ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 4

www.gynecology.ru

Данный интернет-версия журнала была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru> для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в издательстве по почте: info@irbis4.ru, тел. 649-64-95.

Особенности поражения нервной системы при антифосфолипидном синдроме

О.Н. Воскресенская¹, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, Т.А. Суконцева²,
М.В. Третьякова³, А.С. Шкода⁴, Ж.-К. Гри^{1,5}, И. Элалами^{1,6,7},
Д. Риццо^{1,8}, Д.В. Блинов^{9,10}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГБОУ 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;

³ООО «Лечебный Центр», Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д.2/44;

⁵Университет Монпелье, Париж, Франция;

⁶Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁷Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

⁸Римский университет Тор Вергата, Рим, Италия;

⁹Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

¹⁰Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111

Для контактов: Ольга Николаевна Воскресенская, e-mail: vos-olga@yandex.ru

Резюме

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунный процесс, повышающий риск развития артериальных и венозных тромбозов. Механизмом повреждения центральной нервной системы (ЦНС) могут быть не только тромбозы, но и циркулирующие в периферической крови антифосфолипидные антитела (АФА). Они могут повреждать эндотелий сосудов головного мозга, нарушать резистентность гематоэнцефалического барьера и проникать в ЦНС, оказывая повреждающее действие на астроглию и нейроны, что подтверждается высвобождением в периферический кровоток нейроспецифических белков. Описана роль АФС в развитии ишемии головного мозга, мигрени, эпилепсии, хореи, поперечного миелита, рассеянного склероза, когнитивных нарушений и психических расстройств, а также периферической нервной системы. Также следует отметить роль АФС в реализации неврологических нарушений при COVID-19, реализующуюся, кроме тромбообразования, действием АФА через 2 возможных механизма – молекулярной мимикрии и образование неопитопа. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза АФС и междисциплинарное взаимодействие для разработки эффективных методов ведения пациентов.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, АФС, центральная нервная система, ЦНС, периферическая нервная система, ишемия, мигрень, эпилепсия, хорея, поперечный миелит, рассеянный склероз, COVID-19

Для цитирования: Воскресенская О.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Суконцева Т.А., Третьякова М.В., Шкода А.С., Гри Ж.-К., Элалами И., Риццо Д., Блинов Д.В., Макацария А.Д. Особенности поражения нервной системы при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(4):404–414. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.242>

Features of nervous system damage in antiphospholipid syndrome

Olga N. Voskresenskaya¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Tatiana A. Sukontseva², Maria V. Tretyakova³, Andrey S. Shkoda⁴, Jean-Christophe Gris^{1,5}, Ismail Elalamy^{1,6,7}, Giuseppe Rizzo^{1,8}, Dmitry V. Blinov^{9,10}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 6–8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia;

³«Medical Center» LLC; 15/1 Timura Frunze Str., Moscow 119021, Russia;

⁴Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁵University of Montpellier, Paris, France;

⁶Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

⁷Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France;

⁸University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy;

⁹Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

¹⁰Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group; 1st Uspenskoye Highway, 111, Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia

Corresponding author: Olga N. Voskresenskaya, e-mail: vos-olga@yandex.ru

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune process that increases the risk of arterial and venous thrombosis. The mechanism of damage to the central nervous system (CNS) can be not only due to thrombosis, but also antiphospholipid antibodies (APA) circulating in the peripheral blood. The latter can damage the cerebral vascular endothelium, alter the resistance of the blood-brain barrier and penetrate into the central nervous system, exerting a damaging effect on astroglia and neurons, as evidenced by the release of neurospecific proteins into the peripheral bloodstream. The role of APS in developing cerebral ischemia, migraine, epilepsy, chorea, transverse myelitis, multiple sclerosis, cognitive impairment and mental disorders, as well as the peripheral nervous system is described. It should also be noted about a role of APS for emerging neurological disorders in COVID-19, enabled apart from thrombogenesis due to APA via 2 potential mechanisms – molecular mimicry and neoepitope formation. Further study of the APS pathogenesis and interdisciplinary interaction are necessary to develop effective methods for patient management.

Keywords: antiphospholipid syndrome, APS, central nervous system, CNS, peripheral nervous system, ischemia, migraine, epilepsy, chorea, transverse myelitis, disseminated sclerosis, COVID-19

For citation: Voskresenskaya O.N., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Sukontseva T.A., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Gris J.-C., Elalamy I., Rizzo D., Blinov D.V., Makatsariya A.D. Features of lesions of the nervous system in antiphospholipid syndrome. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4):404–414. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.242>.

Введение / Introduction

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это системный процесс, характеризующийся циркуляцией в крови антифосфолипидных антител (АФА) и поражением всех тканей и органов. Основными клиническими проявлениями АФС являются тромботические события, как артериальные, так и венозные, а также патология беременности [1]. Иногда циркуляция АФА бывает бессимптомной: по данным P. Vila с соавт., около 6,5 % доноров банка крови имели в крови АФА IgG [2]. АФА представляют собой семейство гетерогенных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), которые могут рас-

сматриваться как универсальный маркер различных клинических состояний в организме: инфекционных процессов, аутоиммунных и онкологических заболеваний, реакций на экзогенные факторы. АФА способны индуцировать тромботические события в организме посредством белок-опосредованного взаимодействия с фосфолипидами мембран, такими как, например, β_2 -гликопротеин 1 (β_2 -ГП1). Пока что до конца не ясно, почему у одних пациентов циркуляция АФА остается бессимптомной, в то время как у других влечет за собой различные события, в том числе жизнеугрожающие. Однако можно с точностью говорить о возможности данных антител влиять на все звенья

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

- ▶ Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется наличием антифосфолипидных антител (АФА) в крови.
- ▶ Основными проявлениями АФС являются тромбозы, а также осложнения беременности (преэклампсия, эклампсия, привычное невынашивание и т. п.).

Что нового дает статья?

- ▶ Обобщены современные данные о роли АФС в нарушениях со стороны центральной и периферической нервной системы.
- ▶ Рассмотрены возможные патогенетические механизмы АФС в реализации неврологических расстройств при COVID-19.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Своевременная лабораторная диагностика позволит точнее определять риск развития неврологических расстройств у пациентов с наличием АФА и маркеров нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

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

- ▶ Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by antiphospholipid antibodies (APA) detected in the blood.
- ▶ APS is mainly manifested by thrombosis as well as complications of pregnancy (preeclampsia, eclampsia, recurrent miscarriage, etc.).

What are the new findings?

- ▶ The current data on APS role in disorders of the central and peripheral nervous systems are summarized.
- ▶ Potential pathogenetic mechanisms coupled to APS underlying neurological disorders in COVID-19 are discussed.

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

- ▶ Timely laboratory diagnostics would allow to assess more accurately a risk of developing neurological disorders in patients with detected APA and markers of impaired blood-brain barrier permeability.

системы гемостаза, такие как функция естественных антикоагулянтов, первичный и вторичный гемостаз и регуляция системы фибринолиза, защитные свойства эндотелия, со смещением баланса в пользу коагулянтного потенциала [3]. Тромботические события при АФС встречаются как в артериальном, так и в венозном русле кровотока. Особенно часто поражаются глубокие вены нижних конечностей и сосуды головного мозга [4].

Центральная нервная система и антифосфолипидные антитела / Central nervous system and antiphospholipid antibodies

Центральная нервная система (ЦНС) является одной из главных мишеней при АФС. Механизм повреждения включает не только тромботический, но и нетромботический – иммунный компонент, обусловленный повреждением нервной системы в результате взаимодействия АФА с фосфолипидными детерминантами мембран нейронов и глии. В экспериментальной модели на животных было продемонстрировано наличие воспалительного процесса в белом веществе головного мозга. Воспаление ассоциировано с высокими уровнями провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), а также с периваскулярной лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией и активацией клеток микроглии [5]. Также показано, что мыши, иммунизированные АФА, демонстрировали не только все критерии АФС, но и поведенческие и когнитивные нарушения, такие как гиперактивность, трудности в процессах обучения [6]. Перечисленные явления сохранялись на протяжении 4–5 мес после единичной иммунизации. Выражен-

ный дефицит обучаемости и памяти объясняют специфичным связыванием АФА с гиппокампом и корой головного мозга. Антитела к β_2 -ГП1 в комплексе с самим гликопротеином взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами, а также рецептором 2 аполипопротеина Е, вызывая АФС-опосредованную активацию нервных клеток. В опыте на крысах показана возможность АФА не только напрямую проникать в синаптическое пространство, но и деполяризовать мембраны [7]. Высокая концентрация АФА в ткани ЦНС в свою очередь достигается за счет их повреждающего действия на эндотелиоциты мозговых сосудов, принимающие участие в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Маркерами «прорыва» ГЭБ, а также нарушения функции нейронов и астроглии являются нейрон-специфическая енолаза (англ. neuron-specific enolase, NSE) и глиофибрилярный кислый протеин (англ. glial fibrillary acidic protein, GFAP) [8–11]. В экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано увеличение концентрации данных нейроспецифических белков в ткани ЦНС и плазме при АФС, а также у новорожденных, у матерей которых был диагностирован АФС во время беременности [12–15]. Такое воздействие обуславливает не только проникновение АФА через ГЭБ, но и воспалительные и тромботические реакции в сосудах [5]. Также обсуждается роль высоких уровней тромбина, который, воздействуя на свои рецепторы (PAR-1), вызывает нейрональную и астроцитарную цитотоксичность у мышей. Кроме того, избыток тромбина обуславливает потребление внутренних ингибиторов коагуляции, таких как протеазы нексин-1 и нексин-2. Создающийся при этом дефицит ведет к дисфункции ткани и гибели нейронов [16]. Пока еще до конца не изучены закономерности, согласно которым поражается центральная или пери-

ферическая нервная система, а также возникает тот или иной клинический вариант повреждения. Предполагается возможная связь с подтипом антител и индивидуальная восприимчивость организма [4].

Ишемические проявления / Ischemic manifestations

Наиболее частыми проявлениями АФС со стороны нервной системы являются инсульт и транзиторная ишемическая атака (ТИА). Согласно некоторым данным, процент развития инсульта и ТИА среди пациентов с АФС составляет 19,8 и 11,1 % соответственно [17]. Особенностью является развитие данных состояний у пациентов молодого возраста. По данным G. Kenet с соавт., АФС, наряду с мутацией Лейден, является основной причиной развития ишемического инсульта в детском и подростковом возрасте [18]. Что касается пожилых пациентов, обнаружение у них циркулирующих АФА увеличивает риск тромботических осложнений, в том числе неврологических, в 5,48 раз [19]. Нарушения мозгового кровообращения (НМК) при АФС у женщин могут быть спровоцированы такими факторами, как беременность, роды, менопаузальный переход, нарушения менструального цикла и др. [20].

Развитие острого НМК или ТИА на фоне АФС может быть как следствием непосредственного поражения эндотелия сосудов в ЦНС, так и результатом эмболии с поврежденных клапанов сердца. Результаты эхокардиографического исследования указывают на отклонения от нормы у трети пациентов с АФС, чаще в виде неспецифического утолщения клапанов левых отделов сердца, особенно митрального [21].

В структуре ишемических поражений ЦНС присутствуют в 22 % крупные инфаркты головного мозга, в 17 % – изменения в белом веществе, в 10 % – небольшие корковые инфаркты и в 9 % – лакунарные инфаркты [22]. У трети пациентов наблюдается тромбоз средней мозговой артерии. Характерной особенностью ишемических НМК у пациентов с АФС является хорошее восстановление очагового неврологического дефицита: у 50 % пациентов к моменту выписки из стационара отсутствовала очаговая неврологическая симптоматика, у 40 % она была незначительной. Ишемические нарушения склонны к рецидивированию и повторно наблюдаются у 30 % пациентов. Повторные инсульты развиваются в среднем через 8–12 мес после предыдущего и, как правило, наблюдаются в других сосудистых бассейнах, что служит клиническим доказательством того, что они связаны не с локальным, органическим поражением какого-либо сосуда, а с гиперкоагуляционным синдромом вследствие АФС [20].

Мигрень / Migraine

Головные боли при АФС чаще всего соответствуют мигрени с аурой и без ауры. В патогенезе мигренозной

головной боли скорее всего имеет значение взаимодействие АФА с фосфолипидами клеточных мембран эндотелия краниальных артерий, что может снижать порог чувствительности рецепторов тригеминоvascularной системы и способствовать развитию нейрогенного воспаления. Кроме того, определенное значение имеет и связывание АФА с мембранами тромбоцитов с последующей реакцией высвобождения серотонина [20, 23, 24]. Обсуждаются и нейрогенные механизмы, а именно, нарушение иннервации краниальных артерий. При электронной микроскопии биоптатов поверхностной височной артерии обнаружили повреждение иннервирующих артерию миелинизированных волокон [23, 25]. Не исключается повышение функциональной активности нейронов ствола мозга, генерирующих приступ мигрени, как результат их взаимодействия с АФА [23, 25]. Эпизоды мигрени с различной степенью тяжести отмечаются у 20 % пациентов. Некоторые авторы описывают семейный анамнез у пациентов с мигренью; кроме того, многие пациенты отмечают наличие мигрени в подростковом возрасте, часто на фоне предменструального синдрома [26].

До сих пор до конца не изучено, является ли мигрень следствием воздействия АФА, т. е. фактически симптоматической головной болью, либо антитела представляют собой коморбидные состояния, и мигрень правильнее было бы классифицировать как первичную головную боль [17].

Эпилептические приступы / Epileptic seizures

В условиях современной модели клинической медицины большинство актуальных проблем практической эпилептологии требует тесного междисциплинарного взаимодействия между акушером-гинекологом, врачом общей практики и эпилептологом [28–31]. Поэтому практикующему специалисту важно соблюдать настороженность в отношении возможности развития припадков у пациентов с АФС. Эпилептические приступы встречаются при АФС в 8 % случаев [32, 33]. Приступы в основном развиваются у женщин (более 90 % наблюдений) и дебютируют в возрасте 20–49 лет (в среднем, в 35 лет) с частотой от единичных в течение года до еженедельных. В структуре эпилептических приступов почти с одинаковой частотой присутствуют генерализованные, комплексные парциальные и их сочетание. Простые парциальные (фокальные) припадки редки. Эпилептические приступы при первичном АФС обычно хорошо контролируются противосудорожными средствами. Рефрактерные к противосудорожному лечению встречаются редко (9 % случаев), обычно у больных с высокими титрами антикардиолипидных антител [23]. Ряд авторов отмечают также существование субклинических форм (электрические приступы), обнаруживаемых при проведении электроэнцефалографии. В данном случае также предполагается возможное влияние как непосред-

ственного ишемического повреждения ткани мозга с образованием эпилептического очага, так и первичное иммунное повреждение нейронов коры головного мозга [11, 32, 33].

Хорея / Chorea

Одним из довольно редких проявлений повреждения нервной системы при АФС является развитие гиперкинетических синдромов. Хорея возникает у 1,3–4,5 % пациентов и нередко может быть первым и единственным симптомом дебюта этого патологического состояния. Основной механизм развития хореи при АФС – иммуноопосредованное повреждение нейронов базальных ганглиев, приводящее к усилению их метаболизма. Хорея не связана с инфарктами мозга в области подкорковых ганглиев, так как их не обнаруживают при нейровизуализационном исследовании [20, 23]. Кроме хореи описаны паркинсонизм, дистонии, пароксизмальные дискинезии, различные виды тремора [34].

Поперечный миелит / Transverse myelitis

Весьма редко описывается поперечный миелит в сочетании с АФС. Считается, что поперечный миелит может возникать на фоне артериальных и венозных тромбозов, которые характерны для АФС. Состояние характеризуется сенсорным и двигательным дефицитом в зависимости от локализации поражения [35].

Когнитивные нарушения и деменция / Cognitive impairment and dementia

Снижение когнитивных функций в той или иной степени наблюдается у 42–80 % пациентов с первичным АФС [36]. Деменция отмечается у гораздо более меньшего процента больных – 2,5 % [37].

Антифосфолипидные антитела и рассеянный склероз / Antiphospholipid antibodies and multiple sclerosis

Разнообразие клинических манифестаций АФС иногда позволяет клиницистам ошибочно предполагать наличие такого заболевания, как рассеянный склероз (РС). Впервые на это обратили внимание в 1994 г. T.F. Scott с соавт., чьи работы способствовали в будущем проведению дифференциальной диагностики описанных состояний [38].

АФС может имитировать РС в связи с развитием пирамидных, вестибулярно-мозжечковых, зрительных нарушений, расстройств функций тазовых органов. РС и АФС объединяет возникновение их в молодом возрасте, рецидивирующе-ремиттирующее течение, поражение белого вещества головного мозга, подтвержденное методом нейровизуализации. При АФС, имитирующем РС, отмечаются менее масштабные изменения при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с редким вовлечением стволовых структур и наличием очаговых изменений в базаль-

ных ганглиях [25]. Клинические симптомы при АФС имеют тенденцию к значительному регрессу на фоне проводимой терапии, что предотвращает инвалидизацию пациентов при повторяющихся рецидивах. Кроме того, при истинном РС процент системных проявлений (тромбозы, невынашивание беременности, мигренозные головные боли и т. д.) во много раз уступает таковому при АФС [25].

Психические расстройства / Mental disorders

Менее чем у 2 % пациентов с АФС встречаются острые психозы, которые проявляются немотивированным страхом, клаустрофобией, слуховыми и зрительными галлюцинациями. Часто диагностируется депрессия. Критика по отношению к психическим расстройствам у пациентов, как правило, остаётся сохранной. Нейровизуализационное исследование не выявляет очаговых изменений в функционально значимых для психики зонах мозга. Предполагают, что патогенез острых психозов при первичном АФС обусловлен иммунным повреждением мозга без участия ишемических факторов, что требует доказательств в виде обнаружения специфических антител [20, 23].

Поражение периферической нервной системы / Damaged peripheral nervous system

Для периферической невропатии, которая встречается в 6 % наблюдений с АФС, характерно симметричное поражение чувствительных волокон ног, реже рук. Двигательные волокна страдают в меньшей степени, снижения сухожильных и периостальных рефлексов не наблюдается. При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов *nervus suralis* отмечают признаки смешанной аксонально-демиелинизирующей невропатии без признаков воспаления [20, 23, 39].

Терапия / Therapy

Важной особенностью поражения нервной системы при АФС является различная степень регресса клинических симптомов под влиянием антикоагулянтной терапии.

В настоящее время наиболее часто в терапии АФС применяют антагонисты витамина К, в частности, варфарин. Антикоагулянтный эффект варфарина отслеживается путем измерения международного нормализованного отношения (МНО), которое в данном случае должно находиться в диапазоне 2,0–3,0. Ряд авторов полагают, что целевое значение МНО у части пациентов с АФС (с рецидивирующими тромбозами или эпизодами артериальных тромбозов) должно находиться на уровне выше 3,0 [40].

Применение варфарина у пациентов с АФС имеет ряд недостатков, связанных как со свойствами само-

го препарата (узкое терапевтическое окно, пищевые и лекарственные взаимодействия, необходимость в постоянном мониторинге), так и с самой патологией – АФА имеют свойство вступать во взаимодействие с реагентами, используемыми при определении МНО. Это ведет к нестабильности гипокоагуляции и требует более частого контроля данного показателя [41].

Описанные трудности обосновали необходимость использования для терапии АФС препараты из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК): прямой ингибитор тромбина (дабигатран этексилат) и прямые ингибиторы Ха фактора (ривароксабан и апиксабан). В отличие от варфарина, НОАК имеют фиксированную дозу и не требуют частого контроля МНО; кроме того, они обладают более коротким периодом полувыведения [42].

Вовлечение нервной системы при COVID-19 / Nervous system involved in COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, стала крупнейшей чрезвычайной ситуацией, задавшей тренды в здравоохранении и общественной жизни современного периода [43, 44]. Продемонстрирована связь вирусной инфекции и септического шока [45–49].

Коронавирусы (Coronaviridae) представляют собой семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. Впервые они были обнаружены еще в 30-х годах прошлого столетия, однако особый интерес вызывает актуальный сегодня SARS-CoV-2.

Доказано, что короновирусная инфекция, протекающая на фоне патологии сердечно-сосудистой системы, намного чаще ассоциирована с внутрибольничной летальностью [50]. Факт взаимодействия коронавируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 как клеточным рецептором повлек за собой дискуссии на тему целесообразности использования у таких пациентов препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецептора к ангиотензину [45]. Кроме того, наблюдения показывают, что короновирусная инфекция играет важную роль в развитии у таких пациентов коагулопатии [48]. D. Wichmann с соавт. отмечают тромбоз глубоких вен у 75 % обследованных ими пациентов, а также легочную эмболию [51].

Среди неврологических проявлений при короновирусной инфекции наиболее часто встречаются головная боль, нарушение психического статуса и anosmia. Кроме того, некоторые пациенты отмечают нарушения вкуса.

Данные аутопсии и микроскопического исследования показывают острое гипоксическое повреждение головного мозга и мозжечка, однако без призна-

ков тромбоза и васкулита. В обонятельных луковицах и трактах никаких микроскопических изменений замечено не было [52]. Что касается исследования ткани головного мозга на наличие нуклеокапсида вируса, то результаты оказались неоднозначными, так как только в половине срезов головного мозга у одного и того же пациента полимеразная цепная реакция (ПЦР) давала положительный результат.

Особый интерес представляют пациенты с короновирусной инфекцией, имеющие циркулирующие АФА. Китайские врачи – Y. Zhang и коллеги описывают трех пациентов с ишемией нижних и верхних конечностей, двусторонними инфарктами головного мозга. Лабораторные показатели пациентов демонстрировали лейкоцитоз, тромбоцитопению, увеличение протромбинового времени, а также повышение уровня фибриногена и Д-димера. Серологическое тестирование показало наличие антикардиолипидных антител (IgA) и антител к β_2 -ГП1 (IgA, IgG) [53]. Как известно, циркуляция АФА ассоциирована с повышенным риском тромботических осложнений. Сочетание тяжелой вирусной инфекции с присутствием АФА оказывает взаимоотношающее действие на формирование протромботического статуса в организме.

M.L. Tung с соавт. предполагают, что образование АФА у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, происходит посредством реализации двух возможных механизмов, которые не исключают друг друга: молекулярной мимикрии и образованием неозпитопа. Первый механизм заключается в том, что субъединицы S1 и S2 S-белка вируса SARS-CoV-2 могут образовывать фосфолипид-подобные детерминанты, которые индуцируют образование АФА, которые, в свою очередь, запускают иммунный ответ, если они являются общими с нативными тканями. Второй механизм состоит в том, что конформация β_2 -ГП1 в клетках-хозяевах изменяется из-за окислительного стресса, вызванного SARS-CoV-2, создавая неозпитоп для генерации антител [54–56].

Нередко на фоне АФС обнаруживается дефицит ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) – металлопротеиназы, расщепляющей фактор фон Виллебранда (vWF), что также играет важную роль в формировании тромботических осложнений [3]. Высокий уровень vWF был зафиксирован у больных короновирусной инфекцией R. Escher с соавт. [57]. Дальнейшие наблюдения показали, что активация эндотелия, опосредованная повышением уровня vWF, ведет к увеличению числа макрофагов, а повышенный уровень ферритина плазмы (свидетельствующий об активности макрофагов) являлся предиктором летального исхода у больных короновирусом, в связи с чем U. Zachariah с соавт. была предпринята попытка терапии пациентов низкими дозами кортикостероидов, а также плазмообменом [58].

Заключение / Conclusion

Дальнейший анализ всех клинических наблюдений пациентов с данной вирусной инфекцией, безусловно, поможет обозначить её ведущие патогенетические механизмы и усовершенствовать терапевтическую тактику.

Многообразие клинических проявлений АФС требует организации междисциплинарного подхода к данной проблеме, так как только её изучение на стыке различных специальностей, накопление опыта могут способствовать разработке эффективных профилактических мероприятий.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.10.2020. В доработанном виде: 03.08.2021.	Received: 06.10.2020. Revision received: 03.08.2021.
Принята к печати: 19.08.2021. Опубликовано: 30.08.2021.	Accepted: 19.08.2021. Published: 30.08.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	All authors contributed equally to the article.
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.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Гри Ж.-К., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):5–11. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11>.
2. Vila P., Hernandez M.C., Lopez-Fernandez M.F., Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*. 1994;72(2):209–13.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител. *Практическая медицина*. 2012;(5):9–21.
4. Fleetwood T., Cantello R., Comi C. Antiphospholipid syndrome and the neurologist: from pathogenesis to therapy. *Front Neurol*. 2018;9:1001.
5. Gris J.-Ch., Nobile B., Bouvier S. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid antibodies. *Thrombs Res*. 2015;135(Suppl 1):S56–9. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(15\)50445-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(15)50445-3).
6. Katzav A., Pick C.G., Korczyn A.D. et al. Hyperactivity in a mouse model of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2001;10(7):496–9. <https://doi.org/10.1191/096120301678416060>.
7. Chapman J., Cohen-Armon M., Shoenfeld Y., Korczyn A.D. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosome. *Lupus*. 1999;8(2):127–33. <https://doi.org/10.1191/096120399678847524>.
8. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013;5(3):65–75.
9. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014;6(1):70–84. <https://doi.org/>
10. Блинов Д.В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):40–5.
11. Маджидова Ё.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Нейроиммунопатогенетические механизмы эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014;6(1):15–8.
12. Huseynova S., Mukhtarova S., Alasgarova S. AO-40. Acute brain injury of very low birthweight infants born to mothers with autoimmune disorders in pregnancy. *Early Human Development*. 2010;86:S16. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.09.048>.
13. Frauenknecht K., Katzav A., Grimm C. et al. Neurological impairment in experimental antiphospholipid syndrome is associated with increased ligand binding to hippocampal and cortical serotonergic 5-HT1A receptors. *Immunobiology*. 2013;218(4):517–26. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.06.011>.
14. Yaremchuk O.Z., Posokhova K.A., Tokarskyi O.S. The influence of L-arginine on the level of synthesis of nitric oxide and the content of glial fibrillary acidic protein in brain during experimental antiphospholipid syndrome. *Scientific Issue Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University. Series: Biology*. 2019;77(3):39–45. <https://doi.org/10.25128/2078-2357.19.3.5>.
15. Yaremchuk O., Soroka Yu., Kulitska M. et al. Neuroprotective effect of aminoguanidine in experimental obstetric antiphospholipid syndrome. *Georgian Med News*. 2020;(301):159–65.
16. Rajput P.S., Lyden P.D., Chen B. et al. Protease activated receptor-1 mediates cytotoxicity during ischemia using in vivo and in vitro models. *Neuroscience*. 2014;281:229–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.038>.
17. Cervera R., Boffa M.C., Khamashta M.A., Hughes G.R. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889–93. <https://doi.org/10.1177/0961203309106832>.
18. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke*. 2000;31(6):1283–8. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.6.1283>.
19. Sciascia S., Sanna G., Khamashta M.A. et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann Rheumat Dis*. 2015;74(11):2028–33. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205663>.
20. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. *Медицина. М.: Медицина*, 2003. 256 с.
21. Khamashta M.A., Cervera R., Asherson R.A. et al. Association of antibodies against phospholipids with valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990;335(8705):1541–4. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91373-i](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91373-i).
22. Provenzale J.M., Barboriak D.P., Allen N.B., Ortel T.L. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(6):1573–8. <https://doi.org/10.2214/ajr.167.6.8956600>.

23. Тухфатуллина С.И., Гайнетдинова Д.Д. Ишемические и неишемические проявления при антифосфолипидном синдроме. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(1):61–9. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-061>.
24. Беденко А.С. Вестибулярная мигрень как причина головокружения: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020;12(3):177–81. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.032>.
25. Калашникова Л.А. Неишемические неврологические проявления у больных первичным антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2005;105(2):18–23.
26. Hughes G.R.V. Migraine, memory loss, and “multiple sclerosis”. *Neurological features of the antiphospholipid (Hughes’) syndrome*. *Postgrad Med J*. 2003;79(928):81–3. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.928.81>.
27. Табеева Г.Р. Мигрень и цереброваскулярная патология. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(3):45.
28. Карлов В.А. Российская Противозепилептическая Лига сегодня: вызов времени. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020;12(1):5.
29. Что удалось и чего не удалось достичь в 2020 году. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(1):5.
30. Карлов В.А. Российская Противозепилептическая Лига: ответ на вызов времени. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(1S):88–90. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.085>.
31. Михаловска-Карлова Е.П. Биотическое сопровождение лечения пациентов с эпилепсией: гендерные и возрастные аспекты. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020;12(2):117–21. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.039>.
32. Noureldine M.H., Harifi G., Berjawi A. et al. Hughes syndrome and epilepsy: when to test for antiphospholipid antibodies? *Lupus*. 2016;25(13):1397–411. <https://doi.org/10.1177/0961203316651747>.
33. de Carvalho J.F., Pasoto S.G., Appenzeller S. Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:981519. <https://doi.org/10.1155/2012/981519>.
34. Carecchio M., Cantello R., Comi C. Revisiting the molecular mechanism of neurological manifestations in antiphospholipid syndrome: beyond vascular damage. *J Immunol Res*. 2014;2014:239398. <https://doi.org/10.1155/2014/239398>.
35. Rodrigues C.E., de Carvalho J.F. Clinical, radiologic, and therapeutic analysis of 14 patients with transverse myelitis associated with antiphospholipid syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(4):349–57. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.05.004>.
36. Brey R.L., Muscal E., Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: a consensus report. *Lupus*. 2011;20(20):153–7. <https://doi.org/10.1177/0961203310396748>.
37. 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>.
38. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):200–13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg080>.
39. Santos M.S., de Carvalho J.F., Brotto M. et al. Peripheral neuropathy in patients with primary antiphospholipid (Hughes’) syndrome. *Lupus*. 2010;19(5):583–90. <https://doi.org/10.1177/0961203309354541>.
40. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498–509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60709-X).
41. Arachchilage D.J., Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(6):331. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0331-5>.
42. Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):219–26. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-219-226>.
43. Тамм М.В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(1):43–51. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51>.
44. Федорова Е.А., Афанасьев Д.О., Соколов А.В., Лазарев М.П. Влияние информации о заболеваниях (лихорадка Эбола и COVID-19) на фармацевтический сектор России и США. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(2):213–24. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.054>.
45. Ди Ренцо Д.К., Макацария А.Д., Цибилова В.И. и др. О принципах работы перинатального стационара в условиях пандемии коронавируса. *Вестник РАМН*. 2020;75(1):83–92. <https://doi.org/10.15690/vramn1324>.
46. Бицадзе В.О., Суконцева Т.А., Акиншина С.В. и др. Септический шок. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(3):314–26. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.169>.
47. Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Юсупова Н.З. и др. К вопросу о вакцинации беременных женщин в контексте пандемии COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(5):656–66. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.170>.
48. Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):132–47. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>.
49. Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Синдром активации макрофагов при COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):313–20. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.217>.
50. Mehra M., Desai S.S., Kuy S.R. et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
51. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lutgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–77. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
52. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(10):989–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>.
53. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
54. Tung M.L., Tan B., Cherian R., Chandra B. Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(1):rkaa081. <https://doi.org/10.1093/rap/rkaa081>.
55. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res*. 2020;51(5):384–7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>.
56. López-Pedraza C., Barbarroja N., Jimenez-Gomez Y. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2096–108. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew054>.
57. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>.
58. Zachariah U., Nair S.C., Goel A. et al. Targeting raised von Willebrand factor levels and macrophage activation in severe COVID-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid. *Thromb Res*. 2020;192:2. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.001>.

References:

1. Gris J.-C., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. et al. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. [Antifosfolipidnyj sindrom i beremennost’]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(10):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11>.
2. Vila P., Hernandez M.C., Lopez-Fernandez M.F., Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the antinuclear antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*. 1994;72(2):209–13.
3. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Pathogenetic significance of antiphospholipid antibodies. [Patogeneticheskoe znachenie antifosfolipidnykh antitel]. *Prakticheskaya medicina*. 2012;(5):9–21. (In Russ.).

4. Fleetwood T., Cantello R., Comi C. Antiphospholipid syndrome and the neurologist: from pathogenesis to therapy. *Front Neurol.* 2018;9:1001.
5. Gris J.-C., Nobile B., Bouvier S. Neuropsychiatric presentations of antiphospholipid antibodies. *Thrombs Res.* 2015;135(Suppl 1):S56–9. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(15\)50445-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(15)50445-3).
6. Katzav A., Pick C.G., Korczyn A.D. et al. Hyperactivity in a mouse model of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2001;10(7):496–9. <https://doi.org/10.1191/096120301678416060>.
7. Chapman J., Cohen-Armon M., Shoenfeld Y., Korczyn A.D. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneurosome. *Lupus.* 1999;8(2):127–33. <https://doi.org/10.1191/096120399678847524>.
8. Blinov D.V. Current concepts of the role of altered blood-brain barrier resistance in the pathogenesis of CNS diseases. Part 1: structure and formation of the blood-brain barrier. [Sovremennye predstavleniya o roli narusheniya rezistentnosti gematoencefalicheskogo bar'era v patogeneze zabozevanij CNS. Chast' 1: stroenie i formirovanie gematoencefalicheskogo bar'era]. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2013;5(3):65–75. (In Russ.).
9. Blinov D.V. Current concepts of the role of altered blood-brain barrier resistance in the pathogenesis of CNS diseases. Part 2: functions and mechanisms of the blood-brain barrier damage. [Sovremennye predstavleniya o roli narusheniya rezistentnosti gematoencefalicheskogo bar'era v patogeneze zabozevanij CNS. Chast' 2: funkci i mekhanizmy povrezhdeniya gematoencefalicheskogo bar'era]. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2014;6(1):70–84. (In Russ.).
10. Blinov D.V. Patients with neurological diseases: rationale for a pharmacoeconomic evaluation of cost optimization for management with neuron-specific proteins assessment as markers of increased blood-brain barrier permeability. [Pacienty s nevrologicheskimi rasstrojstvami: obosnovanie neobходимosti farmakoeconomicheskoy ocenki optimizacii zatrat na vedenie s ispol'zovaniem nejrospecificheskikh belkov v kachestve markerov povysheniya pronaemosti gematoencefalicheskogo bar'era]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2014;7(1):40–5. (In Russ.).
11. Madjidova Y.N., Rakhimbaeva G.S., Azizova R.B. Neuroimmunopathogenetic mechanisms of epilepsy. [Nejroimmunopatogeneticheskie mekhanizmy epilepsii]. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2014;6(1):15–8. (In Russ.).
12. Huseynova S., Mukhtarova S., Alasgarova S. AO–40. Acute brain injury of very low birthweight infants born to mothers with autoimmune disorders in pregnancy. *Early Human Development.* 2010;86:S16. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.09.048>.
13. Frauenknecht K., Katzav A., Grimm C. et al. Neurological impairment in experimental antiphospholipid syndrome is associated with increased ligand binding to hippocampal and cortical serotonergic 5-HT1A receptors. *Immunobiology.* 2013;218(4):517–26. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.06.011>.
14. Yaremchuk O.Z., Posokhova K.A., Tokarskyi O.S. The influence of L-arginine on the level of synthesis of nitric oxide and the content of glial fibrillary acidic protein in brain during experimental antiphospholipid syndrome. *Scientific Issue Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University. Series: Biology.* 2019;77(3):39–45. <https://doi.org/10.25128/2018-2357.19.3.5>.
15. Yaremchuk O., Soroka Yu., Kulitska M. et al. Neuroprotective effect of aminoguanidine in experimental obstetric antiphospholipid syndrome. *Georgian Med News.* 2020;(301):159–65.
16. Rajput P.S., Lyden P.D., Chen B. et al. Protease activated receptor-1 mediates cytotoxicity during ischemia using in vivo and in vitro models. *Neuroscience.* 2014;281:229–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.038>.
17. Cervera R., Boffa M.C., Khamashta M.A., Hughes G.R. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):889–93. <https://doi.org/10.1177/0961203309106832>.
18. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke.* 2000;31(6):1283–8. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.6.1283>.
19. Sciascia S., Sanna G., Khamashta M.A. et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review. *Ann Rheumat Dis.* 2015;74(11):2028–33. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205663>.
20. Kalashnikova L.A. Neurology of antiphospholipid syndrome. The medicine. [Nevrologiya antifosfolipidnogo sindroma. Medicina]. *Moscow: Medicina,* 2003. 256 p. (In Russ.).
21. Khamashta M.A., Cervera R., Asherson R.A. et al. Association of antibodies against phospholipids with valvular heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1990;335(8705):1541–4. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91373-i](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91373-i).
22. Provenzale J.M., Barboriak D.P., Allen N.B., Ortel T.L. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167(6):1573–8. <https://doi.org/10.2214/ajr.167.6.8956600>.
23. Tukhfatullina S.I., Gaynetdinova D.D. Ischemic and nonischemic manifestations of antiphospholipid syndrome. [Ischemicheskie i neishemicheskie proyavleniya pri antifosfolipidnom syndrome]. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2015;96(1):61–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-061>.
24. Bedenko A.S. Vertigo caused by vestibular migraine: current problems of pathogenesis, diagnostics and therapy. [Vestibulyarnaya migren' kak prichina golovokruzheniya: aktual'nye problemy patogeneza, diagnostiki i terapii]. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2020;12(3):177–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.032>.
25. Kalashnikova L.A. Non-ischemic neurological manifestations in patients with primary antiphospholipid syndrome. [Neishemicheskie nevrologicheskie proyavleniya u bol'nyh pervichnym antifosfolipidnym sindromom]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2005;105(2):18–23. (In Russ.).
26. Hughes G.R.V. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis". Neurological features of the antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Postgrad Med J.* 2003;79(928):81–3. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.928.81>.
27. Tabeeva G.R. Migraine and cerebrovascular pathology. [Migren' i cerebrovaskulyarnaya patologiya]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2014;(3):45.
28. Karlov V.A. Russian League Against Epilepsy: the challenge of time. [Rossijskaya Protivoepilepticheskaya Liga segodnya: vyzov vremeni]. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2020;12(1):5. (In Russ.).
29. What has been achieved and what has not been achieved in 2020. [Chto udalos' i chego ne udalos' dostich' v 2020 godu]. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2021;13(1):5. (In Russ.).
30. Karlov V.A. Russian League Against Epilepsy: the answer to the present challenge. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2021;13(1S):88–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.085>.
31. Mikhailovska-Karova E.P. Bioethical management of patients with epilepsy: sex and age-related aspects. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2020;12(2):117–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.039>.
32. Noureldine M.H., Harifi G., Berjawi A. et al. Hughes syndrome and epilepsy: when to test for antiphospholipid antibodies? *Lupus.* 2016;25(13):1397–411. <https://doi.org/10.1177/0961203316651747>.
33. de Carvalho J.F., Pasoto S.G., Appenzeller S. Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:981519. <https://doi.org/10.1155/2012/981519>.
34. Carecchio M., Cantello R., Comi C. Revisiting the molecular mechanism of neurological manifestations in antiphospholipid syndrome: beyond vascular damage. *J Immunol Res.* 2014;2014:239398. <https://doi.org/10.1155/2014/239398>.
35. Rodrigues C.E., de Carvalho J.F. Clinical, radiologic, and therapeutic analysis of 14 patients with transverse myelitis associated with antiphospholipid syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(4):349–57. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.05.004>.
36. Brey R.L., Muscal E., Chapman J. Antiphospholipid antibodies and the brain: a consensus report. *Lupus.* 2011;20(20):153–7. <https://doi.org/10.1177/0961203310396748>.
37. 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>.
38. Sanna G., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):200–13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg080>.
39. Santos M.S., de Carvalho J.F., Brotto M. et al. Peripheral neuropathy in patients with primary antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Lupus.*

- 2010;19(5):583–90. <https://doi.org/10.1177/0961203309354541>.
40. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498–509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60709-X).
41. Arachchillage D.J., Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(6):331. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0331-5>.
42. Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. [Novye oral'nye antikoagulyanty v terapii antifosfolipidnogo sindroma]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):219–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-219-226>.
43. Tamm M.V. COVID-19 in Moscow: prognoses and scenarios. [Koronavirusnaya infekciya v Moskve: prognozy i scenarij]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(1):43–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51>.
44. Fedorova E.A., Afanasyev D.O., Sokolov A.V., Lazarev M.P. Impact of disease information (Ebola and COVID-19) on the pharmaceutical sector in Russia and USA. [Vliyaniye informacii o zabolevaniyah (lihoradka Ebola i COVID-19) na farmacevticheskij sektor Rossii i SShA]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(2):213–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.054>.
45. Di Renzo D.K., Makatsariya A.D., Tsibizova V.I. et al. Obstetric and perinatal care units functioning during the COVID-19 pandemic. [O principah raboty perinatal' nogo stacionara v usloviyah pandemii koronavirusa]. *Vestnik RAMN*. 2020;75(1):83–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1324>.
46. Bitsadze V.O., Sukontseva T.A., Akinshina S.V. et al. Septic shock. [Septicheskiy shok]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):314–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.169>.
47. Yupatov E.Yu., Maltseva L.I., Yusupova N.Z. et al. To the question on vaccination of pregnant women during COVID-19 pandemic. [K voprosu o vakcinacii beremennykh zhenshchin v kontekste pandemii COVID-19]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):656–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.170>.
48. Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. [Laboratornyj monitoring COVID-19 i znachenie opredeleniya markerov koagulopatii]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):132–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>.
49. Grigorieva K.N., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Macrophage activation syndrome in COVID-19. [Sindrom aktivacii makrofagov pri COVID-19]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):313–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.217>.
50. Mehra M., Desai S.S., Kuy S.R. et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
51. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lutgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–77. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
52. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S. et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(10):989–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>.
53. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
54. Tung M.L., Tan B., Cherian R., Chandra B. Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(1):rkaa081. <https://doi.org/10.1093/rap/rkaa081>.
55. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res*. 2020;51(5):384–7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>.
56. López-Pedrerá C., Barbarroja N., Jimenez-Gomez Y. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2096–108. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew054>.
57. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>.
58. Zachariah U., Nair S.C., Goel A. et al. Targeting raised von Willebrand factor levels and macrophage activation in severe COVID-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid. *Thromb Res*. 2020;192:2. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.001>.

Сведения об авторах:

Воскресенская Ольга Николаевна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: vos-olga@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Сукоццева Татьяна Александровна – 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/0000-0002-6907-6746>.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, университет Монпелье, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Риццо Джузеппе – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор, директор департамента перинатологии, Римский университет Тор Вергата, Рим, Италия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>. Scopus Author ID: 7102724281. Researcher ID: G-8234-2018.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 5722220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Olga N. Voskresenskaya – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: vos-olga@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Tatiana A. Sukontseva – MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6907-6746>.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Andrey S. Shkoda – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Giuseppe Rizzo – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Director, Division of Maternal and Fetal Medicine, Ospedale Cristo Re, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>. Scopus Author ID: 7102724281. Researcher ID: G-8234-2018.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 5722220144. Researcher ID: M-5660-2016.