

## Антифосфолипидный синдром у беременной и глобальная церебральная ишемия у новорожденного: есть ли связь?

Д.Д. Гайнетдинова, А.А. Новоселова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Antiphospholipid syndrome in a pregnant woman and global cerebral ischemia in a newborn: are they connected?

D.D. Gaynetdinova, A.A. Novoselova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Церебральная ишемия – наиболее распространенная патология центральной нервной системы у новорожденных, а ее нервно-психические последствия служат причиной первичной детской инвалидности. Глобальная церебральная ишемия у новорожденного может развиваться вследствие нарушения фетоплацентарного кровотока при антифосфолипидном синдроме у беременной женщины. Рассматривается участие антифосфолипидных антител в патогенезе гипоксически-ишемического поражения головного мозга плода и новорожденного ребенка. Представлено клиническое наблюдение пациента со спастическим церебральным параличом и отставанием психомоторного развития у матери с антифосфолипидным синдромом.

**Ключевые слова:** новорожденный, антифосфолипидный синдром, спастический церебральный паралич, церебральная ишемия.

**Для цитирования:** Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А. Антифосфолипидный синдром у беременной и глобальная церебральная ишемия у новорожденного: есть ли связь? Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 209–214. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-209-214

Cerebral ischemia is the most common pathology of the central nervous system in newborns, and its neuropsychological consequences cause child disability. The global cerebral ischemia in a newborn may be caused by a violation of fetoplacental blood flow in pregnant woman with antiphospholipid syndrome. The article considers the role of antiphospholipid antibodies in the pathogenesis of hypoxemia-ischemic brain damage of the fetus and newborn child. The authors present a clinical case of a patient with spastic cerebral palsy and delayed psychomotor development born from a mother with antiphospholipid syndrome.

**Key words:** newborn, antiphospholipid syndrome, spastic cerebral palsy, cerebral ischemia.

**For citation:** Gaynetdinova D.D., Novoselova A.A. Antiphospholipid syndrome in a pregnant woman and global cerebral ischemia in a newborn: are they connected? Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 209–214 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-209-214

Антифосфолипидный синдром – аутоиммунное заболевание, проявлением которого могут быть тромбоз и/или патология беременности из-за наличия в крови стойких антител к фосфолипидам [1, 2]. Антитела к фосфолипидам зарегистрированы у 5% от общей популяции [3–5]. Антифосфолипидные антитела представлены волчаночным антикоагулянтом (LAC), антителами к кардиолипину (aCL) и антителами к  $\beta_2$ -гликопротеину I ( $\beta_2$ gpi). Антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу аутоантител (наследственных и приобретенных), ассоциированных с повышенным риском тромбоза и акушерских осложнений. Наличие этих антител может привести к аутоиммунному гиперкоагуляционному состоянию. Антитела связываются с фосфолипидсвязывающими белками, которые активируют рецепторы клеточной поверхности,

приводя к изменениям внутриклеточных сигнальных путей и создавая провоспалительную или гиперкоагуляционную среду [5, 6].

Нервная система плода служит основной мишенью при антифосфолипидном синдроме у матери. Неврологические проявления объясняются не только тромботическими повреждениями, они могут быть опосредованы иммунными процессами, поэтому неврологические симптомы были классифицированы как тромботические и нетромботические в соответствии с предполагаемым первичным патофизиологическим механизмом. Причина развития неврологических симптомов у новорожденного, а также место поражения (центральная или периферическая нервная система) неизвестны. Возможные объяснения могут быть связаны с подтипами антител, индивидуальной восприимчивостью или даже генетической предрасположенностью [1, 7–9]. В литературе есть описания семейных случаев антифосфолипидного синдрома, составляющих до 2% наблюдений, в которых обнаружены аутомно-доминантный тип наследования и носительство локусов DR7, DR4, DRB1 и DRw53 антигенов системы HLA [9, 10]. Семейный анамнез – важный фактор, который нужно учитывать для оценки риска развития у детей антифосфолипидного синдрома, прогнозирования течения заболева-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Гайнетдинова Дина Дамировна – д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4255-9107

e-mail: anetdina@mail.ru

Новоселова Анастасия Андреевна – студентка V курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4941-4186

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

ния и разработки индивидуализированной профилактики. При подозрении на антифосфолипидный синдром у детей важным критерием для постановки диагноза служат семейный анамнез и наличие у матери или других родственников невынашивания плода, эклампсии и преэклампсии, ревматических заболеваний, рецидивирующих инсультов в возрасте моложе 50 лет, рецидивирующих инфарктов в возрасте моложе 50 лет, рецидивирующего тромбоза.

У пациентов с антифосфолипидным синдромом выявлены следующие клинические признаки: тромбоцитопения, мигрень или мигреноподобные головные боли, кровотечения из носа, сетчатое ливедо, эпилепсия, нарушения клапанного аппарата сердца, асептический некроз костей, хорей (гиперкинезы) и артериальная гипертензия. Данные проявления не служат клиническими критериями, но их наличие у матери в совокупности с антителами к фосфолипидам представляет собой важный диагностический фактор для предположения антифосфолипидного синдрома у новорожденного [11].

Европейская группа по изучению этого заболевания у детей (Euro-Phospholipid Project Group) разнообразие клинических признаков объясняет локализацией невоспалительной тромботической васкулопатии и выделяет венозные тромбозы, тромбоцитопению, livedo reticularis как наиболее характерные проявления антифосфолипидного синдрома у детей школьного возраста. Циркулирующие антитела к фосфолипидам обуславливают широкий спектр неврологической симптоматики, обнаруживаемой примерно у 20% пациентов с антифосфолипидным синдромом [6]. Так, у этих пациентов риск развития эпилепсии увеличивается в 3,2 раза, а у детей с мультифокальным судорожным синдромом часто обнаруживается повышенный титр антител к фосфолипидам [12].

Постановка диагноза антифосфолипидного синдрома требует наличия хотя бы одного клинического критерия и одного или нескольких лабораторных критериев, которые умеренно положительны и устойчиво присутствуют у пациента не менее 12 нед [5]. Важно отметить, что эти критерии разработаны для диагностики синдрома у взрослых и детей школьного возраста и не учитывают особенностей новорожденного ребенка. Клинические критерии (хотя бы один должен присутствовать):

1) сосудистый тромбоз (один или несколько клинических эпизодов артериального, венозного или мелкососудистого тромбоза в любой ткани или органе, подтвержденных с помощью визуализации или гистологического исследования);

2) одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или после нее, одни или несколько преждевременных родов морфологически нормаль-

ного новорожденного на 34-й неделе беременности или до нее из-за эклампсии или признанных признаков плацентарной недостаточности;

3) три или более необъяснимых последовательных самопроизвольных аборта до 10-й недели беременности с анатомическими или гормональными аномалиями у матери и исключенными хромосомными причинами у матери и отца [5].

Лабораторные критерии (хотя бы один должен присутствовать):

1) волчаночный антикоагулянт выявляется в плазме крови 2 раза или более с интервалом не менее 12 нед;

2) антитела к антикардиолипину (IgG или IgM изотип) в сыворотке или плазме содержатся в среднем или высоком титре в 2 случаях или более с интервалом не менее 12 нед;

3) антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 (изотип IgG или IgM) в сыворотке или плазме определяются в среднем или высоком титре в 2 случаях или более с интервалом не менее 12 нед [5].

Выделяют несколько клинических вариантов антифосфолипидного синдрома:

1. Первичный – развивается у лиц без аутоиммунных заболеваний.

2. Вторичный – развивается у больных с ревматическими и аутоиммунными заболеваниями, со злокачественными новообразованиями, при применении ряда лекарственных препаратов (гормональных, контрацептивных, психотропных веществ, высоких доз интерферона-альфа), инфекционных заболеваний (герпесвирусная инфекция, микоплазмоз).

3. Катастрофический – мультисистемные, преимущественно органные тромбозы на уровне микроциркуляторного русла с высоким титром антител к фосфолипидам, диссеминированная внутрисосудистая активация с тромбозом в сосудах с небольшим диаметром, полиорганное поражение организма.

4. Неонатальный – развивается у новорожденных детей при передаче тромботических факторов трансплацентарным путем от матерей с антителами к фосфолипидам.

Серологические варианты антифосфолипидного синдрома – серопозитивный и серонегативный [12].

Приобретенные аномалии свертывающей системы у матери, такие как антифосфолипидный синдром, могут предрасполагать к неонатальному артериальному ишемическому инсульту [13]. Неонатальные судороги – наиболее распространенный симптом этого заболевания: в 90% случаев они возникают в первые 3 дня жизни, бывают очаговыми в 50% случаев, менее чем в 10% случаев приступы не являются двигательными. Тогда речь идет в основном об эпизодах апноэ и/или цианозе; судороги могут проявляться в виде движений челюсти, фиксации взгляда, отведения глаз, нистагма или простой икоты. Редко наблюдается при клиническом обследовании.

довании латерализация признаков с асимметрией спонтанных движений или рефлекса Моро. Гемиплегия в неонатальном периоде встречается крайне редко и проявляется значительно позднее. Такое смещение во времени объясняется функционально-структурными особенностями ипсилатерального кортикоспинального пучка развивающегося мозга [13]. До настоящего времени было зарегистрировано лишь несколько случаев неонатального антифосфолипидного синдрома, большинство из которых возникли в результате трансплацентарного прохождения материнских антител к фосфолипидам [14]. При этом отмечается, что тестирование новорожденных на наличие антител следует рассматривать только в случае клинических событий, свидетельствующих в пользу антифосфолипидного синдрома у матери [13].

Антифосфолипидный синдром – наиболее распространенный среди всех приобретенных тромбофилических состояний у беременных [15]. Примерно у 10–15% женщин с рецидивирующим выкидышем диагностируется это заболевание [16]. В то же время многие женщины с антителами к фосфолипидам имеют нормальную беременность, у некоторых наблюдается только выраженная тромбоцитопения во II и III триместрах беременности [17, 18], у некоторых беременных имеется латентно протекающий антифосфолипидный синдром [5]. Связь между наличием антител к фосфолипидам и осложнениями беременности, опосредованными плацентой, активно изучается. У беременных с антифосфолипидным синдромом повышен риск развития плацентарной недостаточности [16]. Инфаркт плаценты может играть определенную роль в последующей неврологической инвалидности ребенка. Патологическое исследование плаценты после родов, осложненных преэклампсией или задержкой внутриутробного развития плода, выявило ишемические тромботические поражения вследствие образования тромбов в кровеносных сосудах плаценты с материнской стороны. В плацентах женщин с антифосфолипидным синдромом выявлялись тромботические явления, снижалась инвазия трофобласта и трансформация спиральных артерий, обусловленная связыванием  $\beta_2$ -гликопротеина с трофобластом. Отсутствие экстравиллярной инвазии трофобласта в плацентарное ложе может привести к снижению маточно-плацентарного кровотока, а следовательно, к хронической внутриутробной гипоксии плода. Выяснено, что новорожденные с внутриутробной гипоксией, которым в дальнейшем был выставлен диагноз ДЦП, имели более высокую частоту макроскопически идентифицированных плацентарных инфарктов, кист, истончения и уменьшения плаценты, что свидетельствует о нарушении нормального функционирования плаценты [19].

Несмотря на лечение, по данным кардиотокографии у многих беременных с антифосфолипидным синдромом после 34 нед беременности выявляется та или иная степень хронической

гипоксии плода. Большую прогностическую значимость в оценке состояния плода имеет ультразвуковая доплерометрия плодово-плацентарного кровотока [16]. При правильном ведении, использовании современных лечебных и диагностических технологий у 2/3 беременных с антифосфолипидным синдромом дети рождаются доношенными и не имеют грубых нарушений [16]. Влияние циркулирующих у беременной антител к фосфолипидам на головной мозг плода изучено недостаточно, несмотря на большое количество данных о патогенезе и проявлениях этого заболевания у взрослых пациентов. Проблема требует дальнейшего анализа и поиска методов эффективной диагностики и профилактики неврологических осложнений антифосфолипидного синдрома у новорожденных.

**Клиническое наблюдение.** Мать ребенка 8 мес обратилась с жалобами: не гулит, за игрушками не следит, голову не удерживает, на бок не поворачивается. В неврологическом статусе: отставание психомоторного развития, легкое сходящееся косоглазие, спастический тетрапарез, микроцефальный синдром.

Мальчик родился от 5-й беременности, 2-х родов. Матери 36 лет, страдает мигренью с аурой с подросткового возраста, привычным невынашиванием беременности (три необъяснимых спонтанных аборта до 10 нед гестации), перед 4-й и 5-й беременностями получен положительный результат теста на антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину (иммуноферментный анализ – ИФА). Первое и повторное серологическое исследование крови проведено с интервалом в 2 года 7 мес. По назначению гематолога принимала ацетилсалициловую кислоту и эноксапарин с момента документированной 4-й беременности и до родов (на сроке 38 нед гестации), осложненных выраженной кровопотерей. Родилась живая девочка массой тела 3050 г. После родов терапия была прекращена. Женщина легко перенесла 4-ю беременность и даже обратила внимание на отсутствие приступов мигрени.

Настоящая 5-я беременность протекала на фоне анемии 1-й степени. Простудных заболеваний не было. С 3-го месяца беременности женщину беспокоили боли в мышцах нижних конечностей и приступы мигрени, возобновившиеся через 4 мес после родов, но ставшие менее интенсивными, чем были прежде. По результатам клинических анализов у матери с 16 нед данной беременности обнаружена циркуляция антител к  $\beta_2$ -гликопротеину в низких титрах, хронометрическая гиперкоагуляция. При ультразвуковом исследовании не выявлялось достоверных данных, подтверждающих наличие тромбоза маточных вен и сладж-синдрома. Мать получила лечение в течение 1 мес: сулодексид, витамин D, препараты кальция, магний диаспорал.

Роды 2-е, оперативные, на сроке 38 нед, ягодичное предлежание плода. Оценка по шкале Апгар 5/6/7 баллов, масса тела 2980 г. Околоплодные

воды светлые, скудные. Состояние ребенка в родильном доме тяжелое, резко ухудшилось на 2-й день жизни за счет судорожного синдрома (купирован тиопенталом натрия), синдрома дыхательных расстройств. С диагнозом: церебральная ишемия III степени, синдром дыхательных расстройств — доставлен в реанимационное отделение одной из больниц города. При поступлении: захождение швов костей черепа, большой родничок выбухает, размеры 3×3 см. Перiorальный цианоз и акроцианоз в покое. Двигательная активность угнетена, безусловные рефлексы отсутствуют, зрачки равные, фотореакция снижена, поза «вялого ребенка» (диффузная мышечная гипотония). В респираторной терапии нуждался до 21-го дня жизни (искусственная вентиляция легких до 12-го дня жизни, через биназальные канюли до 19-го дня жизни, через дыхательный колпак до 21-го дня жизни). На 13-й день жизни переведен в палату интенсивной терапии с диагнозом: антенатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, неонатальные судороги.

При осмотре: частые вздрагивания, клонические подергивания в нижних конечностях, клонусы стоп, тремор конечностей, подбородка. Реакция на осмотр — гиперестезия, повышенная возбудимость, крик раздраженный. Безусловные рефлексы: сосательный, поисковый, хватательный вызываются, опоры — снижен, автоматической походки отсутствует. Спонтанный симметричный рефлекс Моро, феномен Магнуса—Клейне. Горизонтальный нистагм. Мышечный тонус симметрично повышен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы высокие, D=S.

*Общий анализ крови:* лейкоциты  $14,17 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,34 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 149 г/л, гематокрит 43,7%, средний объем эритроцита 100,7 фл, среднее содержание гемоглобина 34,3 пг, тромбоциты  $348 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы 67,8%, лимфоциты 19,0%, моноциты 9,4%, эозинофилы 3,4%, базофилы 0,4%, СОЭ 3 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* общий белок 51,7 г/л, глюкоза 5,14 ммоль/л, билирубин общий 14,2 мкмоль/л, прямой 5,0 мкмоль/л, аланинаминотрансаминаза 10 ед/л, аспаратаминовая трансаминаза 31 ед/л, мочевины 2,4 ммоль/л, креатинин крови 19 мкмоль/л, С-реактивный белок 0,01 мг/дл.

*Кислотно-основное состояние:* pH 7,308,  $p\text{CO}_2$  41,9 мм рт.ст.,  $p\text{O}_2$  64,1 мм рт.ст.,  $\text{K}^+$  3,49 ммоль/л,  $\text{Na}^+$  138,3 ммоль/л,  $\text{Ca}^{2+}$  0,629 ммоль/л.

*Свертываемость крови:* длительность кровотечения 0 мин 50 с, время свертывания 3 мин 00 с.

*Анализ крови методом ИФА:* avidность антител к токсоплазме IgG — паст-инфекция, к краснухе — паст-инфекция, к цитомегаловирусу и к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов — паст-инфекция.

Антитела к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов, IgG — обнаружены 1:100, антитела к вирусу Эпштейна—Барр — обнаружены.

*Анализ крови методом ПЦР:* ДНК вирусов не обнаружены.

*Анализ мочи методом ПЦР:* ДНК цитомегаловируса не обнаружена.

*Консультация офтальмолога:* диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, отека и перипапиллярных кровоизлияний нет, артерии сужены, вены полнокровные, сетчатка бледно-розовая без кровоизлияний.

*Нейросонография:* дилатация боковых желудочков. Асимметричные перивентрикулярные уплотнения I стадии с обеих сторон. Задняя цистерна расширена. Морфологическая незрелость ЦНС. Псевдокиста в левом сосудистом сплетении.

*Электроэнцефалография:* биоэлектрическая активность аномальная. Чрезмерное убыстрение активности. Выраженные общемозговые изменения. Преобладание патологической активности не выявлено. Эпилептиформная активность сомнительная — заостренные волны и сомнительные комплексы острая—медленная волна над лобными и височными отведениями обоих полушарий.

*Спиральная компьютерная томография головы с контрастированием:* признаки повышения гидрофильности вещества полушарий головного мозга. Субкортикальные и асимметричные перивентрикулярные зоны снижения плотности белого вещества. Субарахноидальное кровоизлияние? Подпапоневрическая гематома теменной области.

## Обсуждение

Ретроспективный анализ данных анамнеза, результатов исследований, клинических проявлений заболевания позволяют рассмотреть в качестве вероятного механизма повреждения головного мозга у новорожденного наличие антифосфолипидного синдрома у матери. Не исключена одна из клинических форм синдрома — неонатальный антифосфолипидный синдром. Эта редкая патология возможна у новорожденных детей при передаче трансплацентарным путем тромботических факторов от матерей с антителами к фосфолипидам. Разнообразие клинических проявлений антифосфолипидного синдрома, отсутствие общепризнанных клинических и лабораторных показателей у новорожденных существенно усложняют постановку диагноза «неонатальный антифосфолипидный синдром». Исключительное значение в постановке диагноза имеет сбор подробного анамнеза.

Среди заболеваний матери особое внимание заслуживает гемикрания, протекающая по типу «мигрени», по поводу чего женщина длительно наблюдалась у невролога с диагнозом «мигрень с аурой». Противомигренозную терапию женщина характеризует как малоэффективную. Особенностью течения у матери мигреноподобных головных болей с дебютом в подростковом возрасте можно считать

появление периода «затухания приступов» — ремиссии головной боли на фоне гравидарной антикоагулянтной терапии и возобновление приступов мигрени спустя несколько месяцев после завершения приема антикоагулянтов. В литературе мигреноподобные головные боли описываются как признаки, ассоциированные с антифосфолипидным синдромом. Цефалгии не являются клиническими критериями антифосфолипидного синдрома, но их наличие в совокупности с антителами к фосфолипидам представляет собой важный диагностический фактор для предположения у новорожденного антифосфолипидного синдрома [20].

Нам не удалось найти в литературе объяснений патофизиологических механизмов «ремиссии» головных болей на фоне лечения и «рецидива» приступов мигрени после прекращения терапии антикоагулянтами.

Некоторые исследователи объясняют возобновление головной боли у женщин с антифосфолипидным синдромом изменениями на фоне беременности реологических свойств крови с повышением ее вязкости, формированием патологической гиперкоагуляции и сосудистого спазма, спровоцированного циркулирующими антителами к фосфолипидам [21]. В основе сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме лежит дисфункция эндотелия на фоне нарушений в регуляции экспрессии молекул адгезии, секреции цитокинов и метаболизма простагландинов [8, 22]. Все это в дальнейшем ведет к замедлению маточно-плацентарного кровообращения и активации тромбообразования, в том числе во внутричерепных сосудах плода.

Субкортикальные и асимметричные перивентрикулярные зоны снижения плотности белого вещества у новорожденного, отягощенный акушерский анамнез (невынашивание предыдущих беременностей), судорожный синдром возможны и при врожденной цитомегаловирусной инфекции. Однако отсутствие указаний на инфекционный процесс/ОРЗ у матери во время беременности, отсутствие у ребенка специфических антител класса IgM, высокая avidность IgG в сыворотке крови при иммуноферментном исследовании, отрицательные результаты ПЦР-анализа крови и мочи, отсутствие клинических проявлений инфекции (прогрессирующей желтухи, гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома) у доношенного ребенка ставят под сомнение внутриутробную инфекцию. Известно, что некоторые вирусные инфекции (вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса др.)

способствуют повышению титра антител к фосфолипидам, и это представляет трудности при проведении дифференциального диагноза. Выявляемое на фоне некоторых вирусных инфекций повышение уровня антител к фосфолипидам (как правило, транзитное) крайне редко сопровождается тромботическими осложнениями. Это связывают с различиями в иммунологических свойствах антител при антифосфолипидном синдроме и инфекционных заболеваниях: у больных с антифосфолипидным синдромом формируются  $\beta_2$ -гликопротеин-I-зависимые антитела. Клиническим проявлением глобальной церебральной ишемии у ребенка стали неонатальные полиморфные судороги, купировать которые удалось вальпроевой кислотой, а к 7-ми месяцам жизни церебральная симптоматика ребенка проявилась тяжелым неврологическим дефицитом в виде синдрома спастического церебрального паралича с отставанием психомоторного развития и вторичным микроцефальным синдромом.

## Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует сложность клинической картины и дифференциального диагноза у новорожденного, рожденного у матери с антифосфолипидным синдромом. Имеющиеся сведения дают основание рассматривать антифосфолипидный синдром матери как ведущий патофизиологический механизм тяжелого внутриутробного гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у ребенка вследствие хронической фетоплацентарной недостаточности, обусловленной васкулопатией сосудов плаценты. Безусловный клинический интерес представляет заключение нейровизуализирующего исследования. Большая площадь поражения вещества головного мозга не исключает глобальную церебральную ишемию в результате указанного механизма. Безусловно, для достоверности диагноза антифосфолипидного синдрома требуются наблюдение и контроль клинико-лабораторных показателей. Все изложенное обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенеза, клинических проявлений, диагностики антифосфолипидного синдрома у новорожденных и детей раннего возраста, и делает перспективным поиск средств, направленных на профилактику развития заболевания. Для решения этой мультидисциплинарной проблемы следует объединить усилия специалистов различных областей медицины — неонатологов, ревматологов, неврологов, акушеров-гинекологов, иммунологов, гематологов.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fleetwood T., Cantello R., Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front Neurol* 2018; 26(9): 1001. DOI: 10.3389/fneur.2018.01001
2. Mayer M., Cerovec M., Rados M., Cikes N. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(7): 602–608. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.03.023

3. *Abou-Nassar K., Carrier M., Ramsay T., Rodger M.A.* The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011; 128(1): 77–85. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.02.006
4. *Benedetto C., Marozio L., Tavella A.M., Salton L., Grivon S., Di Giampaolo F.* Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 106–117. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05674.x
5. *Topel C.H., Brey R.L.* Antiphospholipid Antibody Syndrome. In: *Primer on Cerebrovascular Diseases* (Second edition). L.R. Caplan, J. Biller, M.C. Leary, E.H. Lo, A.J. Thomas, M. Yenari et al. (eds). San Diego: Academic Press, 2017; 590–594. DOI: 10.1016/B978-0-12-803058-5.00116-8
6. *Tokushige S., Matsumoto H., Takemura T., Igeta Y., Hashida H.* Secondary hypertrophic pachymeningitis in antiphospholipid syndrome. *J Neuroimmunol* 2012; 250(1–2): 115–117. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.05.006
7. *Müller-Calleja N., Rossmann H., Müller C., Wild P., Blankenberg S., Pfeiffer N. et al.* Antiphospholipid antibodies in a large population-based cohort: genome-wide associations and effects on monocyte gene expression. *Thromb Haemost* 2016; 116(1): 115–123. DOI: 10.1160/TH15-12-0947
8. *Berman H., Ugarte-Gil M.F., Espinosa G., Tässies D., Monteagudo J., Reverter J.C. et al.* Can inherited thrombophilia modulate the clinical phenotype of patients with antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6): 926–932.
9. *Sebastiani G.D., Iuliano A., Cantarini L., Galeazzi M.* Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmun Rev* 2016; 15(5): 433–439. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.005
10. *Tanimura K., Jin H., Suenaga T., Morikami S., Arase N., Kishida K. et al.*  $\beta$ 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* 2015; 125(18): 2835–2844. DOI: 10.1182/blood-2014-08-593624
11. *Новик Г.А., Аббакумова Л.Н., Кикнадзе К.Г.* Антифосфолипидный синдром у детей. *Медицина неотложных состояний* 2011; 37(6): 9–12. [Novik G. A., Abba-kumova L.N., Kiknadze K.G. Antiphospholipid syndrome in children. *Meditsina neotlozhnyh sostoyanii* 2011; 37(6): 9–12. (In Russ.)]
12. *Rana A., Musto A.E.* The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1): 144. DOI: 10.1186/s12974-018-1192-7
13. *Saliba E., Debillon T., Auvin S., Baud O., Biran V., Chabernaud J.-L. et al.* Neonatal arterial ischemic stroke: Review of the current guidelines. *Arch Pediatr* 2017; 24(2): 180–188. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.11.005
14. *Gordon O., Almagor Y., Fridler D., Mandel A., Qutteineh H., Yanir A. et al.* De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 241–245. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.003
15. *Jasoni C.L., Sanders T.R., Kim D.W.* Do all roads lead to Rome? The role of neuro-immune interactions before birth in the programming of offspring obesity. *Frontiers in Neuroscience* 2015; 9: 455. DOI: 10.3389/fnins.2014.00455
16. *Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A.* Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376(9751): 1498–1509. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X
17. *Lockshin M.D., Kim M., Laskin C.A., Guerra M., Branch D.W., Merrill J. et al.* Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64(7): 2311–2318. DOI: 10.1002/art.34402
18. *Moroni G., Doria A., Giglio E., Tani C., Zen M., Strigini F. et al.* Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun* 2016; 74: 6–12. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.07.010
19. *Ergaz Z., Ornoy A.* Perinatal and early postnatal factors underlying developmental delay and disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2011; 17(2): 59–70. DOI: 10.1002/ddrr.1101
20. *Canaud G.* New insights in the antiphospholipid syndrome associated vasculitis: the role of the AKT/mTORC pathway. *Rev Med Interne* 2015; 36(7): 439–443. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.02.006
21. *Гайнетдинова Д.Д., Тухфатуллина С.И.* Клиническое и доплерографическое исследование женщин с цефалгией и антифосфолипидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019; 119(7): 34–39. [Gaynetdinova D.D., Tuhfatullina S.I. Clinical and dopplerography study of women with cephalgia and antiphospholipid syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2019; 119(7): 34–39. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911907148
22. *Di Prima F.A., Valenti O., Hyseni E., Giorgio E., Faraci M., Renda E. et al.* Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med* 2011; 5(2): 41–53.

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.