

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме

Суконцева Т.А.¹, Каплина О.Ю.²

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Резюме

Антифосфолипидные антитела (АФА) – это разнородная группа аутоантител, вырабатываемых в организме пациента при различных патологических состояниях, основным из которых является антифосфолипидный синдром. АФА вызывают ряд грозных осложнений, таких как тромбозы, патология беременности и родов, мультисистемное поражение органов и тканей. Тромбозы, возникающие под влиянием АФА, характеризуются захватом как венозного, так и артериального русла кровообращения, а также высокой смертностью и инвалидизацией пациентов.

Ключевые слова

Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, тромбоз, ADAMTS-13, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды.

Статья поступила: 03.09.2018 г.; в доработанном виде: 24.09.2018 г.; принята к печати: 01.10.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Суконцева Т.А., Каплина О.Ю. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 72-78. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.

On the pathogenesis of thromboses in antiphospholipid syndrome

Sukontseva T.A.¹, Kaplina O.Yu.²

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation 6/8, ul. L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Summary

Antiphospholipid antibodies (AFA) are a heterogeneous group of autoantibodies produced humans under various pathological conditions; the main one of those is the antiphospholipid syndrome. AFA cause a number of serious complications, such as thrombosis, pathology of pregnancy and childbirth, multisystem damage to organs and tissues. Thrombosis caused by AFA can develop both in the venous and arterial circulation, and are characterized by high mortality and morbidity rates.

Key words

Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombosis, ADAMTS-13, fetoplacental insufficiency, premature birth.

Received: 03.09.2018; **in the revised form:** 24.09.2018; **accepted:** 01.10.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Sukontseva T.A., Kaplina O.Yu. On the pathogenesis of thromboses in antiphospholipid syndrome. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (3) 72-78 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.

Corresponding author

Address: 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.

E-mail: tatiana.sukontseva@gmail.com (Sukontseva T.A.).

Введение

Изучение антифосфолипидного синдрома (АФС) длится уже более 100 лет, начиная свою историю с работ Вассермана 1906 г. Постепенное развитие серологической диагностики, а также неоднократное упоминание в литературе XX века схожей клинической картины привело к тому, что в 1987 г. Hughes, Harris и Gharavi впервые определили АФС как отдельную патологию. Позднее на XI Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам (АФА) были выдвинуты диагностические критерии АФС, согласно которым его установление требовало не только наличия клинических проявлений, но и обнаружения в крови АФА [1].

С точки зрения патогенеза выделяют первичный и вторичный АФС. Первичный проявляется как самостоятельная патология, вторичный АФС ассоциируется с уже имеющейся аутоиммунной патологией, например, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и др. Взаимоотношение СКВ и АФС до сих пор остается спорным вопросом, так как неизвестно, какая патология является первичной. Так, например, у 30-40% пациентов, страдающих СКВ, обнаруживают в крови АФА [2]. Следует также отметить, что ряд авторов выделяет подгруппы вторичного АФС, кроме АФС на фоне аутоиммунной патологии: лекарственно индуцированный, ассоциированный со злокачественными новообразованиями, инфекционно-опосредованный АФС и др. Отдельно выделяют катастрофический АФС (КАФС).

Несмотря на труд множества врачей и ученых по изучению данной патологии, АФС и сегодня остается

актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Разнообразие клинических манифестаций, ассоциация с рядом аутоиммунных заболеваний, поздняя обращаемость пациентов, а также бессимптомное течение значительно затрудняют раннюю диагностику и терапию АФС. А грозные осложнения, такие как тромбозы и патология беременности и родов, указывают на необходимость дальнейшей разработки методов терапии и профилактики.

Целью работы является обобщение современных данных отечественной и зарубежной литературы, выделение ключевых моментов патогенеза АФС, а также представление точки зрения на проблему ведущих специалистов в данной области.

Эпидемиология

Частота обнаружения АФС составляет 1-5% и находится в прямой зависимости от возраста пациента. Средний возраст появления клинических манифестаций составляет 31 год. У женщин АФС встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин и считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии [3]. При этом тромбообразование является причиной смерти 36,5% пациентов с АФС, так как, несмотря на антитромботическую терапию, рецидивирующие тромбозы отмечаются у трети больных, а также продолжают значительно прогрессировать после отмены препаратов [4-6].

Согласно данным некоторых исследований, АФА являются причиной развития тромбозов и, как следствие, неудач при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) приблизительно у 16,7% женщин, а также

присутствуют в крови у 42,1% пациенток с неудачей ЭКО в анамнезе. У 30% женщин, страдающих бесплодием неясного генеза, в крови также обнаруживают циркулирующие АФА [7, 8].

Тромбозы при наличии циркулирующих АФА имеют и другие мишени.

Согласно статистическим данным, 15% всех случаев тромбозов глубоких вен нижних конечностей приходится на АФС.

Поражение микроциркуляторного русла глаза с развитием вазоокклюзивной ретинопатии встречается с вероятностью от 0,2 до 8% случаев и характеризуется неблагоприятным зрительным и жизненным прогнозом, так как свидетельствует о системности сосудистого повреждения [9].

Нарушение кровообращения в нервной системе вследствие тромбоза приводит к инсультам (19,8%), транзиторным ишемическим атакам (11,1%), эпилептическим припадкам (7%), головным болям и мигрени (20,2%), судорожному синдрому (7%), деменции (2,5%), хорее (1,3%), миелопатии (менее 1%), и периферической нейропатии [3, 10].

Клинические проявления

Среди главных манифестаций АФС в клинической практике чаще других встречаются артериальные и венозные тромбозы, осложнения тромбозомболического характера, патология беременности и родов – повторяющиеся выкидыши, мертворождения, преэклампсия и эклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), материнская смертность и др.

Тромбозы. Самым характерным клиническим проявлением АФС являются тромбозы как артериального, так и венозного русла. Наиболее типичной локализацией тромбов являются глубокие вены нижних конечностей.

Для АФС характерно поражение в разной степени практически всех систем организма человека.

Сильнее других страдает нервная система. Каждый третий инсульт у пациентов младше 50 лет ассоциирован с наличием АФА в крови. Кроме того, отмечается постепенное развитие когнитивных нарушений у более чем 40% больных с повышенным титром АФА [11]. К прочим признакам поражения центральной нервной системы относят мигрень, хорею, эпилепсию, нарушение зрения в результате тромбоза сосудов сетчатки, психозы и др.

Осложнения беременности. Весьма грозной группой осложнений присутствия в крови АФА является патология беременности и родов: повторяющиеся выкидыши (3 и более выкидышей с не более чем 1 живорожденным ребенком), мертворождения, преждевременные роды, преэклампсия, эклампсия и др. Кроме того, сюда относят преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, фетоплацентарную недостаточность, ЗВУР. Из-за физиологической гиперкоагуляции в период беременности

риск венозных тромбозов увеличивается в 5-6 раз; это является следствием увеличения концентрации прокоагулянтных факторов (I, II, VIII, IX, X), а также снижения фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности крови (антитромбин III, протеины S и C) [12, 13].

Данная группа осложнений обусловлена нарушением микроциркуляции и тромбозами фетоплацентарных сосудов, в том числе на самых ранних этапах беременности. Рядом авторов было отмечено, что развитие данной патологии связано не только с микротромботическими осложнениями, но и с вкладом системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии на инвазию трофобласта, имплантацию плодного яйца [14]. Под воздействием АФА изменяются предимплантационные характеристики морулы (заряд, конфигурация), нарушается слияние синцития, подавляется продукция хорионического гонадотропина человека, в результате чего глубина инвазии значительно уменьшается [15, 16].

Среди прочих клинических манифестаций АФС можно выделить тромбоцитопению, гемолитическую анемию, поражение клапанов сердца (чаще поражаются митральный и аортальный клапаны), инфаркт миокарда, внутрисердечный тромбоз, ретикулярную асфиксию, микроангиопатию почечных сосудов, транзиторные ишемические атаки, amaurosis fugax (переходящая слепота), ложноположительный тест на сифилис и др.

Стоит учитывать, что присутствие АФА не всегда ведет к развитию клинической симптоматики, что обусловлено различной степенью активности циркулирующих антител. Таким образом, диагноз АФС устанавливается только при сочетании состоявшегося тромбоза или другой клинической манифестации и присутствия в крови АФА [17].

Антифосфолипидные антитела

Выделяют 2 группы АФА: первая – антитела к фосфолипидам мембран клеток, так называемые преходящие; характерно их появление после перенесенного инфекционного заболевания и полное исчезновение после выздоровления; вторая группа – антитела, ассоциированные с аутоиммунным процессом; мишенями этой группы аутоантител являются разнообразные молекулы:

- β_2 -гликопротеин 1 (аполипопротеин Н);
- протромбин;
- аннексин V, X;
- высоко- и низкомолекулярный кининоген;
- фактор IX, фактор XII свертывающей системы крови;
- тромбомодулин;
- протеины C и S;
- некоторые компоненты комплемента.

АФА могут быть различными. Самые частые из них: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин, антифосфатидилсерин, антитела к фосфатидной кислоте,

антифосфатидилинозитол, антифосфатидилглицерол, антитела к нейтральным фосфолипидам (антифосфатидилхолин, антифосфатидилэтанолламин) [18].

Бета-2-гликопротеин 1 – один из самых многочисленных белков плазмы крови человека. Доказано, что он имеет 5 доменов в своей структуре. Пятый домен отвечает за связывание с липидной мембраной клеток с помощью входящих в его состав остатков аминокислоты лизин, а именно, с фосфатидилсерин [19]. Нормальным является присоединение β_2 -гликопротеина 1 к фосфатидилсерину, который расположен на внутренней поверхности клеточной мембраны (за счет фермента аминоксфосфолипидтранслоказы), после чего он иммобилизуется и остается недоступным для антител. Однако при повреждении клетки, ее активации или апоптозе фосфатидилсерин транслоцируется на внешнюю поверхность клеточной мембраны и образует истинный антиген, что вызывает ответную реакцию со стороны организма. Такое положение встречается и в норме, например, при старении эритроцитов, что позволяет макрофагам распознать их и фагоцитировать при активации тромбоцитов для инициации реакции свертывания, а также на протяжении всего периода роста синцития трофобласта во время беременности [1, 20].

Волчаночный антикоагулянт (неспецифический ингибитор коагуляции) препятствует взаимодействию фосфолипидов с факторами коагуляции, что *in vitro* приводит к удлинению времени, необходимого для процесса свертывания крови. Однако *in vivo* наблюдается обратная реакция, являющаяся следствием подавлением активности протеинов C и S, а также связыванием с антителами факторов, необходимых для их активации. Данный феномен носит название феномена волчаночного антикоагулянта [1].

Протромбиновые антитела повышают количество протромбина на поверхности эндотелия, что является следствием иммобилизации протромбина на поверхности клеточной мембраны и также является прямой предпосылкой к развитию тромбозов. Однако описаны случаи, когда присутствие протромбиновых антител не вызывает клинических проявлений, что свидетельствует о возможных разных степенях активности антител.

Последовательность событий патогенеза АФС можно описать следующим образом. АФА взаимодействуют с эндотелиальными структурами с нарушением баланса выработки простагландина E2 и тромбоксана. Кроме того, снижается продукция эндотелиальными клетками простациклина – естественного антиагреганта и вазодилататора. Повышается экспрессия молекул адгезии, таких как E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и др. Непосредственное повреждение эндотелиальных клеток запускает внутренний путь свертывания крови. Все это ведет к тому, что эндотелий приобретает протромботические свойства.

АФА распознают димеризированный β_2 -гликопротеин 1 в комплексе с тромбоцитарным фактором 4,

что в совокупности запускает фосфорилирование p38 MAP-киназы, а также экспрессию GPIIb/IIIa рецептора, синтез и высвобождение тромбоксана. Тромбоксан инициирует агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию, т.е. тромбоз. Развивается тромботическая тромбоцитопения.

Рецептор аполипопротеина E2 (апоE2P) также участвует в активации тромбоцитов совместно с димеризированным β_2 -гликопротеином 1. Воздействуя на данный комплекс на поверхности тромбоцитов, АФА повышают активность тромбоцитов. (рис. 1). Экспериментально установлено, что именно V домен отвечает за связывание антител с комплексом апоE2P- β_2 -гликопротеин 1, а домены I и II – за афинность к анионным фосфолипидам мембран клеток [21].

Под действием АФА ингибируется еще одна важная молекула – ADAMTS-13 – протеаза, расщепляющая фактор фон Виллебранда (ФВ), снижающая тем самым влияние этих мультимеров на внутрисосудистую агрегацию. ФВ играет важную роль в процессе коагуляции, так как является «мостиком» между тромбоцитами и коллагеном сосудистой стенки в зоне ее поражения. Сами тромбоциты также могут образовывать прямую связь с коллагеном, но замечено, что данная связь не выдерживает гидродинамического напряжения крови [22]. Кроме того, ФВ связывает VIII фактор, который имеет свойство быстро разрушаться, находясь в плазме в свободном виде.

Доказано, что в виде мултимера ФВ проявляет в десятки раз более высокую активность, нежели в виде низкомолекулярных фрагментов, что объясняет роль дефицита ADAMTS-13 в формировании тромбов [23].

Считается, что наибольшее значение ингибирования данной протеазы имеет при наличии врожденного дефицита (активность протеазы ниже 5-10%).

Дефицит ADAMTS-13 характерен для такой патологии, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, относящейся к тромботической микроангиопатии. Данное состояние морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла, отеком и слущиванием клеток эпителия, а также окклюзией данных сосудов (примечательно, что тромбы состоят преимущественно из тромбоцитов). Согласно точке зрения А.Д. Макацария, тромботическая микроангиопатия может являться следствием циркуляции АФА в крови в виду возможности ингибирования АФА молекулы протеазы (что характерно для приобретенных форм дефицита ADAMTS-13).

Приобретенный дефицит ADAMTS-13 часто ассоциирован с КАФС – тяжелым жизнеугрожающим состоянием, характеризующимся полиорганной недостаточностью из-за тромбоза жизненно важных органов, тромботической микроангиопатией, а также ассоциирован с высокой летальностью пациентов (до 50%). На современном этапе КАФС рассматривается с позиций синдрома системного воспалительного ответа с присутствием в патогенезе системной дисфункции эндотелия, массивным выбросом провоспалительных

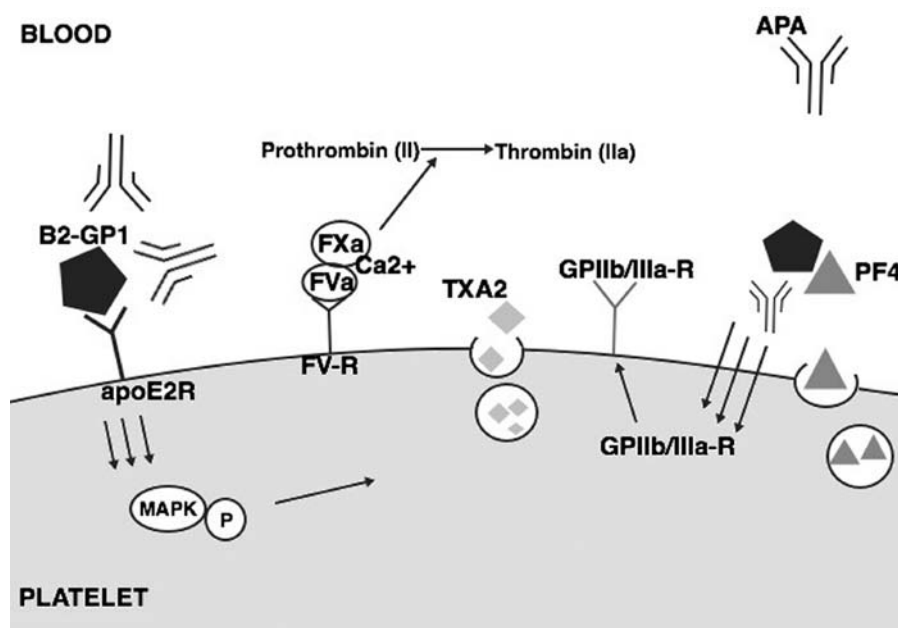


Рисунок 1. Представлен процесс взаимодействия АФА (АПА) с комплексом β_2 -гликопротеин 1 (B2-GP1) – рецептор аполипопротеина (apoE2R) на поверхности тромбоцита (Platelet), а также с комплексом β_2 -гликопротеин 1 – тромбоцитарный фактор 4 (PF4) в плазме крови. Данные взаимодействия вызывают в тромбоцитах каскад ответных реакций, в результате которых идет фосфорилирование MAP-зависимой киназы (МАРК), активный синтез тромбоксана А2 (TXA2), экспрессия рецепторов гликопротеина IIb/IIIa (GPIIb/IIIa-R), а также экспрессия рецепторов (FV-R) к активированному V фактору (FVa), что в комплексе с кальцием (Ca^{2+}) и активированным фактором X (FXa) образует протромбиназный комплекс, который ведет к преобразованию протромбина (II) в тромбин (IIa). Вышеописанные процессы значительно повышают активность тромбоцитов и запускают процесс тромбообразования при патологии, сопровождающейся циркуляцией АФА.

Figure 1. The scheme illustrates the interaction of APA with the β_2 -glycoprotein 1 (B2-GP1) – apolipoprotein receptor (apoE2R) complex on the platelet surface (Platelet), as well as with the β_2 -glycoprotein 1 – platelet factor 4 (PF4) complex in the blood plasma. These interactions trigger a cascade of responses in platelets, resulting in phosphorylation of MAP-dependent kinase (MAPK), active thromboxane A2 synthesis (TXA2), expression of glycoprotein IIb/IIIa receptors (GP IIb/IIIa-R), and expression of receptors (FV-R) to activated V factor (FVa). Combined with calcium (Ca^{2+}) and activated factor X (FXa) the above processes form the prothrombinase complex, which leads to the transformation of prothrombin (II) into thrombin (IIa). The above processes significantly increase the activity of platelets and trigger the formation of thrombi in diseases involving AFA.

цитокинов, активацией процессов коагуляции и формированием ДВС-синдрома [24]. Считается, что именно дефицит данной протеазы в купе с определенным «профилем» АФА, их сочетанием между собой, а также общей сниженной резистентностью организма может являться триггером развития КАФС [25].

АФА могут связываться также с аннексином V – плацентарным антикоагулянтным протеином (PAP-1). Аннексин V – анионный фосфолипид-связывающий белок, имеющий место во многих тканях, главным образом на эндотелиальных клетках и в плаценте. Он связывает и нейтрализует экспонированные на поверхности клетки фосфолипиды, проявляя тем самым антикоагулянтную активность, например, в период развития и инвазии трофобласта. Но существуют случаи, когда повышенное образование аннексина V является своеобразным стимулом для синтеза антител, что приводит также к усилению тромботических осложнений на фоне АФС [26].

Итак, главным стимулом к развитию тромбоза является повреждение эндотелия сосудов, происходящее

под воздействием АФА. Поврежденные эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и выделяют значительное количество тканевого фактора – мощного активатора коагуляции, который совместно с фактором VIIa запускает как внешний (через непосредственную активацию X фактора), так и внутренний (через активацию фактора Ха с помощью фактора IXa) пути свертывания крови. Образующийся при этом фактор Ха совместно с фактором Va (который расположен на поверхности тромбоцитов) и ионами кальция формирует так называемую активную протромбиназу, ведущую к образованию тромбина. Образующийся тромбин запускает преобразование фибриногена в фибрин, а также стимулирует активацию VIII и V факторов, что повышает уровень X фактора (по механизму положительной обратной связи). Под действием ряда вышеперечисленных факторов, а также ФВ поврежденного эндотелия тромбоциты прочно адгезируются к эндотелию при помощи рецепторов IIb/IIIa и коллагена, дегранулируют с выделением множества протромботических веществ. Так как

под воздействием АФА повышается коагуляционная активность компонентов крови и инактивируются естественные антикоагулянты, в крови начинает преобладать протромботическая активность, а также формирование провоспалительного фенотипа эндотелия [1].

Существует мнение, что решающую роль в развитии клинических манифестаций АФС играет состояние естественного иммунитета организма. Так, естественный иммунитет влияет на фазу инициации или иммунологическую, усиливая ответ на апоптотические клетки со связанным β_2 -гликопротеином 1 и выработку долгоживущих АФА, а также на фазу эффекторную или патологическую в виде активации эндотелия в месте конечного тромбоза [27]. Активацией же его может послужить группа разнообразных факторов, таких как инфекция, травма, воспаление и др.

Заключение

Пути влияния АФА на тромбообразование многообразны. Они включают в себя как непосредственное повреждение эндотелия с выделением ряда протромботических факторов, так и ингибирование антикоагулянтной системы крови и повышение активности тромбоцитов. Образующиеся при этом тромбы поражают как венозное, так и артериальное русло. Развивается мультисистемное поражение организма с высоким риском смерти и инвалидизации больного. Можно заключить, что многообразие мишеней для АФА является перспективной отраслью для изучения с целью создания адекватной терапии. С другой стороны, это обстоятельство обуславливает сложность процесса у каждого конкретного пациента в зависимости от преобладания механизмов поражения.

Литература:

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А. и др. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (2): 39-60.
2. The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis [Eds. R.A. Asherson, R. Cervera, J.C. Piette, Y. Shoenfeld]. *Netherlands: Elsevier Science B.V.* 2002: 457 p.
3. Rodrigues C.E.M., Carvalho J.I.F., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40 (4): 350-9.
4. Кондратьева Л.В. Решетняк Т.М. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме. *Современная ревматология*. 2009; 3 (3): 18-21.
5. Cervera R., Serrano G., Pons-Estel G.J. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2014; 74 (6): 1011-8.
6. Comarmond C., Jegou P., Veyssier-Belot C. et al. Cessation of oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017; 26 (12): 1291-6. DOI: 10.1177/0961203317699285.
7. Абрамян Г.Р. Профилактика тромбозов в программах вспомогательных репродуктивных технологий». *Практическая медицина*. 2017; 7 (108): 143-6.
8. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118: 2670-8.
9. Смирнова Т.В., Шелудченко В.М., Козловская Н.Л. и др. Электрофизиологическое исследование сетчатки при антифосфолипидном синдроме. *Вестник офтальмологии*. 2017; 3: 22-9.
10. Фазлиахметова А.Г., Богданов Э.И. Ишемический инсульт при антифосфолипидном синдроме. *Практическая медицина*. 2015; 2 (4): 163-5.
11. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376 (9751): 1498-509.
12. Макацария А.Д. Взгляд акушера-гинеколога на проблему антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилии как причин тромбозов, ДВС-синдрома и осложнений беременности. *Газета «Мать и дитя»*. 2015; 2 (2): 14-5.
13. D'Ippolito S., Meroni P.L., Koike T. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (9): 901-8.
14. Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000; 43 (1): 140-50.
15. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозомболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 27-36.
16. Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 1 (72): 51-4.
17. Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. *Медицинский алфавит*. 2013; 1 (3): 20-3.
18. Hammad T. Antiphospholipid antibodies [Ed. E.B. Staros]. *Medscape*. 2015. URL: www.labcorp.com/help/patient-test-info/antiphospholipid-antibodies. [Accessed: 31.08.2018].
19. De Groot P.G., Urbanus R.T. The significance of autoantibodies against β_2 -glycoprotein I. *Urbanus Blood*. 2012; 120 (2): 266-74.
20. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (1): 97-118. DOI: 10.1093/humupd/dmu049.
21. Van Lummel M., Pennings M.T., Derksen R.H. et al. The binding site in (beta)2-glycoprotein I for ApoER2' on platelets is located in domain V. *J Biol Chem*. 2005; 280 (44): 36729-36.
22. Heidari M., Mehrbod M., Eftehadi M.R., Mofrad M.R. Cooperation within von Willebrand factors enhances adsorption mechanism. *J R Soc Interface*. 2015; 12 (109): 20150334. DOI: 10.1098/rsif.2015.0334.
23. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Тромботическая микроангиопатия. *Практическая медицина*. 2013; 7 (76): 7-17.
24. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 9-20.
25. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Стулева Н.С. Приобретенная форма недостаточности ADAMTS-13 как причина тромботической микроангиопатии у беременной с повторными нарушениями мозгового кровообращения, венозным тромбозом, преэклампсией и синдромом потери плода. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 138-42.
26. 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: 29-33.
27. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (1): 56-71.

References:

- Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsaria N.A. et al. Antiphospholipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic value in obstetrical pathology. [Antifosfolipidnye antitela, ih patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie pri akusherskoj patologii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014; 8 (2): 39-60 (in Russian).
- The antophospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis [Eds. R.A. Asherson, R. Cervera, J.C. Piette, Y. Shoenfeld]. *Netherlands: Elsevier Science B.V.* 2002: 457 p.
- Rodrigues C.E.M., Carvalho J.I.F., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40 (4): 350-9.
- Kondratieva L.V. Reshetnyak T.M. Prevention of thrombosis in antiphospholipid syndrome. [Profilaktika trombozov pri antifosfolipidnom syndrome]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009; 3 (3): 18-21 (in Russian).
- Cervera R., Serrano G., Pons-Estel G.J. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2014; 74 (6): 1011-8.
- Comarmond C., Jegou P., Veyssier-Belot C. et al. Cessation of oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017; 26 (12): 1291-6. DOI: 10.1177/0961203317699285.
- Abramyan G.R. Prevention of thrombosis in programs of assisted reproductive technologies. [Profilaktika trombozov v programmah vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij]. *Prakticheskaya medicina*. 2017; 7 (108): 143-6 (in Russian).
- Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118: 2670-8.
- Smirnova T.V., Sheludchenko V.M., Kozlovskaya N.L. et al. Electrophysiological study of the retina in antiphospholipid syndrome. [Elektrofiziologicheskoe issledovanie setchatki pri antifosfolipidnom syndrome]. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 3: 22-9 (in Russian).
- Fazliakhmetova AG, Bogdanov E.I. Ischemic stroke with antiphospholipid syndrome. [Ishemicheskij insul't pri antifosfolipidnom syndrome]. *Prakticheskaya medicina*. 2015; 2 (4): 163-5 (in Russian).
- Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376 (9751): 1498-509.
- Makatsariya A.D. The obstetrician-gynecologist's view on the problem of antiphospholipid syndrome and genetic forms of thrombophilia as causes of thrombosis, DIC syndrome and complications of pregnancy. [Vzglyad akushera-ginekologa na problemu antifosfolipidnogo sindroma i geneticheskikh form trombofilii kak prichin trombozov, DVS-sindroma i oslozhnenij beremennosti]. *Gazeta «Mat' i ditya»*. 2015; 2 (2): 14-5 (in Russian).
- D'Ipollito S., Meroni P.L., Koike T. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (9): 901-8.
- Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000; 43 (1): 140-50.
- Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinic, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Klinika, diagnostika i profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014; 8 (4): 27-36 (in Russian).
- Goncharova A.A., Kravchenko E.N., Krivchik G.V. et al. Antiphospholipid syndrome in obstetrical practice. [Antifosfolipidnyj sindrom v akusherskoj praktike]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 1 (72): 51-4 (in Russian).
- Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. The state of thrombotic readiness – the possibilities of modern diagnostics and prospects. [Sostoyanie tromboticheskoy gotovnosti – vozmozhnosti sovremennoj diagnostiki i perspektivy]. *Meditsinskij al'favit*. 2013; 1 (3): 20-3 (in Russian).
- Hammad T. Antiphospholipid antibodies [Ed. E.B. Staros]. *Medscape*. 2015. URL: www.labcorp.com/help/patient-test-info/antiphospholipid-antibodies. [Accessed: 31.08.2018].
- De Groot P.G., Urbanus R.T. The significance of autoantibodies against β_2 -glycoprotein I. *Urbanus Blood*. 2012; 120 (2): 266-74.
- Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (1): 97-118. DOI: 10.1093/humupd/dmu049.
- Van Lummel M., Pennings M.T., Derksen R.H. et al. The binding site in (beta)2-glycoprotein I for ApoER2' on platelets is located in domain V. *J Biol Chem*. 2005; 280 (44): 36729-36.
- Heidari M., Mehrbod M., Eftehadi M.R., Mofrad M.R. Cooperation within von Willebrand factors enhances adsorption mechanism. *J R Soc Interface*. 2015; 12 (109): 20150334. DOI: 10.1098/rsif.2015.0334.
- Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Thrombotic microangiopathy. [Tromboticheskaya mikroangiopatiya]. *Prakticheskaya medicina*. 2013; 7 (76): 7-17 (in Russian).
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D. Kh., Makatsaria N.A., Yashenina E.V. Pathogenetic significance of antiphospholipid antibodies. [Patogeneticheskoe znachenie antifosfolipidnykh antitel]. *Prakticheskaya medicina*. 2012; 5 (60): 9-20 (in Russian).
- Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Stuleva N.S. Acquired form of ADAMTS-13 deficiency as the cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with repeated disorders of cerebral circulation, venous thromboembolism, preeclampsia and fetal loss syndrome. [Priobretennaya forma nedostatochnosti ADAMTS-13 kak prichina tromboticheskoy mikroangiopatii u beremennoj s povtornymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya, venoznym tromboembolizmom, preeklampsiej i sindromom poteri ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 138-42 (in Russian).
- Chepanov S.V., Shlyakhtenko T.N., Zainulina M.S. et al. Antibodies to annexin V in women with habitual miscarriage. [Antitela k anneksinu V u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 7: 29-33 (in Russian).
- Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). [Antifosfolipidnyj sindrom: diagnostika i klinicheskie proyavleniya (lekciya)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014; 52 (1): 56-71 (in Russian).

Сведения об авторах:

Суконцева Татьяна Александровна – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ. Тел: +7(981)8581062. E-mail: tatiana.sukontseva@gmail.com.

Каплина Ольга Юрьевна – научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: dr.kaplina@yandex.ru.

About the authors:

Sukontseva Tatyana Alexandrovna – 5th year Medical Student, Faculty of General and Preventive Medicine, I.P. Pavlov FSPb SMU HM of RF. Tel: +7(981)8581062. E-mail: tatiana.sukontseva@gmail.com.

Kaplina Olga Yurievna – Research Associate, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: dr.kaplina@yandex.ru.