotypes of APS, such as thrombotic APS, are limited. We present a case report of a patient with reliable thrombotic APS (with recurrent ischaemic cerebral circulatory disorders) and highly positive levels of antiphospholipid antibodies with a favourable pregnancy outcome.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, cerebrovascular accident, pregnancy

For citation: Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Kosheleva NM, Shumilova AA, Blank LM, Seredavkina NV. Pregnancy and its outcome in antiphospholipid syndrome after acute cerebral circulatory failure (clinical case study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):325–330 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-325-330

Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из наиболее распространенных приобретенных причин гиперкоагуляции. В число основных его проявлений входят тромботические осложнения (артериальные, венозные или микрососудистые) и патология беременности (выкидыши, внутриутробная гибель плода и преждевременные роды из-за пре-/эклампсии (ПЭ) или плацентарной недостаточности). Серологические классификационные критерии АФС представлены тремя различными антифосфолипидными антителами (аФЛ): волчаночным антикоагулянтом (ВА), антителами к кардиолипину (аКЛ) и антителами к β_2 -ликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) [1, 2].

В классификационных критериях АФС перечислены три вида ассоциированных с ним осложнений беременности. Первый — рецидивирующие выкидыши на ранних сроках — является неспецифическим. В общей акушерской популяции 10–15% беременностей заканчивается ранними потерями, при этом 1–2% женщин имеют повторные выкидыши на ранних сроках беременности. У большинства женщин с повторными ранними выкидышами причины потери беременности остаются неизвестными. В 25–60% случаев повторных ранних выкидышей один из партнеров имеет аномальный кариотип [3]. У большинства женщин с ранними выкидышами может наступить успешная беременность без какого-либо

специфического лечения [4]. Поздние потери (гибель плода) в общей акушерской популяции встречаются в 1–2% случаев [5]. Частота ранних выкидышей (<10 недель гестации) или поздней гибели плода при нелеченом акушерском АФС не известна. В исследованиях, посвященных лечению акушерского АФС, частота рождения живых детей составляет 70–80%, однако в это число в основном включались женщины с рецидивирующими ранними выкидышами, не соответствующими современным критериям АФС [6, 7]. Тяжелая ПЭ может возникать как идиопатическая патология, а при системной красной волчанке (СКВ) она может быть связана с активностью заболевания и поражением почек [8, 9].

Среди артериальных тромбозов при АФС преобладает поражение артерий головного мозга в виде инсультов или транзиторных ишемических атак (ТИА) [10]. У пациенток с АФС отмечается повышенный риск тромбоза, связанный с беременностью или состояниями, сопровождающимися гиперэстрогемией. Более половины тромботических осложнений при АФС происходят на фоне гестации или гиперэстрогемии [11, 12]. Большинство исследований беременности при АФС сосредоточены на женщинах с рецидивирующими потерями плода; данные об исходах беременности у пациенток с другими клиническими фенотипами АФС, например с тромботическим АФС, ограничены.

Представляем клиническое наблюдение больной достоверным тромботическим АФС и высокопозитивными уровнями аФЛ с благоприятным исходом беременности.

Пациентка Х., 32 года, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2020 г.; на тот момент — нулевой паритет.

Из анамнеза известно, что с 2018 г. появилось изменение кожного рисунка тела по типу сетчатого ливеда. В ноябре того же года отметила резкое снижение слуха и «заложенность в ушах». За медицинской помощью не обращалась, в течение суток симптоматика самостоятельно регрессировала. В плановом порядке выполнила магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (15.11.2018): очаговые и другие изменения не выявлялись. В декабре 2018 г. проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: обнаружены ишемические изменения в веществе теменно-височно-затылочной зоны и островковой доли правой гемисферы, расцененные как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в поздней подострой стадии (рис. 1).

В марте 2019 г. при повторной МРТ головного мозга выявлены признаки кистозно-глиозных изменений в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА) как последствия ОНМК по ишемическому типу (рис. 2). Антикоагулянтная терапия не назначалась. В дальнейшем состояние оставалось стабильным.

В январе 2020 г. появилась выраженная слабость в правых верхней и нижней конечностях, нарушение речи по типу дизартрии. Бригадой скорой медицинской помощи была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы, где симптоматика регрессировала в течение нескольких часов. По данным МРТ было выявлено ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА. При проведении МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (14.01.2020) наблюдалась картина ОНМК в левой лобной доле в бассейне левой СМА, последствия ОНМК в правой СМА (теменно-затылочная область; рис. 3).

Пациентка была консультирована гематологом, заподозрен АФС, рекомендованы дообследование и консультация ревматолога. Антикоагулянтная терапия не назначалась.

В январе 2020 г. впервые консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На момент консультации были предоставлены результаты дообследования, по данным которого выявлен аФЛ: умеренно положительный уровень ВА; высокопозитивный уровень IgG аКЛ — 113,3 GPL; низкопозитивный уровень IgG анти-β₂-ГП1 — 28,6 Ед/мл; негативный уровень IgM аКЛ — 6,6 MPL и IgM анти-β₂-ГП1 — 1,6 Ед/мл. Кроме того, определялись высокие значения D-димера (1489,0 мкг/л) и антинуклеарного фактора (АНФ) — 1/1280;

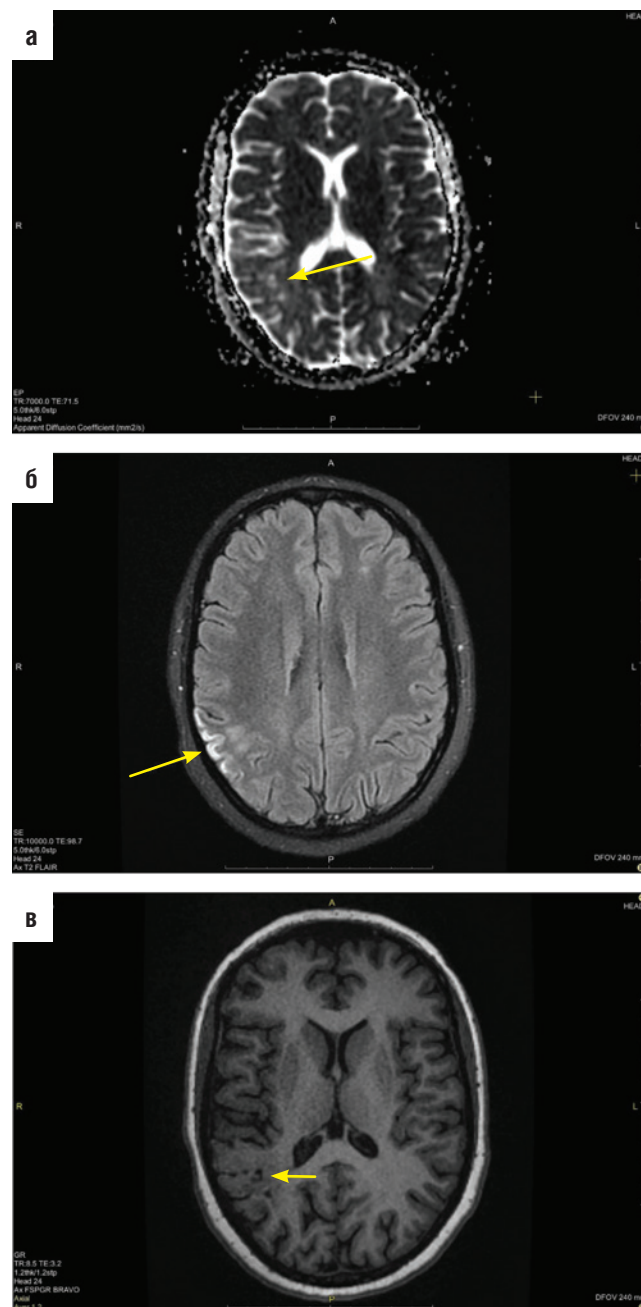


Рис. 1. Ишемические изменения в веществе теменно-височно-затылочной зоны и островковой доли правой гемисферы у пациентки Х. в декабре 2018 г. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах Apparent Diffusion Coefficient (а), T2 FLAIR (б) и FSPRG BRAVO (в)

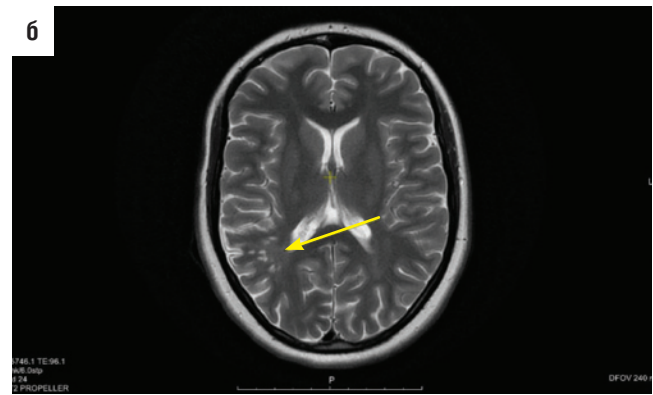
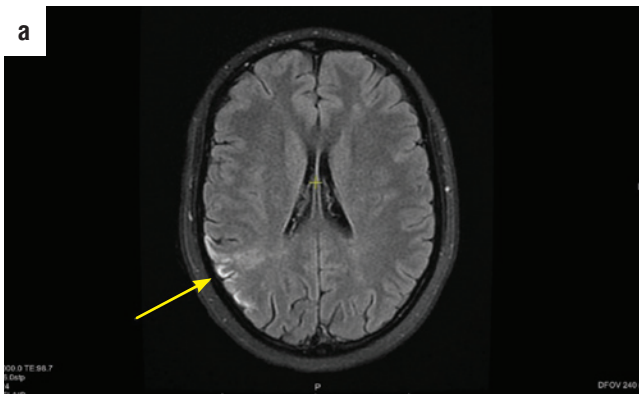


Рис. 2. Кистозно-глиозные изменения в бассейне правой среднетазовой артерии – последствия острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу у пациентки X. в марте 2019 г. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах T2 FLAIR (а) и T2 PROPELLER (б)

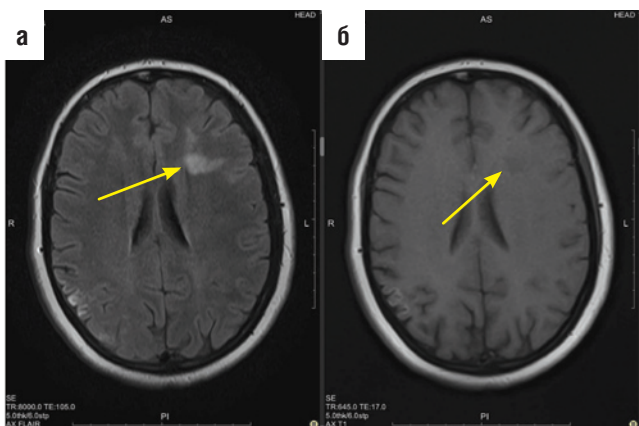


Рис. 3. Очаг острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой среднетазовой артерии у пациентки X. в январе 2020 г. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах T2 FLAIR (а) и T1 (б)

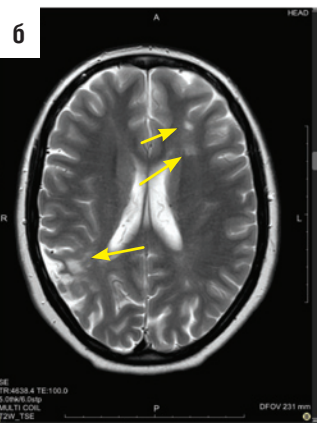
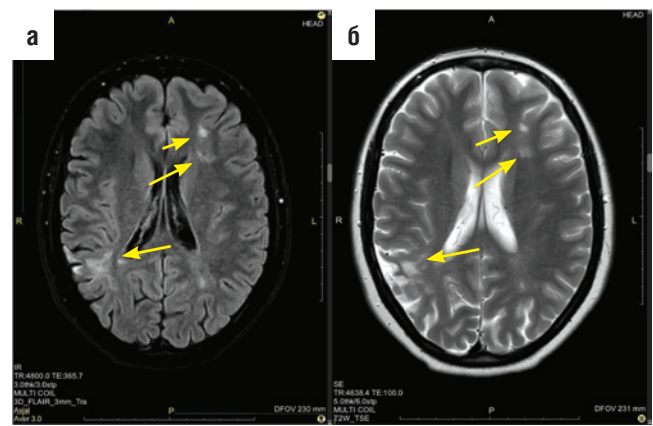


Рис. 4. Кистозно-глиозные изменения после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейнах правой и левой среднетазовой артерии у пациентки X. Магнитно-резонансная томография головного мозга в режимах T2 FLAIR (а) и T2W TSE (б) от мая 2022 г.

позитивные уровни антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) – 71,7 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл); АНФ к плотно-мелкоячеистому ядерному белку 70 кДа (DFS70, dense fine speckled) не обнаружен. Была заподозрена СКВ в сочетании с АФС. Иницирована терапия гидроксихлорохином (ГХ) – 200 мг вечером, а также двойная антиагрегантная терапия: плавикс 75 мг/сут. и тромбо АСС 100 мг вечером. Пациентка была госпитализирована; после проведенных обследований данных, свидетельствующих о достоверной СКВ, не получено. Обнаружены только иммунологические критерии СКВ (умеренно позитивный уровень анти-дсДНК и АНФ, гипокмplementемия). Обращало на себя внимание наличие высоко-позитивного уровня антител к экстрагируемому ядерному антигену SS-A(Ro) (анти-Ro/SS-A), однако данных, свидетельствующих о наличии синдрома Шегрена, не было получено. При осмотре в клинической картине, кроме распространенного сетчатого мелкоячеистого ливедо правильной формы, других органических изменений не выявлялось. При эхокардиографии была исключена патология клапанов сердца как возможный источник эмболии.

Диагностирован достоверный АФС: ОНМК по ишемическому типу в бассейнах правой (2018 г.) и левой (2020 г) СМА на фоне тройной позитивности по аФЛ (ВА, высокопозитивный уровень аКЛ, анти- β_2 -ГПИ), что являлось показанием

к пожизненному приему антикоагулянтов. Препаратом выбора был варфарин с поддержанием целевых уровней международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,5–3,0.

За период наблюдения ухудшения состояния не было, сохранялись иммунологические нарушения: повышение уровня анти-дсДНК, гипокмplementемия, положительный уровень АНФ и высокопозитивный уровень анти-Ro/SS-A.

В ноябре 2021 г. в связи с планированием беременности варфарин был заменен на клексан. Пациентка была направлена к неврологу и на контрольную МРТ головного мозга. Неврологом на момент осмотра клинически значимого неврологического дефицита не выявлено. По данным МРТ от мая 2022 г. по сравнению с исследованием, выполненным в январе 2020 г., отрицательной динамики не наблюдалось (рис. 4). Абсолютных противопоказаний для беременности не было.

Более года беременность не наступала. При обследовании супруга была диагностирована астенозооспермия, в связи с чем пациентке дважды была проведена искусственная инсеминация. В декабре 2022 г. наступила беременность, был отменен тромбо АСС (с возобновлением терапии после 12-й недели гестации), продолжено лечение низкомолекулярными гепаринами (НМГ) под контролем анти-Ха активности и ГХ. Данные лабораторных обследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентки за период наблюдения

Показатели	Референсные значения	До беременности	I триместр	II триместр	III триместр
Иммунологический анализ крови					
IgG aКЛ, GPL	0,0–25,0	92,8	54,5	29,4	114,6
IgM aКЛ, MPL	0,0–24,7	2,3	1,1	3,1	4,1
IgG анти- β_2 -ГП1, Ед/мл	0,0–15,3	43,7	39,8	18,4	20,7
IgM анти- β_2 -ГП1, Ед/мл	0,0–17,0	0,1	1,6	0,1	12,8
АНФ (Нер-2)	<1/160	1/640	1/1280	–	1/1280
анти-дсДНК, МЕ/мл	0,0–100,0	158,6	124,2	86,4	163,9
С3, г/л	0,900–1,800	1,050	1,200	1,280	1,330
С4, г/л	0,100–0,400	0,245	0,292	0,295	0,314
анти-Ro/SS-A, Ед/мл	0,0–25,0	84,9	119,4	–	49,0
Клинический анализ крови					
Гемоглобин, г/л	120–140	148	150	133	138
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4,0–9,0	4,9	6,9	10,1	11,09
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	150–390	313	290	216	265
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,90–4,70	5,21	5,24	4,77	4,65
СОЭ, мм/ч	2,0–30,0	7	4	58	29
Клинический анализ мочи					
Протеинурия, г/л	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.
Изменения мочевого осадка	нет	нет	нет	нет	нет
Биохимический анализ крови					
Креатинин, мкмоль/л	44,0–106,0	100,66	75,2	73,0	64,6
СРБ, мг/л	0,0–5,0	–	2,2	–	4,4
Коагулограмма					
АЧТВ, с	26,2–31,2	33,4	33,9	36,7	32,10
Фибриноген, г/л	1,80–4,00	4,14	2,80	5,04	4,67
D-димер, нг/мл	до 2000 – в III триместре	–	193	542	719
Анти-Ха активность, МЕ/мл	0,10–1,50	0,52	0,63	0,67–0,70	0,81–0,79

Примечание: aКЛ – антитела к кардиолипину; анти- β_2 -ГП1 – антитела к β_2 -гликопротеину 1; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-Ro/SS-A – антитела к экстрагируемому ядерному антигену SS-A(Ro); СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

В связи с позитивностью по анти-Ro/SS-A для предупреждения неонатальной волчанки у плода пациентка дважды получила человеческий иммуноглобулин внутривенно – во II и III триместрах беременности (апрель и июнь 2023 г.), суммарно 25 г.

Стоит отметить, что до терапии НМГ имело место повышение уровня креатинина крови, вероятно, в связи с тромботической нефропатией. На фоне терапии НМГ уровень креатинина нормализовался.

За время беременности пациентка регулярно контролировала артериальное давление (АД). Максимальные цифры АД – 134/82 мм рт. ст. В мае 2023 г. (на 24-й неделе гестации) проводилось определение маркеров ПЭ: плацентарного фактора роста (PIGF, placenta growth factor), растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1), sFlt-1/PIGF – патологии не выявлено. При повторной доплерометрии маточно- и фетоплацентарного кровотока нарушения не выявлены.

21 августа 2023 г. (на 38-й неделе гестации) проведено плановое кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, родился живой доношенный мальчик (3330 г, 54 см, оценка по шкале Апгар на 1/5-й минутах – 8/9 баллов).

Через 12 часов после оперативного родоразрешения была возобновлена терапия НМГ (эноксапарин 1,2 мл/сут.).

До родов и в послеоперационном периоде пациентка постоянно использовала эластическую компрессию нижних конечностей 2-го класса.

В послеоперационном периоде был выполнен лабораторный контроль эффективности антикоагулянтной терапии. Все показатели клинического анализа крови и коагулограммы были в пределах референсных значений. Перед выпиской выполнено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей: признаков тромбоза не было. Продолжена антикоагулянтная терапия (позднее была переведена на лечение варфарином), разрешено естественное вскармливание ребенка. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога и ревматолога.

Обсуждение

Целью описания настоящего клинического наблюдения была демонстрация успешного исхода беременности у женщины, перенесшей ранее цереброваскулярные осложнения без выраженного неврологического дефицита и имеющей повышенный риск как неблагоприятного исхода беременности, так и повторных тромботических событий. Планирование беременности и последующее совместное ведение пациентки акушерами и ревматологами,

контроль показателей свертывания крови и серологических маркеров является необходимым условием успешного завершения беременности у женщин с аФЛ и АФС.

В проспективном исследовании S.R. Levine и соавт. [12], включившем 75 женщин с АФС и церебральной или глазной ишемией, 26 (35%) пациенток перенесли повторный инсульт или ТИА со средним временем до рецидива 1,18 года. Значительно повышали риск повторной ТИА гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца (ИБС). При ИБС вероятность повторного инсульта или ТИА была в три раза выше, чем у пациенток без ИБС. У пациенток с беременностями, осложненными ПЭ, авторы обнаружили статистически не значимое повышение риска нового эпизода ишемии головного мозга, наблюдавшегося в 2 из 8 случаев ПЭ; отношение шансов (ОШ) – 7,00 ($p=0,15$). Не было обнаружено никаких ассоциаций с другими потенциальными независимыми предикторами нового сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), такими как более короткий промежуток времени между ССЗ и зачатием, наличие СКВ, позитивность по ВА, тройная позитивность по аФЛ и отказ от приема ГХ. Тенденция снижения риска повторных тромботических осложнений отмечалась на фоне лечения комбинацией аспирина и дипиридамола после корректировки по полу и этнической принадлежности.

Еще в одном проспективном исследовании [13] 23 беременностей у 20 женщин (средний возраст – 31 год) с первичным ($n=8$) или вторичным АФС ($n=12$) у 8 пациенток были выявлены ТИА, а у 12 – инсульт до беременности. Все пациентки во время беременности получали аспирин 100 мг/сут. в комбинации с НМГ. Коэффициент живорождения составил 91,3% ($n=21$). Акушерские осложнения в основном были представлены ПЭ ($n=8$; 34,8%) и преждевременными родами ($n=9$; 42,9%). Риск развития ПЭ повышался у пациенток с положительным результатом определения аФЛ (ОШ=3,06; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,01–9,32; $p=0,049$). У 3 пациенток во время беременности наблюдался рецидив ССЗ (у одной во время беременности и у двух – в послеродовом периоде). Несмотря на лечение, существует значительный риск осложнений беременности, особенно ПЭ, у больных АФС с цереброваскулярными осложнениями в анамнезе. Была подчеркнута необходимость обязательного назначения антикоагулянтов для предотвращения рецидива ССЗ и цереброваскулярных осложнений.

Беременность у женщин с АФС считается сопряженной с высоким риском ее осложнений. В многоцентровой когорте из 590 женщин с АФС, имевших хотя бы одну беременность, наиболее частыми акушерскими осложнениями были выкидыши (35,4%), потеря плода (16,9%), ПЭ (13,9%) и преждевременные роды (10,6%) [10]. Однако исследования, проведенные для сравнения различных подходов к лечению, сообщают об очень широком диапазоне неблагоприятных исходов беременности. Например, частота ПЭ при АФС колеблется от 0 до 51%, а частота преждевременных родов – от 0 до 65% [14]. Одним из объяснений

подобных колебаний в частоте исходов может быть включение очень разных групп пациенток, таких как женщины с определенными акушерскими или тромботическими АФС или женщины, у которых просто выявлялись аФЛ независимо от их уровня. Метаанализ исследований, в которые были включены только женщины с АФС и повторяющимися выкидышами, показал умеренную частоту преждевременных родов (10,5%) [15]. В ряде исследований, включавших женщин с тромботическим АФС, она была значительно выше (43–92%) [16].

Еще одной проблемой у наблюдаемой нами пациентки является необходимость исключения другого аутоиммунного заболевания, помимо АФС. У пациентки наряду с аФЛ имелись и сохранялись иммунологические нарушения: повышение уровня анти-дсДНК, гипокомплементемия, положительный титр АНФ и высокопозитивные уровни анти-Ro/SS-A. Клинических проявлений СКВ и болезни Шегрена у нее не было. Наличие антинуклеарных антител (АНА) может свидетельствовать о предрасположенности к аутоиммунитету, при этом для ряда аутоиммунных состояний описана экспрессия АНА, предшествующая появлению клинической симптоматики заболевания [17]. С другой стороны, ложноположительные результаты у явно здоровых людей или у пациентов без системных аутоиммунных заболеваний могут быть обусловлены специфическим связыванием и/или перекрестной реактивностью с неопределенными или определенными мишенями, такими как антитела к DFS70 [18]. Эти антитела у нашей больной отсутствовали, т. е. необходимо дальнейшее наблюдение с учетом возможности трансформации первичного АФС в СКВ с АФС.

Результаты нашего клинического наблюдения свидетельствуют о возможности успешного исхода планируемой беременности у женщины, перенесшей ОНМК, с тройной позитивностью по аФЛ при условии динамического наблюдения и междисциплинарного подхода к курации больных с участием ревматологов, неврологов, акушеров-гинекологов, контроля лабораторных показателей и своевременной коррекции терапии. Следует подчеркнуть, что беременность была разрешена при отсутствии неврологического дефицита и отрицательной динамики по данным МРТ.

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003 (№ 122040400024-7).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, 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
2. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225:70–81. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.006
3. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr Med Chem.* 2010;17(29):3431–3437. doi: 10.2174/092986710793176302

4. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2868-2671. doi: 10.1093/hum-rep/14.11.2868
5. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al.; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group; Lancet Stillbirth Epidemiology investigator group. Stillbirths: Rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5
6. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15733. doi: 10.1097/MD.00000000000015733
7. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al.; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):406-414. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.006
8. Maynard S, Guerrier G, Duffy M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):330-337. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.013
9. Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):292-297 [Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):292-297 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-292-297
10. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
11. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, Schneider M. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: An observational study. *Lupus*. 2012;21(11):1183-1189. doi: 10.1177/0961203312451335
12. Levine SR, Brey RL, Joseph CL, Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke*. 1992;23(Suppl 2):I29-I32.
13. Lockshin MD, Qamar T, Levy RA, Druzin ML. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7(Suppl 3):S195-S197.
14. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1333-1344. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00363-6
15. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(2):131-136.
16. Ghembaza A, Saadoun D. Management of antiphospholipid syndrome. *Biomedicines*. 2020;8(11):508. doi: 10.3390/biomedicines8110508
17. Mahler M, Hanly JG, Fritzler MJ. Importance of the dense fine speckled pattern on Hep-2 cells and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;11(9):642-645. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.005
18. Решетняк ТМ, Шумилова АА, Кошелева НМ. Клиническое значение антиядерных антител. *Лечебное дело*. 2021;4:96-103. [Reshetnyak TM, Shumilova AA, Kosheleva NM. Clinical value of antinuclear antibodies. *Lechebnoe delo*. 2021;4:96-103 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12398

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Чельдиева Ф.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

Шумилова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Бланк Л.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

Середавкина Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>