

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ
SURVEYS

УДК 616-053.3-02: 616-008.9-055.2
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-229-243>

Поступила в редакцию 22.01.2017
Received 22.01.2017

А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая, М. И. Зорина

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ У ЖЕНЩИН
С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ**

Аннотация. Антифосфолипидный синдром (АФС) является важной мультидисциплинарной проблемой, особенно в акушерстве. Не менее значимым остается оценка состояния здоровья детей, рожденных матерями с АФС. На основании анализа и систематизации данных литературы за период с 1987 по 2017 г. представлены современные аспекты патогенеза, критерии диагностики, рассмотрены как ближайшие, так и отдаленные последствия влияния АФС матерей на их потомство. АФС во время беременности может приводить к повышению заболеваемости беременных и пассивной передаче антител к плоду, что повышает риск недоношенности, внутриутробной задержки роста, тромбоцитопении. Антифосфолипидные антитела могут оказывать влияние на нервную систему во время эмбрионального периода. Циркуляция антител у новорожденных редко приводит к тромбозу и отмечается, как правило, на фоне инфекционного процесса и/или наследственной тромбофилии. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с АФС, зависит от срока гестации, уровня физического развития, степени вовлеченности структур головного мозга. Необходимо дальнейшее долгосрочное наблюдение для оценки состояния здоровья этой категории детей в различные возрастные периоды.

Ключевые слова: новорожденные, дети, беременность, антифосфолипидный синдром, диагностические маркеры, антифосфолипидные антитела, недоношенность, ЗВУР, нервно-психическое развитие

Для цитирования: Сукало, А. В. Состояние здоровья детей, родившихся у женщин с антифосфолипидным синдромом / А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая, М. И. Зорина // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 229–243. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-229-243>

A. V. Sukalo, V. A. Prilutskaya, M. I. Zorina

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

HEALTH STATUS OF CHILDREN BORN BY WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Abstract. Antiphospholipid syndrome (APS) is an important multidisciplinary problem, especially in obstetrics. The assessment of the health status of children born by mothers with APS is no less significant. Based on the analysis and the systematization of literature from 1987 to 2017, the modern aspects of pathogenesis and diagnostic criteria are presented; both immediate and long-term consequences of mothers' APS influence on their offspring are considered. APS during pregnancy can lead to an increase in the incidence of pregnancy and passive transmission of antibodies to the fetus, which increases the risk of prematurity, intrauterine growth retardation (IUGR), thrombocytopenia. Antiphospholipid antibodies can influence the nervous system during the embryonic period. Circulation of antibodies in newborns is rarely able to lead to thrombosis, usually against the background of an infectious process and/or hereditary thrombophilia. The health status of newborns, born by mothers with APS, depends on the gestational age, the level of physical development, the interest of brain structures. Further, a long-term follow-up is needed to assess the health status of children in different age periods.

Keywords: newborns, children, pregnancy, antiphospholipid syndrome (APS), diagnostic markers, antiphospholipid antibodies, prematurity, IUGR, neuropsychological development

For citation: Sukalo A. V., Prilutskaya V. A., Zorina M. I. Health status of children born by women with antiphospholipid syndrome. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 229–243 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-229-243>

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами, акушерской патологией, тромбоцитопенией и гиперпродукцией антител к фосфолипид-белковому комплексу (антифосфолипидных антител (АФЛА), antiphospholipid antibodies (*англ.*) – aPL) [1].

Истинная частота АФС в общей популяции неизвестна. От 1 до 5 % здоровых людей имеют АФЛА. По оценкам исследователей [1], заболеваемость АФС составляет приблизительно 5 случаев на 100 000 человек в год, а распространенность – 40–50 случаев на 100 000 человек. АРЛ обнаруживаются примерно у 30–40 % пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), но только около 10 % из них имеют АФС. Около половины случаев синдрома не связано с другим ревматическим заболеванием [2]. АФС чаще выявляют у женщин, чем у мужчин (5:1). Средний возраст пациентов 35–45 лет [2].

Принято выделять первичный и вторичный АФС: первичный диагностируют при отсутствии каких-либо других связанных с ним заболеваний, вторичный – совместно с другими аутоиммунными заболеваниями (СКВ, узелковым полиартериитом и др.).

В первую очередь АФС затрагивает женщин детородного возраста, что является большой проблемой в плане вынашивания беременности. Приблизительно у 1 % женщин, предпринимающих попытки забеременеть, наблюдаются привычные выкидыши, а у 10–15 % из них диагностируется АФС [3]. При правильном диагнозе и лечении показатель успешной беременности повышается от 15 до 90 % [4]. Несомненно, диагностика и лечение этого синдрома стали значительным шагом вперед в акушерстве. Однако в большинстве случаев после того, как мать и ребенок благополучно отправляются домой из роддома, долгосрочного катамнестического наблюдения за ними не ведется. Знание об отдаленных исходах позволило бы обеспечить профилактику и раннюю диагностику отклонений в состоянии здоровья детей и подростков.

Критерии диагностики антифосфолипидного синдрома. АФЛА могут вырабатываться и у здоровых людей. В соответствии с Международными критериями диагностики АФС, пересмотренными в 2006 г. [5], для постановки диагноза необходимо наличие хотя бы одного клинического симптома и одного положительного лабораторного критерия, определяемого не менее 2 раз (с интервалом не менее 12 недель) после клинических проявлений.

К клиническим критериям АФС относят: венозный тромбоз, артериальный тромбоз, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопению.

Акушерские проявления включают: необъяснимую гибель одного или нескольких морфологически нормальных плодов (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) на 10-й неделе беременности или после; преждевременное рождение одного или нескольких морфологически нормальных новорожденных до 34-й недели беременности из-за эклампсии или тяжелой преэклампсии; три и более необъяснимых последовательных спонтанных аборта до 10-й недели беременности.

К лабораторным критериям относят: волчаночный антикоагулянт (ВА, или *lupus anticoagulant* (*англ.*) – LA); антикардиолипиновые антитела (аКЛ, или anticardiolipin antibodies (*англ.*) – ACLA) IgG и/или IgM (в концентрациях более 40 МЕ/мл либо выше 99 перцентили от нормы, определенных с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA)); антитела к β 2-гликопротеину I (anti- β -2 glycoprotein I antibodies (*англ.*) – a β 2GP-I) IgG и/или IgM (в концентрациях, превышающих 99 перцентили от нормы, определенных иммуноферментным методом ELISA).

Наличие LA является сильнейшим предиктором последующего тромбоза. Риск тромботических осложнений еще больше увеличивается при наличии положительных всех трех антител: аКЛ, LA и a β 2GP-I.

Механизмы антифосфолипид-опосредованного воздействия на плод. Антифосфолипидные антитела нарушают гемостатический баланс организма, снижая антиагрегантный и антикоагулянтный потенциалы, что приводит к увеличению частоты тромботических осложнений (артериальные и венозные тромбозы, тромбофилические состояния). Во время беременности наблюдается физиологическая гиперкоагуляция, позволяющая уменьшить кровопотерю в родах после отделения плаценты. Это может быть дополнительным фактором, который способствует раз-

витию тромбоза, приводящего к «привычной потере» плода. Развитию плацентарного тромбоза при АФС способствуют также ингибирование протеинов S и C (важнейших белков антикоагулянтной системы), аннексина V, протромбина, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация адгезии тромбоцитов.

В ряде исследований показано [2], что при АФС повышается окислительный стресс. В норме фермент параоксаназа защищает липопротеины низкой плотности от окисления путем гидролиза содержащихся в них липидов. При АФС активность этого фермента значительно снижается, а уровни 8-эпи-простагландина F2α – свободного радикала арахидоновой кислоты – увеличиваются. Тем самым aPL способствуют увеличению количества свободных радикалов [6].

Окислительный стресс напрямую влияет на структуру и функцию β2-гликопротеина I. Этот гликозилированный белок состоит из 5 доменов, каждый из которых содержит по два дисульфидных мостика, а у домена V имеется дополнительный дисульфидный мостик, связывающий цистеины (Cys) – Cys288 с Cys326. У здоровых людей преобладает свободная тиоловая форма β2-гликопротеина I, в которой мостики между Cys288 и Cys326 у домена V и Cys32 и Cys60 у домена I разрушены тиоредоксиноксидоредуктазой-1 и дисульфид-изомеразой (рис. 1). При окислительном стрессе на этих участках формируются дисульфидные связи. Уровни окисленного β2GP-I увеличены у пациентов с АФС. Свободная тиоловая форма β2GP-I защищает эндотелий от повреждения свободными радикалами кислорода.

Антитела к β2GP-I к домену I, в отличие от антител к домену V, могут вызывать тромбоз. Циркулирующий β2-гликопротеин I находится в физиологической конформации: домен I связан с доменом V. При связывании с анионной поверхностью фосфолипида через домен V происходит изменение конформации белка, что приводит к экспозиции иммуногенного эпитопа домена I, с которым и связываются антитела.

Было отмечено [8], что у пациентов с АФС уровень нитрита плазмы, который отражает активность эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), является низким. Синтезируемый эндотелиоцитами оксид азота играет важную роль в поддержании вазодилатации, регулировании кровотока и контроле базального артериального давления. Антифосфолипидные антитела уменьшают активность эндотелиальной синтазы, вследствие чего продукция NO снижается, приводя к образованию высокотоксичных радикалов кислорода, ингибированию артериальной релаксации и адгезии лейкоцитов к эндотелию. Все чаще признается роль активации фракций

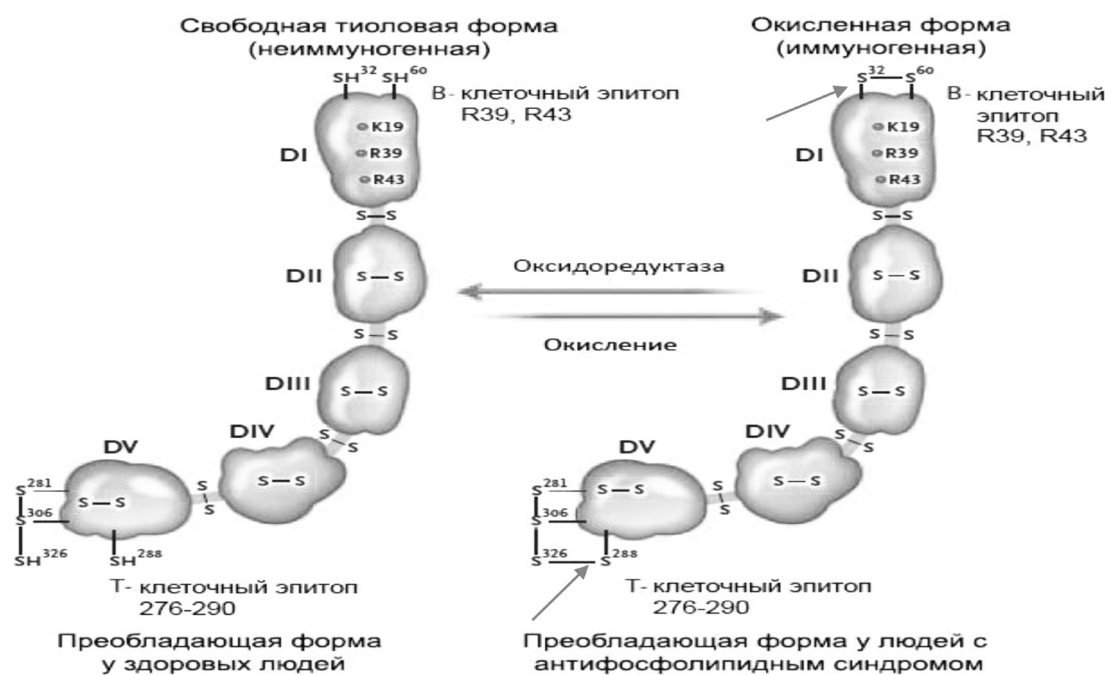


Рис. 1. Схематическое изображение преобразования структуры β2-гликопротеина I под действием оксидоредуктазы [7]
 Fig. 1. Schematic representation of the transformation of the structure of β2-glycoprotein I under the influence of oxidoreductase [7]

C3, C5 комплемента. Новые данные, полученные с помощью моделирования на мышах, продемонстрировали, что aPL-опосредованная активация комплемента влечет за собой образование C5a фракции, которая связывает и активирует нейтрофилы. Это приводит к экспрессии тканевого фактора и может быть первичным звеном в невынашивании беременности [6]. Основные звенья патогенеза АФС отражены на рис. 2.

Аннексин V образует внутреннюю выстилку сосудов трофобласта, связываясь с отрицательно заряженными фосфолипидами мембран клеток. Обладая антикоагулянтным действием, он поддерживает целостность плаценты. Антитела к аннексину V при участии антител к $\beta 2$ -гликопротеину I разрушают «защитный экран», и риск тромбообразования повышается. Таким образом, из-за присутствия в организме матери АФЛА отмечаются изменение способности эмбриона к адгезии перед имплантацией, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта [7].

Антифосфолипидные антитела способны также непосредственно взаимодействовать с поверхностью трофобласта. При этом нарушаются синцитиотрофобласт и синтез хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Уменьшение ХГЧ приводит к снижению глубины инвазии трофобласта [9].

Теоретически плод (в частности, головной мозг) может подвергаться воздействию материнских IgG aPL из-за повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. В исследованиях на мышах показано, что антифосфолипидные антитела могут связываться с клетками головного мозга [9, 10].

Исходы беременности. Женщины с АФС имеют высокий риск акушерских осложнений в виде венозных и/или артериальных тромбозов, внутриутробной гибели плода после 10-й недели беременности, спонтанных выкидышей до 10-й недели беременности, артериальной гипертензии, преэклампсии и эклампсии, отслойки плаценты, внутриутробной задержки роста плода и аритмии у плода, HELLP синдрома (гемолиза с повышением уровня ферментов печени и тромбоцитопенией). Однако самыми частыми в современных условиях являются выкидыши и преждевременные роды.

Наличие положительных всех трех антител (ACLA, LA, $\alpha\beta 2$ GP-I), а также высокий титр ACLA IgG (более 80 МЕ/мл) и высокий уровень IgA ACLA ассоциируются с высоким риском неблагоприятного исхода беременности [3]. Без соответствующего лечения потеря плода наблюда-

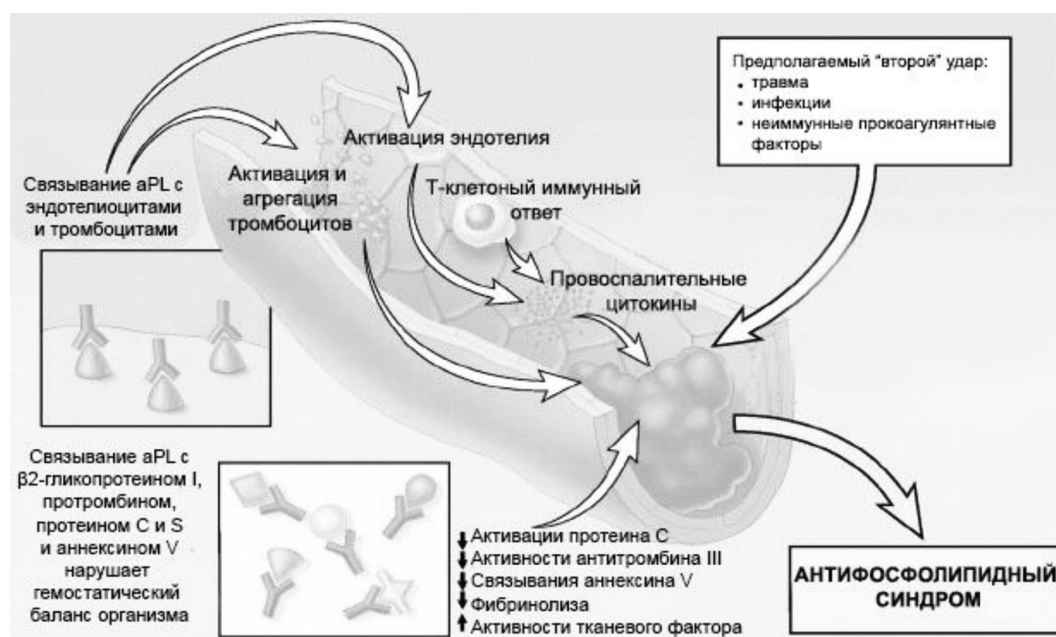


Рис. 2. Патогенез антифосфолипидного синдрома [8]

Fig. 2. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome [8]

ется почти в 80 % случаев. При адекватной фармакологической терапии успешное пролонгирование беременности может превышать 70 % [11, 12].

При патоморфологических исследованиях последа преимущественно выявляются признаки децидуального некроза, воспалительные изменения (главным образом, продуктивного характера), сосудистый тромбоз, а также отложение фибрина, синцитиальные узелки, фиброз, которые диагностируются достоверно чаще у матерей с АФС, чем у здоровых женщин [13, 14].

Новорожденные, родившиеся от матерей с антифосфолипидным синдромом. Аутоантитела присутствуют примерно у 10 % женщин детородного возраста. IgG проникают через плацентарный барьер начиная со второго триместра [7, 14]. Подклассы иммуноглобулина имеют различную проникающую способность с максимальным транспортом IgG1. Материнские антикардиолипидные антитела и $\alpha\beta 2\text{GP-I}$ могут проникать через плаценту, что подтверждено обнаружением этих антител в плаценте и пуповинной крови [13, 15].

Неонатальные проявления во многом определяются первичным или вторичным генезом АФС у женщин, временем постановки диагноза. При синдроме неонатальной волчанки материнские антитела к антигенам Ro (SS-A) и волчаночному антикоагулянту (SS-B) вызывают повреждение миокарда плода с нарушением проводимости и поражение кожи [15, 16]. Материнские антитела, попадая в циркуляцию плода и взаимодействуя с Ro/La-антигенами тканей плода, вызывают в них воспалительную реакцию. Это подтверждено данными иммуногистологических исследований (наличие воспаления, отложения IgG и комплемента в пораженных органах плода) [15]. Причину избирательной тропности материнских аутоантител к кардиальной ткани объясняют совпадением онтогенеза сердца плода с увеличением трансплацентарного переноса аутоантител женщины в циркуляцию плода, что и определяет поражение сердца, которое характеризуется фиброзирующим миокардитом и перикардиальным выпотом, патологией проводящей системы в виде различных видов аритмий и/или блокад [15, 16]. Экспериментальные данные последних лет свидетельствуют, что в поражении кожи важное значение имеет экспрессия на поверхности кератоцитов Ro-антигенов.

Материнские и неонатальные исходы были оценены в контролируемом проспективном исследовании [17]. Авторы установили, что абдоминальное родоразрешение проводилось чаще среди матерей с АФС. У новорожденных детей значимо чаще регистрировались недоношенность, гипербилирубинемия, анемия, апноэ, внутрижелудочковые кровоизлияния, ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия. Было доказано, что частота осложнений беременности, срок гестации коррелируют с неблагоприятным неонатальным исходом [17].

Кроме того, недавно опубликованы результаты другого большого проспективного наблюдения за детьми, родившимися у матерей с АФС [18, 19]. Начиная с 2003 г. в этом европейском регистре младенцы от матерей с клиническими проявлениями первичного и вторичного (на фоне СКВ) АФС наблюдались с неонатального периода до школьного возраста. Программа включала клинические исследования, сбор данных об антропометрическом профиле, нервно-психическом развитии, контроль уровней антифосфолипидных антител. По результатам наблюдения за 147 младенцами, рожденными матерями с АФС, в 16 % случаев наблюдались преждевременные роды, в 17 % – низкая масса тела при рождении [18]. Предварительные результаты европейского регистра содержали сведения о динамическом наблюдении за 130 детьми [19]. Не было зарегистрировано ни одного случая перинатального тромбоза, несмотря на пассивную передачу через плаценту материнских антител (табл. 1, 2). Показано, что трижды установленные высокие уровни ВА или GP-I у матери ассоциированы с более тяжелым состоянием детей и длительным пребыванием их в отделении реанимации.

Приблизительно у 30 % новорожденных детей обнаруживались в крови IgG АФЛА (табл. 2) [19]. Такая небольшая передача антител может быть обусловлена тем, что антифосфолипидные антитела связываются и адсорбируются на $\beta 2\text{GP-I}$, а также при введении гепарина. Их титр постепенно снижался, и к году в большинстве случаев антитела не определялись. У 20 % обследованных детей они персистировали и после 24 мес. жизни. У 16 % детей, как у новорожденных от матерей с диагностированными титрами АФЛА, так и у здоровых младенцев, обнаруживались синтезированные *de novo* анти- $\beta 2\text{GP-I}$. Триггером для их образования могут служить различные

Т а б л и ц а 1. Характеристика состояния здоровья детей от матерей с АФС при рождении и в динамике первых 5 лет после рождения [19]

T a b l e 1. Characteristics of the health status of children born by mothers with APS at birth and during the first 5 years after birth [19]

Показатель	Возраст детей				
	при рождении (n = 130)	3 мес. (n = 110)	9 мес. (n = 105)	24 мес. (n = 64)	5 лет (n = 27)
Масса тела, кг	3 ± 0,5	5,7 ± 1,1	8,8 ± 1,5	12 ± 2	19 ± 5
Масса тела < 2 SD	–	3 (3 %)	4 (4 %)	0	0
Длина тела, см	48 ± 3	58 ± 2,1	71 ± 5	84 ± 7	111 ± 10
Длина тела < 2 SD	–	9 (9 %)	9 (9 %)	0	0
Окружность головы, см	34 ± 2	40 ± 2	45 ± 2	48 ± 2	50 ± 2
Окружность головы < 2 SD	–	0	2 (2 %)	0	–
Инфекции	5 (4 %)	6 (5 %)	10 (10 %)	11 (17 %)	–
Атопия	–	8 (7 %)	8 (7 %)	7 (11 %)	1 (4 %)
Волчанка	0	0	0	0	0
Тромбоз	0	0	0	0	0
Поражение ЦНС	–	1 (1 %)	1 (1 %)	3 (5 %)	2 (7 %)
Описание спектра неврологических и психоэмоциональных расстройств	–	Мышечная гипотония	Мышечная гипотония, задержка психомоторного развития	Аутизм, гиперактивное поведение, задержка речевого развития	Аутизм, гиперактивное поведение

П р и м е ч а н и е. Каждый столбец представляет количество оцениваемых детей в контрольной точке.

Т а б л и ц а 2. Антифосфолипидные антитела у детей от матерей с АФС при рождении и в течение первых 24 мес. после рождения [19]

T a b l e 2. Antiphospholipid antibodies in children born by mothers with APS at birth and during the first 24 months after birth [19]

Показатель	Пуповина (n = 40)	1-я неделя (n = 110)	3 мес. (n = 46)	9 мес. (n = 46)	24 мес. (n = 27)
Волчаночный антикоагулянт	0	4 (4 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	0
Антикардиолипиновый IgG (выше 99 перцентили)	7 (18 %)	18 (16 %)	6 (13 %)	9 (20 %)	5 (19 %)
Антикардиолипиновый IgG (выше 95 перцентили)	11 (28 %)	22 (20 %)	10 (22 %)	14 (30 %)	8 (30 %)
Антикардиолипиновый IgM	0	0	0	0	1 (4 %)
Анти-β2GPI IgG	5 (13 %)	16 (15 %)	14 (30 %)	15 (33 %)	1 (4 %)
Анти-β2GPI IgM	0	3 (3 %)	0	0	1 (4 %)

П р и м е ч а н и е. Каждый столбец представляет количество оцениваемых детей в контрольной точке; анти-β2GPI – антитела против β2-гликопротеина I; IgG – иммуноглобулин G.

факторы, включая инфекции (ЦМВ, герпес), вакцинацию. Однако анти-β2GPI (поликлональные антитела, взаимодействующие с различными эпитопами β2GPI) имеют неодинаковый тромботический потенциал. Антитела против домена I, как отмечалось ранее, связаны с развитием тромбозов и обнаруживаются у больных АФС, а как антитела против домена IV/V они не вызывают тромботических осложнений и присутствуют у здоровых детей [7].

В проведенном ретроспективном анализе (2009 г.) F. Serrano с соавт. [20] неонатальные осложнения, диагностированные у 13 % детей, были связаны с недоношенностью, в 4 % случаев имели место инфекции. В двух случаях наблюдалась неонатальная тромбоцитопения.

При проведении проспективного исследования (2015 г.) K. Jeremic с соавт. [21] установили, что средняя масса тела новорожденных составила 2762 ± 757 г, перинатальная асфиксия

наблюдалась у 11 (25 %) новорожденных, респираторный дистресс-синдром – у 2, а внутрижелудочковое кровоизлияние – у 1. В 2017 г. опубликованы результаты изучения перинатальных исходов у матерей с первичным АФС. Выявлено, что 86 % новорожденных имели срок гестации 36 недель и среднюю массу тела при рождении 2558 г [14].

В исследовании 2016 г. российских авторов А. Я. Ильиной с соавт. [22] гипоксически-ишемическое поражение ЦНС диагностировано у 78 % новорожденных, конъюгационная желтуха – у 57 %, морфофункциональная незрелость – у 46 %, задержка внутриутробного развития – у 11 %, что ученые связали с высокой частотой у матерей вторичного АФС (80 %) и фетоплацентарной недостаточности (61 %).

Определенные изменения выявлены в гемостазиограмме новорожденных от матерей с АФС [23]. Показаны физиологическая гипокоагуляция раннего неонатального периода и тенденция к геморрагической болезни новорожденных. Установлено повышение фосфолипидов, неэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов, свободного холестерина, эфиров холестерина, общих липидов, сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфодиэтаноламина у детей. Данные изменения расценены авторами как повышение активности и изменение процессов проницаемости мембран клеток, а также как снижение антиоксидатной защиты [23].

В очень редких случаях у новорожденных от матерей с АФС может развиваться неонатальный антифосфолипидный синдром. М. С. Voffa и Е. Lachassinne в 2007 г. проведен анализ доступных в литературе наблюдений новорожденных с перинатальным тромбозом (артериальные тромбозы, наблюдаемые у 13 из 16 детей, преимущественно представлены инсультами (у 8 младенцев)). Двенадцати пациентам был выставлен диагноз неонатальный АФС, так как у них были положительными клинические и лабораторные критерии [24]. Появление АФС у новорожденных может быть связано с прохождением антител через плаценту или с синтезом их *de novo* [18, 25].

Сводные данные литературы об анамнестических и клинико-лабораторных особенностях пациентов с диагностированным неонатальным тромбозом, рожденных матерями с АФС, представлены в табл. 3. Большинство авторов подчеркивают, что тромбоз – редкое состояние неонатального периода, однако только циркуляции антифосфолипидных антител недостаточно для развития тромбоза у новорожденных [15, 24, 25], поэтому параллельно должны быть проанализированы другие наследственные и приобретенные тромбофильные факторы. У 60 % детей с перинатальным тромбозом, связанным с антифосфолипидными антителами, идентифицирован хотя бы один дополнительный фактор риска (артериальные и венозные катетеры, сепсис, асфиксия, наследственные тромбофилии) [41, 42]. Случай тромбоза сосудов нижней конечности у 10-дневного новорожденного мальчика с АФЛА сочетался с клебсиеллезным сепсисом [43]. Случай неонатального инсульта описан у новорожденного с диагностированным первичным АФС, при котором были выявлены антитела к кардиолипину и $\beta 2\text{GPI}$ у ребенка при их отсутствии у матери. У этого младенца выявлен протромботический аллель фактора V (Лейдена), что способствовало реализации риска тромбоза [41, 44].

Отдаленные последствия у детей, рожденных матерями с антифосфолипидным синдромом. В последние годы большой интерес исследователей вызывают поведенческие и нейропсихологические аспекты у детей, родившихся от матерей с АФС. Психоэмоциональные и неврологические расстройства обнаруживаются у них гораздо чаще, чем в популяции в целом. В исследовании, проведенном в R. Nacinovich с соавт. в 2008 г., проанализировано состояние здоровья 17 детей от матерей с первичным АФС [45]. Двое детей родились от матерей с положительными только АФЛА IgM, поэтому они не подверглись воздействию материнских антител, так как иммуноглобулины класса M не проходят через плаценту. У них были нормальные когнитивные способности и поведение. У остальных 15 детей был оценен коэффициент интеллекта (FSIQ) с помощью шкалы интеллекта Wechsler для детей (WISC-R). FSIQ составил более 85, что соответствует нормальному уровню интеллекта. Нарушения обучения выявлены у 4 (26,7 %) детей (2 девочек и 2 мальчиков): у 3 – дислексия, у 1 – дискалькулия. Из этих 4 детей одна девочка родилась преждевременно на 32-й неделе беременности с низкой массой тела при рождении. Двое детей были описаны матерями как гиперактивные (у одного из них имелись проблемы с обучением) [45].

Таблица 3. Сводные данные об анамнестических и клинико-лабораторных особенностях пациентов с диагностированным неонатальным тромбозом, рожденных матерями с АФС [24, 25 с изменениями и дополнениями]

Table 3. Summary of anamnestic and clinic-laboratory features of patients with diagnosed neonatal thrombosis, born by mothers with APS [24, 25 as amended]

Автор, год проведения	Пол	Способ родоразрешения/ масса тела при рождении/возраст дебюта тромбоза	Клинические проявления	Анамнез матери	Неонатальные антитела	Лечение	Исход
Finazzi с соавт., 1987 [26]	Ж	Преэклампсия, кесарево сечение/1330 г/20 дней	Цианоз левой ноги. УЗИ с доплером: тромбоз левой бедренной артерии	Первичный АФС, СКВ	Волчаночный антикоагулянт	НС	Смерть на 30-й день из-за обширного тромба аорты (аутопсия)
Sheridan-Pereira с соавт., 1988 [27]	Ж	Кесарево сечение/1000 г/ при рождении ДВС	Цианоз. Тромбоз верхней брыжеечной артерии через 32 ч после рождения. Центральная катетер	Материнский АФС	Волчаночный антикоагулянт	Плазмаферез и гепарин	Периферическое кровоснабжение нормализовалось на 13-й день
Silver с соавт., 1992 [28]	НС	НС/1675 г/ при рождении	Правосторонний спастический гемипарез. МРТ: инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии	Рассеянный склероз, первичный АФС	НС	НС	Улучшение гемипареза через 6 мес.
Contractor с соавт., 1992 [29]	НС	Кесарево сечение/НС/ 1 день	Гематурия. Тромбоз нижней полой вены и почечных сосудов	аКЛ IgG	аКЛ IgG	НС	Улучшение на 7-й день. Антифосфолипидный профиль отрицательный через 4 мес.
Tabbutt с соавт., 1994 [30]	М	Кесарево сечение/1380 г/ 3 дня	Сепсис. Аорта, левая почечная артерия, тромбоз правой средней мозговой артерии и сагитального синуса	Первичный АФС	аРЛ отрицательные	Гепарин	Благоприятный через 2 мес.
Наге с соавт., 1994 [31]	М	Кесарево сечение /2292 г/ при рождении	Водянка плода. Тромбоз почечной вены	АФС отрицательный	Волчаночный антикоагулянт	НС	Неблагоприятный. Смерть
Teuysier с соавт., 1995 [32]	М	Естественные роды/3500 г/ 3 дня	Церебральная ишемия и массивное кровоизлияние в надпочечники	Материнский АФС	аКЛ	Фенобарбитал	Нормальная ЭЭГ через 7 мес. после рождения
De Klerk с соавт., 1997 [33]	М	Естественные роды/при рождении	Приступы, судороги правых конечностей (до 3 мин). Ишемический инсульт на уровне левой средней мозговой артерии	Материнский АФС	Волчаночный антикоагулянт	Фенобарбитал	Благоприятный, катамнез 1 год
Navarro с соавт., 1997 [34]	НС	Кесарево сечение/1900 г/ 3 дня	Респираторный дистресс-синдром, пневмоперитонеум и брыжеечный тромбоз	Первичный АФС	аКЛ IgG	НС	Смерть на 11-й день после лапаротомии

Akanli с соавт., 1998 [35]	НС	Кесарево сечение/4760 г/6 ч	Апноэ, цианоз и умеренная гипотония. ИВЛ. В динамике инсульт в области левой средней мозговой артерии	аКЛ	аКЛ IgG	НС	Судороги до 3 лет
Chow, Mellor, 2000 [36]	Ж	Кесарево сечение/3840 г/48 ч	Фокусные припадки в левых руке и ноге. КТ: ишемический инфаркт	Первичный АФС	аКЛ IgG	Фенобарбитал, фенитоин	Благоприятный неврологический статус в 5 мес. без особенностей
Tsuhu, Harrison, 2005 [37]	М	Преэклампсия, кесарево сечение/830 г/5 дней	Анурия, бледность и отсутствие пульса в нижних конечностях. Аортальный тромбоз	Первичный АФС	аКЛ IgG	Алтеплаза (Actilyse)	Смерть от почечной недостаточности на 10-й день
Soares Rolim с соавт., 2006 [38]	М	НС/2410 г/20 ч	Тромбоцитопения; пневмония, перикардиальный выпот; тромбоз подключичной и наружной яремной вен	Вторичный АФС	аКЛ IgG, аКЛ IgM	Иммуноглобулин, гепарин, антибиотики	Смерть
Pago-Raijan с соавт., 2007 [39]	М	Естественные роды/3280 г/13 ч	Судороги. МРТ: окклюзия левой средней мозговой артерии (ишемический инфаркт)	аКЛ	аКЛ IgG, полиморфизм генов протромбина (G20210A) и метиленететра гидрофолат редуктазы (C677T)	Фенобарбитал	Нет неврологического дефицита при осмотре через 1 год
De Carolis с соавт., 2012 [40]	НС	Естественные роды/3120 г/18-й день	Респираторный дистресс-синдром, пневмония, тромбоз сагиттального синуса. МРТ: окклюзия верхнего сагиттального синуса	аКЛ	аКЛ IgG	НС	Благоприятный, неврологический статус в 6, 12 мес. жизни без особенностей

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, НС – не сообщается, аPL – антифосфолипидные антитела, аКЛ – антикардиолипидные антитела, Ig – иммуноглобулин, LA – lupus anticoagulant (англ.), волчаночный антикоагулянт.

В проспективном европейском многоцентровом исследовании, выполненном А. Mekinian с соавт. и опубликованном в 2013 г., проанализировано состояние здоровья 130 младенцев, рожденных матерями с АФС. Поведенческие аномалии, такие как аутизм, гиперактивное поведение, задержка речи, нарушение психомоторного развития, были установлены у 5 % детей. Дополнительным фактором развития таких отклонений могла быть высокая частота недоношенности у детей от матерей с АФС. Однако, так как в данном исследовании отсутствовала контрольная группа, полученные результаты о более высоком риске развития поведенческих и когнитивных расстройств у детей, подвергшихся воздействию антифосфолипидных антител, стоит интерпретировать с осторожностью [18].

Одним из факторов развития церебрального паралича у детей, согласно результатам исследования М. А. Москаленко («Церебральный паралич у детей, рожденных от матерей с серопозитивным и серонегативным вариантом антифосфолипидного синдрома», 2003), может быть АФС у матери. Причем церебральный паралич имеет некоторые клинические особенности: преимущественно двойная гемиплегическая форма, гипотрофия и атрофия мышц, отставание в физическом развитии, быстрое формирование контрактур [46]. Разработанная на основании данных литературы и результатов собственного исследования авторов схема патогенеза церебрального паралича у детей, рожденных женщинами с АФС, приведена на рис. 3.

Другие исследователи также нашли связь между циркуляцией у матерей антифосфолипидных антител и расстройствами нервно-психического статуса их детей. Аутизм наблюдался лишь у трех младенцев, родившихся у матерей с первичным АФС и длительно персистирующими антителами к $\beta 2\text{GP-I}$ при сравнении с группой детей от матерей с АФС и СКВ [48]. В ряде публикаций показано, что судороги коррелируют с длительной циркуляцией антител аКЛ [49, 50].

Неврологическая дисфункция, опосредуемая АФЛА, наблюдалась также в экспериментах на мышях и кошках. Доказано, что длительное воздействие антител вызывает гиперактивное пове-



Рис. 3. Схема патогенеза церебрального паралича у детей, рожденных женщинами с АФС [47]

Fig. 3. Scheme of the pathogenesis of cerebral palsy in children born by women with APS [47]

дение и неврологическую дисфункцию на модели мышей. Поведенческие и когнитивные нарушения у лабораторных мышей проявлялись только при длительной экспозиции АФЛА [51]. При гистологическом исследовании признаки ишемического повреждения отсутствовали, но имели место воспалительные инфильтраты [42, 51].

Поздние неврологические и поведенческие проявления у детей могут быть связаны не только с материнскими антифосфолипидными антителами, но и с *de novo* первичным АФС [41, 50, 52].

Заключение. Наличие АФС у матери может повлиять на исход беременности, перинатальные осложнения, а также на психомоторное и когнитивное развитие детей. Акушерские исходы благодаря проводимой терапии удалось существенно улучшить. Тем не менее остается небольшой процент женщин, испытывающих трудности с вынашиванием беременности, несмотря на проводимое лечение. Исход и характер течения беременности определяются первичным или вторичным генезом АФС у женщин, временем постановки диагноза.

Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с АФС, зависит от срока гестации, уровня физического развития, степени вовлеченности структур головного мозга. В большинстве случаев дети от матерей с АФС рождаются здоровыми, с нормальным нервно-психическим и интеллектуальным уровнем, а наличие циркулирующих антифосфолипидных антител не приводит к аутоиммунным заболеваниям или тромбозам. Однако необходимо дальнейшее изучение влияния персистирующих у детей антител β 2GPI против домена IV/V. Осложнения в неонатальном периоде у детей от матерей с первичным АФС чаще связаны с недоношенностью и задержкой внутриутробного роста. При синдроме неонатальной волчанки материнские антитела вызывают поражение кожи и повреждение миокарда с нарушением проводимости. Циркуляция антител у новорожденных редко приводит к тромбозу и отмечается, как правило, на фоне инфекционного процесса и/или наследственной тромбофилии. У некоторых младенцев могут иметь место последствия раннего органического поражения головного мозга, которое, вероятно, связано как с материнскими аутоантителами, так и с недоношенностью, перинатальной гипоксией, неонатальными тромбозами, что определяет необходимость дальнейшего наблюдения за психоневрологическим статусом этих детей.

Для женщин с АФС во время беременности важен тщательный мониторинг плацентарного кровообращения, роста и развития плода, тестирование уровней антифосфолипидных антител в сыворотке крови, персонифицированное лечение, что обеспечит наилучшие перинатальные исходы. Новорожденные, родившиеся у матерей с АФС, нуждаются в динамическом наблюдении врача-педиатра и врача-невролога для комплексной оценки состояния их здоровья в различные возрастные периоды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Gómez-Puerta, J. A. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome / J. A. Gómez-Puerta, R. Cervera // J. of Autoimmunity. – 2014. – Vol. 48–49. – P. 20–25. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
2. Lockshin, M. D. Update on antiphospholipid syndrome / M. D. Lockshin // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. – 2006. – Vol. 66, N 3. – P. 195–197.
3. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art / F. A. Di Prima [et al.] // J. of Prenatal Medicine. – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 41–53.
4. Ateka-Barrutia, O. The challenge of pregnancy for patients with SLE / O. Ateka-Barrutia, M. A. Khamashta // Lupus. – 2013. – Vol. 22, N 12. – P. 1295–1308. DOI: 10.1177/0961203313504637
5. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // J. of Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – Vol. 4, N 2. – P. 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
6. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss / V. M. Holers [et al.] // J. of Experimental Medicine. – 2002. – Vol. 195, N 2. – P. 211–220. DOI: 10.1084/jem.200116116
7. Giannakopoulos, B. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, S. A. Krilis // New England J. of Medicine. – 2013. – Vol. 368, N 11. – P. 1033–1044. DOI: 10.1056 / NEJMra1112830
8. Hanly, J. G. Antiphospholipid syndrome: an overview / J. G. Hanly // CMAJ. – 2003. – Vol. 168, N 13. – P. 1675–1682.
9. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome / A. Tincani [et al.] // Current Rheumatology Reports. – 2009. – Vol. 11, N 1. – P. 70–76. DOI: 10.1007/s11926-009-0010-8

10. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I / N. Di Simone [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2000. – Vol. 43, N 1. – P. 140–150. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P
11. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes / C. Nalli [et al.] // *Lupus*. – 2014. – Vol. 23, N 6. – P. 507–517. DOI: 10.1177/0961203313501402
12. Харкевич, О. Н. Ведение беременности и родов у пациенток с антифосфолипидным синдромом / О. Н. Харкевич, Е. А. Латникова // *Мед. новости*. – 2011. – № 2. – С. 51–59.
13. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes / J. T. van Horn [et al.] // *Placenta*. – 2004. – Vol. 25, N 7. – P. 642–648. DOI: 10.1016/j.placenta.2003.12.006
14. AB0485 Primary antiphospholipid syndrome: maternal and fetal outcome / C. Otaduy [et al.] // *Annals Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76, Suppl. 2. – P. 1220–1221. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5621
15. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study / G. Moroni [et al.] // *J. of Autoimmunity*. – 2016. – Vol. 74. – P. 6–12. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.07.010
16. Кошелева, Н. М. Неонатальная волчанка / Н. М. Кошелева, З. С. Алекберова // *Соврем. ревматология*. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 92–97.
17. Outcomes of pregnancies in women with suspected antiphospholipid syndrome / F. Nili [et al.] // *J. of Neonatal Perinatal Medicine*. – 2013. – Vol. 6, N 3. – P. 225–230. DOI: 10.3233/NPM-1370113
18. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome / A. Mekinian [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. – Vol. 72, N 2. – P. 217–222. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201167
19. European registry of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary results / M. Motta [et al.] // *Minerva Pediatrica*. – 2010. – Vol. 62, N 3, Suppl. 1. – P. 25–27.
20. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population / F. Serrano [et al.] // *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2009. – Vol. 34, N 3. – P. 492–497.
21. Neonatal outcome in pregnant patients with antiphospholipid syndrome / K. Jeremic [et al.] // *J. of Perinatal Medicine*. – 2015. – Vol. 43, N 6. – P. 761–768. DOI: 10.1515/jpm-2014-0118
22. Тромбофилия как этиопатогенетический фактор нарушений в системе «женщина–плод–новорожденный» / А. Я. Ильина [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 21–29.
23. Антифосфолипидный синдром: состояние системы гемостаза и липидного обмена в системе «женщина–плод–новорожденный» / А. Я. Ильина [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 74–84.
24. Boffa, M. C. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review / M. C. Boffa, E. Lachassinne // *Lupus*. – 2007. – Vol. 16, N 8. – P. 634–641. DOI: 10.1177/0961203307079039
25. De Peixoto, M. V. Clinical, laboratory, and therapeutic analyses of 21 patients with neonatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a literature review / M. V. de Peixoto, J. F. de Carvalho, C. E. M. Rodrigues // *J. of Immunology Research*. – 2014. – Vol. 2014, Art. ID 672603. – 9 p. DOI: 10.1155/2014/672603
26. Maternal lupus anticoagulant and fatal neonatal thrombosis / G. Finazzi [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1987. – Vol. 57, N 2, Art. N 238.
27. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant / M. Sheridan-Pereira [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 1988. – Vol. 71, N 6, Pt. 2. – P. 1016–1018.
28. Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies / R. K. Silver [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 1992. – Vol. 80, N 3, Pt. 2. – P. 497–499.
29. Neonatal thrombosis with anticardiolipin antibody in baby and mother / S. Contractor [et al.] // *Amer. J. of Perinatology*. – 1992. – Vol. 9, N 5–6. – P. 409–410. DOI: 10.1055/s-2007-999276
30. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome / S. Tabbutt [et al.] // *J. of Perinatology*. – 1994. – Vol. 14, N 1. – P. 66–70.
31. Fetal renal vein thrombosis, hydrops fetalis, and maternal lupus anticoagulant. A case report / M. L. Hage [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 1994. – Vol. 14, N 9. – P. 873–877.
32. Anticorps anticardiolipine, ischémie cérébrale et hémorragie surrénalienne chez un nouveau-né / G. Teysier [et al.] // *Archives de Pédiatrie*. – 1995. – Vol. 2, N 11. – P. 1086–1088. DOI: 10.1016/0929-693X(96)81285-1
33. De Klerk, O. L. An unusual cause of neonatal seizures in a newborn infant / O. L. de Klerk, T. W. de Fries, L. G. Sin-nige // *Pediatrics*. – 1997. – Vol. 100, N 4, Art. E8. – 3 p. DOI: 10.1542/peds.100.4.e8
34. Navarro, F. Neonatal antiphospholipid syndrome / F. Navarro, M. A. Doña-Naranjo, I. Villanueva // *J. of Rheumatology*. – 1997. – Vol. 24, N 6. – P. 1240–1241.
35. Neonatal middle cerebral artery infarction: association with elevated maternal anticardiolipin antibodies / L. F. Akanli [et al.] // *Amer. J. of Perinatology*. – 1998. – Vol. 15, N 6. – P. 399–402. DOI: 10.1055/s-2007-993965
36. Chow, G. Neonatal cerebral ischaemia with elevated maternal and infant anticardiolipin antibodies / G. Chow, D. Mellor // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2000. – Vol. 42, N 6. – P. 412–413. DOI: 10.1017/s001216220000075x
37. Tuohy, J. Prenatal transfer of anticardiolipin antibodies associated with fatal neonatal aortic thrombosis / J. Tuohy, A. Harrison // *Australian and New Zealand J. Obstetrics and Gynaecology*. – 2005. – Vol. 45, N 2. – P. 175–176. DOI: 10.1111/j.1479-828x.2005.00371.x
38. Soares Rolim, A. M. Neonatal antiphospholipid syndrome / A. M. Soares Rolim, M. Castro, M. B. Santiago // *Lupus*. – 2006. – Vol. 15, N 5. – P. 301–303. DOI: 10.1191/0961203306lu2295cr
39. Paro-Panjan, D. Neonatal antiphospholipid syndrome associated with heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase C677T and prothrombin G20210A gene mutations / D. Paro-Panjan, L. Kitanovski, T. Avcin // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 720–721. DOI: 10.1093/rheumatology/kem011

40. Isolated cerebral sinovenous thrombosis: a rare case of neonatal antiphospholipid syndrome / M. P. De Carolis [et al.] // *Indian Pediatrics*. – 2012. – Vol. 49. – P. 411–412.
41. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature / O. Gordon [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2014. – Vol. 44, N 2. – P. 241–245. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.003
42. Magalhães, C. S. Neonatal Antiphospholipid Syndrome / C. S. Magalhães, L. M. Suppo de Souza Rugolo, C. E. P. Trindade // *NeoReviews*. – 2014. – Vol. 15, N 5. – P. e169–e176. DOI: 10.1542/neo.15-5-e169
43. Antiphospholipid syndrome in a neonate / M. A. Bhat [et al.] // *Pediatric Dermatology*. – 2011. – Vol. 28. – P. 342–345. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01254.x
44. Alshekaili, J. De novo infantile primary antiphospholipid antibody syndrome / J. Alshekaili, G. Reynolds, M. C. Cook // *Lupus*. – 2010. – Vol. 19, N 13. – P. 1565–1568. DOI: 10.1177/0961203310375263
45. Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome / R. Nacinovich [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2008. – Vol. 59, N 3. – P. 345–351. DOI: 10.1002/art.23311
46. Москаленко, М. А. Церебральный паралич у детей, рожденных от матерей с серопозитивным и серонегативным вариантом антифосфолипидного синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.15 / М. А. Москаленко; Харьк. гос. мед. акад. последипл. образования. – Харьков, 2003. – 22 с.
47. Москаленко, М. А. Модель патогенеза и принципы диагностики церебрального паралича у детей, рожденных от матерей с антифосфолипидным синдромом / М. А. Москаленко // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 92–99.
48. Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome / N. Abisror [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2013. – Vol. 43, N 3. – P. 348–351. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.001
49. Prevalence of anti-cardiolipin, anti-β2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy / R. Cimaz [et al.] // *Epilepsia*. – 2002. – Vol. 43, N 1. – P. 52–59. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.00701.x
50. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke – a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? / Y. Berkun [et al.] // *Lupus*. – 2014. – Vol. 23, N 10. – P. 986–993. DOI: 10.1177/0961203314531842
51. Cognitive impairment in antiphospholipid syndrome: evidence from animal models / S. Appenzeller [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2012. – Vol. 31, N 3. – P. 403–406. DOI: 10.1007/s10067-011-1922-z
52. Rajagopal, R. Thromboembolism and anticoagulation management in the preterm infant / R. Rajagopal, F. C. Cheah, P. Monagle // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 21, N 1. – P. 50–56. DOI: 10.1016/j.siny.2015.10.005

References

1. Gómez-Puerta J. A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 2014, vol. 48–49, pp. 20–25. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.006
2. Lockshin M. D. Update on antiphospholipid syndrome. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 2006, vol. 66, no. 3, pp. 195–197.
3. Di Prima F. A., Valenti O., Hyseni E., Giorgio E., Faraci M., Renda E., De Domenico R., Monte S. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of Prenatal Medicine*, 2011, vol. 5, no. 2, pp. 41–53.
4. Ateka-Barrutia, O., Khamashta M. A. The challenge of pregnancy for patients with SLE. *Lupus*, 2013, vol. 22, no. 12, pp. 1295–1308. DOI: 10.1177/0961203313504637
5. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W., Brey R. L., Cervera R., Derksen R. H. W. M., de Groot P. G., Koike T., Meroni P. L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P. G., Krilis S. A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, vol. 4, no. 2, pp. 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
6. Holers V. M., Girardi G., Mo L., Guthridge J. M., Molina H., Pierangeli S. S., Espinola R., Xiaowei L. E., Mao D., Vialpando Ch. G., Salmon J. E. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *Journal of Experimental Medicine*, 2002, vol. 195, no. 2, pp. 211–220. DOI: 10.1084/jem.200116116
7. Giannakopoulos, B., Krilis S. A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2013, vol. 368, no. 11, pp. 1033–1044. DOI: 10.1056/NEJMr1112830
8. Hanly J. G. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ*, 2003, vol. 168, no. 13, pp. 1675–1682.
9. Tincani A., Rebaioli Ch. B., Andreoli L., Lojaco A., Motta M. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 70–76. DOI: 10.1007/s11926-009-0010-8
10. Di Simone N., Meroni P. L., del Papa N., Raschi E., Caliandro D., de Carolis S., Khamashta M. A., Atsumi T., Hughes G. R. V., Balestrieri G., Tincani A., Casali P., Caruso A. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis and Rheumatism*, 2000, vol. 43, no. 1, pp. 140–150. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P
11. Nalli C., Iodice A., Andreoli L., Lojaco A., Motta M., Fazzi E., Tincani A. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes. *Lupus*, 2014, vol. 23, no. 6, pp. 507–517. DOI: 10.1177/0961203313501402
12. Kharkevich O. N., Latnikova E. A. *Care in pregnancy* childbirth in patients with antiphospholipid syndrome. *Medit-sinskie novosti* [Medical News], 2011, no. 2, pp. 51–59 (in Russian).
13. Van Horn J. T., Craven C., Ward K., Branch D. W., Silver R. M. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta*, 2004, vol. 25, no. 7, pp. 642–648. DOI: 10.1016/j.placenta.2003.12.006

14. Otaduy C., Alba P. B., Gobbi C. A., Alvarez A., Albiero A., Albiero E. H., Propato M. L., Yorio M. A. AB0485 Primary antiphospholipid syndrome: maternal and fetal outcome. *Annals Rheumatic Diseases*, 2017, vol. 76, suppl. 2, pp. 1220–1221. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5621
15. Moroni G., Doria A., Giglio E., Tani Ch., Zen M., Strigini F., Zaina B., Tincani A., de Liso F., Matinato C., Grossi C., Gatto M., Castellana P., Limardo M., Meroni P. L., Messa P., Ravani P., Mosca M. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *Journal of Autoimmunity*, 2016, vol. 74, pp. 6–12. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.07.010
16. Kosheleva N. M., Alekberova Z. C. Neonatal lupus. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology], 2015, vol. 9, no. 4, pp. 92–97 (in Russian).
17. Nili F., McLeod L., O'Connell C., Sutton E., McMillan D. Outcomes of pregnancies in women with suspected antiphospholipid syndrome. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 225–230. DOI: 10.3233/NPM-1370113
18. Mekinian A., Lachassinne E., Nicaise-Roland P., Carbillon L., Motta M., Vicaut E., Boinot C., Avcin T., Letoumelin Ph., de Carolis S., Rovere-Querini P., Lambert M., Derenne S., Pourrat O., Stirnemann J., Chollet-Martin S., Biasini-Rebaioli Ch., Rovelli R., Lojaco A., Ambrozic A., Botta A., Benbara A., Pierre F., Allegri F., Nuzzo M., Hatron P.-Y., Tincani A., Fain O., Arousseau M.-H., Boffa M.-C. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, vol. 72, no. 2, pp. 217–222. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201167
19. Motta M., Lachassinne E., Boffa M. C., Tincani A., Avcin T., de Carolis S., Arousseau M. H., le Toumelin P., Lojaco A., de Carolis M. P., Chirico G. European registry of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary results. *Minerva Pediatrica*, 2010, vol. 62, no. 3, suppl. 1, pp. 25–27.
20. Serrano F., Nogueira I., Borges A., Branco J. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2009, vol. 34, no. 3, pp. 492–497.
21. Jeremic K., Stefanovic A., Dotlic J., Stojnic J., Kadija S., Vilendecic Z., Janjic T., Jeremic J. Neonatal outcome in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Journal of Perinatal Medicine*, 2015, vol. 43, no. 6, pp. 761–768. DOI: 10.1515/jpm-2014-0118
22. Il'ina A. Ya., Shumilov P. V., Mishchenko A. L., Barinova A. S., Kokaya I. Yu., Kashin V. N., Pobedinskaya O. S., Solov'eva I. V., Kharlamova T. S., Budantsev A. V., Akhalova E. A. Thrombophilia as a factor of ethiology and pathogenesis of disorders in the system “woman–fetus–newborn”. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya* [Obstetrics, gynecology and reproduction], 2016, vol. 10, no. 4, pp. 21–29 (in Russian).
23. Il'ina A. Ya., Shumilov P. V., Turkina T. I., Kirillova N. I., Barinova A. S., Kuzin I. I., Mishchenko A. L., Kokaya I. Yu., Kashin V. N., Pobedinskaya O. S. Antiphospholipid syndrome: hemostasis and lipid metabolism system state in the “woman–fetus–newborn” system. *Pediatriya. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal of G. N. Speransky], 2016, vol. 95, no. 4, pp. 74–84 (in Russian).
24. Boffa M. C., Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus*, 2007, vol. 16, no. 8, pp. 634–641. DOI: 10.1177/0961203307079039
25. De Peixoto M. V., de Carvalho J. F., Rodrigues C. E. M. Clinical, laboratory, and therapeutic analyses of 21 patients with neonatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a literature review. *Journal of Immunology Research*, 2014, vol. 2014, art. ID 672603. 9 p. DOI: 10.1155/2014/672603
26. Finazzi G., Cortelazzo S., Viero P., Galli M., Barbui T. Maternal lupus anticoagulant and fatal neonatal thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 1987, vol. 57, no. 2, art. no. 238.
27. Sheridan-Pereira M., Porreco R. P., Hays T., Burke M. S. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Obstetrics and Gynecology*, 1988, vol. 71, no. 6, pt. 2, pp. 1016–1018.
28. Silver R. K., MacGregor S. N., Pasternak J. F., Neely S. E. Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies. *Obstetrics and Gynecology*, 1992, vol. 80, no. 3, pt. 2, pp. 497–499.
29. Contractor S., Hiatt M., Kosmin M., Kim H. C. Neonatal thrombosis with anticardiolipin antibody in baby and mother. *American Journal of Perinatology*, 1992, vol. 9, no. 5–6, pp. 409–410. DOI: 10.1055/s-2007-999276
30. Tabbutt S., Griswold W. R., Ogino M. T., Mendoza A. E., Allen J. B., Reznik V. M. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome. *Journal of Perinatology*, 1994, vol. 14, no. 1, pp. 66–70.
31. Hage M. L., Liu R., Marcheschi D. G., Bowie J. D., Allen N. B., B. Macik G. Fetal renal vein thrombosis, hydrops fetalis, and maternal lupus anticoagulant. A case report. *Prenatal Diagnosis*, 1994, vol. 14, no. 9, pp. 873–877. DOI: 10.1002/pd.1970140918
32. Teysier G., Gautheron V., Absi L., Galambrun C., Ravni C., Lepetit J. C. Anticorps anticardiolipine, ischémie cérébrale et hémorragie surrénalienne chez un nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*, 1995, vol. 2, no. 11, pp. 1086–1088. DOI: 10.1016/0929-693X(96)81285-1
33. De Klerk O. L., de Fries T. W., Sinnige L. G. An unusual cause of neonatal seizures in a newborn infant. *Pediatrics*, 1997, vol. 100, no. 4, art. E8, 3 p. DOI: 10.1542/peds.100.4.e8
34. Navarro F., Doña-Naranjo M. A., Villanueva I. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Journal of Rheumatology*, 1997, vol. 24, no. 6, pp. 1240–1241.
35. Akanli L. F., Trasi S., Thuraisamy K., Bergtraum M., Thantu A., Fischer R., Cohen-Addad N. Neonatal middle cerebral artery infarction: association with elevated maternal anticardiolipin. *American Journal of Perinatology*, 1998, vol. 15, no. 6, pp. 399–402. DOI: 10.1055/s-2007-993965
36. Chow G., Mellor D. Neonatal cerebral ischaemia with elevated maternal and infant anticardiolipin antibodies. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2000, vol. 42, no. 6, pp. 412–413. DOI: 10.1017/s001216220000075x

37. Tuohy J., Harrison A. Prenatal transfer of anticardiolipin antibodies associated with fatal neonatal aortic thrombosis. *Australian and New Zealand J. Obstetrics and Gynaecology*, 2005, vol. 45, no. 2, pp. 175–176. DOI: 10.1111/j.1479-828x.2005.00371.x
38. Soares Rolim A. M., Castro M., Santiago M. B. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2006, vol. 15, no. 5, pp. 301–303. DOI: 10.1191/0961203306lu2295cr
39. Paro-Panjan D., Kitanovski L., Avcin T. Neonatal antiphospholipid syndrome associated with heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase C677T and prothrombin G20210A gene mutations. *Rheumatology*, 2007, vol. 46, no. 4, pp. 720–721. DOI: 10.1093/rheumatology/kem011
40. De Carolis M. P., Salvi S., Bersani I., de Carolis S. Isolated cerebral sinovenous thrombosis: a rare case of neonatal antiphospholipid syndrome. *Indian Pediatrics*, 2012, vol. 49, pp. 411–412.
41. Gordon O., Almagor Y., Fridler D., Mandel A., Qutteineh H., Yanir A., Reif Sh., Revel-Vilk Sh. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014, vol. 44, no. 2, pp. 241–245. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.003
42. Magalhães C. S., Suppo de Souza Rugolo L. M., Trindade C. E. P. Neonatal Antiphospholipid Syndrome. *NeoReviews*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. e169–e176. DOI: 10.1542/neo.15-5-e169
43. Bhat M. A., Kawoosa M. S., Bhat J. I., Ali S. W. Antiphospholipid syndrome in a neonate. *Pediatric Dermatology*, 2011, vol. 28, pp. 342–345. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01254.x
44. Alshekaili J., Reynolds G., Cook M. C. De novo infantile primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*, 2010, vol. 19, no. 13, pp. 1565–1568. DOI: 10.1177/0961203310375263
45. Nacinovich R., Galli J., Bomba M., Filippini E., Parrinello G., Nuzzo M., Lojaco A., Motta M., Tincani A. Neuro-psychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, vol. 59, no. 3, pp. 345–351. DOI: 10.1002/art.23311
46. Moskalenko M. A. *Cerebral palsy in children born to mothers with seropositive and seronegative variant of antiphospholipid syndrome*. Abstract of Ph. D. diss. Kharkiv, 2003. 22 p. (in Russian).
47. Moskalenko M. A. Model of pathogenesis and principles of diagnosis of cerebral palsy in children born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i* [Medical and social problems of the family], 2003, vol. 8, no. 2, pp. 92–99.
48. Abisor N., Mekinian A., Lachassinne E., Nicaise-Roland P., de Pontual L., Chollet-Martin S., Boddaert N., Carbillon L., Fain O. Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2013, vol. 43, no. 3, pp. 348–351. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.001
49. Cimaz R., Romeo A., Scarano A., Avin T., Viri M., Veggiotti P., Gatti A., Lodi M., Catelli L., Panzeri P., Cecchini G., Meroni P. L. Prevalence of anti-cardiolipin, anti-β2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2002, vol. 43, no. 1, pp. 52–59. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.00701.x
50. Berkun Y., Simchen M. J., Strauss T., Menashcu S., Padeh S., Kenet G. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke – a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? *Lupus*, 2014, vol. 23, no. 10, pp. 986–993. DOI: 10.1177/0961203314531842
51. Appenzeller S., Lapa A. T., Guirau C. R., de Carvalho J. F., Shoenfeld Y. Cognitive impairment in antiphospholipid syndrome: evidence from animal models. *Clinical Rheumatology*, 2012, vol. 31, no. 3, pp. 403–406. DOI: 10.1007/s10067-011-1922-z
52. Rajagopal R., Cheah F. C., Monagle P. Thromboembolism and anticoagulation management in the preterm infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2016, vol. 21, no. 1, pp. 50–56. DOI: 10.1016/j.siny.2015.10.005

Інфармацыя аб аўторах

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заместитель председателя Президиума НАН Беларуси. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

Прилуцкая Вероника Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 2489861@rambler.ru.

Зорина Маргарита Игоревна – студент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Alexander V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus).

Veronica A. Prilutskaya – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2489861@rambler.ru.

Margarita I. Zoryna – Student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus).