

Антифосфолипидные антитела в патогенезе акушерской патологии: обзор литературы

*М.М. Халмирзаева^{1,2}, Н.М. Мамедалиева³, А.М. Курманова^{1,3},
Г.Ж. Анартаева¹, Ж.Н. Кыпшақбаева^{1,2}*

¹Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

²Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»,
Алматы, Республика Казахстан;

³Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Антифосфолипидный синдром (АФС) ассоциируется с повышенным риском тромботических осложнений, и как следствие, риском развития осложнений беременности. Недавние исследования по изучению роли некритерияльных антифосфолипидных антител в развитии акушерской патологии показали новые аспекты патогенеза этих состояний, что открывает потенциальные возможности для разработки ранней диагностики и персонализированных терапевтических подходов.

Цель исследования – выявить роль антифосфолипидных антител в патогенезе акушерской патологии (невынашивании беременности, рецидивирующих нарушениях имплантации, ранней преэклампсии).

Материалы и методы: Проведен поиск и анализ публикаций в базах данных Google Scholar, Wiley, PubMed с 2015 по 2023 годы по ключевым словам «антифосфолипидный синдром», «антифосфолипидные антитела», «некритерияльные антитела», «невынашивание беременности», «рецидивирующие нарушения имплантации», «преэклампсия».

Результаты: Связь между АФС и акушерской патологией в виде нарушения имплантации при спонтанной беременности и индуцированной после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, преэклампсии основана на общих патофизиологических механизмах, связанных с нарушением сосудистой функции и повышением склонности к тромбообразованию.

Заключение: Своевременная диагностика и контроль за лабораторными показателями системы гемостаза открывают перспективы для разработки потенциальных биомаркеров предикции привычного невынашивания и рецидивирующих нарушений имплантации при АФС и гипертензивных состояний во время беременности, что имеет потенциальное значение для улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром (АФС), антифосфолипидные антитела (АФА), некритерияльные антитела, невынашивание беременности, нарушения имплантации, преэклампсия.

Для цитирования: Халмирзаева М., Мамедалиева Н., Курманова А., Анартаева Г., Кыпшақбаева Ж. Антифосфолипидные антитела в патогенезе акушерской патологии: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;4:28-35.
<https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.402>

Antiphospholipid antibodies in the pathogenesis of obstetric pathology: A review of the literature

*MM. Khalmirzaeva^{1,2}, N.M. Mamedaliev³, A.M. Kurmanova^{1,3},
G.Zh. Anartayeva¹, Zh.N. Kypshakbaeva^{1,2}*

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Kazakhstan Medical University “Kazakhstan’s School of Public Health,” Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Antiphospholipid syndrome (AFS) is associated with an increased risk of thrombotic complications and, as a result, the risk of pregnancy complications. Recent studies on the role of non-critical antiphospholipid antibodies in the development of obstetric pathology have shown new aspects of the pathogenesis of these conditions, which opens up potential opportunities for the development of early diagnosis and personalized therapeutic approaches.

The study aimed to identify antiphospholipid antibodies' role in the pathogenesis of obstetric pathology (miscarriage, recurrent implantation disorders, early preeclampsia).

Materials and Methods: The publications for analysis were searched in the Google Scholar, Wiley, and PubMed databases from 2015 to 2023 using the keywords “antiphospholipid syndrome,” “antiphospholipid antibodies,” “non-critical antibodies,” “miscarriage,” “recurrent implantation disorders,” and “preeclampsia.”

Results: The association between AFS and obstetric pathology in the form of implantation disorders during spontaneous pregnancy and induced after in vitro fertilization and embryo transfer, preeclampsia is based on common pathophysiological mechanisms associated with impaired vascular function and increased tendency to thrombosis.



Conclusion: Timely diagnosis and monitoring of laboratory parameters of the hemostasis system open up prospects for the development of potential biomarkers for predicting habitual miscarriage and recurrent implantation disorders in AFS and hypertensive conditions during pregnancy, which has potential significance for improving the quality of life of patients.

Keywords: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, non-critical antibodies, miscarriage, implantation disorders, preeclampsia.

How to cite: Khalmirzaeva M., Mamedalieva N., Kurmanova A., Anartayeva G., Kypshakbaeva Zh. Antiphospholipid antibodies in the pathogenesis of obstetric pathology: a literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;4:28-35. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.402>

Акушерлік патологияның патогенезіндегі антифосфолипидті антиденелер: әдебиеттерге шолу

М.М. Халмирзаева^{1,2}, Н.М. Мамедалиева³, А.М. Құрманова^{1,3},
Г.Ж. Анартаева¹, Ж.Н. Қыпшақбаева^{1,2}

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті,
Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Антифосфолипидті синдром (АФС) тромбоздық асқинулардың жоғарылау қаупімен, нәтижесінде жүктіліктің асқину қаупімен байланысты. Акушерлік патологияның дамуындағы сыни емес антифосфолипидті антиденелердің рөлі туралы соңғы зерттеулер осы жағдайлардың патогенезінің жаңа аспектілерін көрсетті, бұл ерте диагностика мен дербестендірілген терапевтік тәсілдерді дамытуға әлеуетті мүмкіндіктер ашады.

Зерттеудің мақсаты – акушерлік патологияның патогенезіндегі антифосфолипидті антиденелердің рөлін анықтау болды (түсік түсіру, имплантацияның қайталанатын бұзылыстары, ерте преэклампсия).

Материалдар мен әдістері: Google Scholar, Willey, PubMed мәліметтер базасындағы жарияланымдарды іздеу және талдау 2015 жылдан 2023 жылға дейін «антифосфолипидті синдром», «антифосфолипидті антиденелер», «сыни емес антиденелер», «түсік», «имплантацияның қайталанатын бұзылыстары», «преэклампсия» кілт сөздерін қолдану арқылы жүргізілді.

Нәтижелері: өздігінен жүктілік кезіндегі имплантацияның бұзылуы түріндегі АФС және акушерлік патология арасындағы байланыс және экстракорпоральды ұрықтандыру мен эмбриондарды тасымалдаудан кейін индукцияланған преэклампсия қан тамырлары функциясының бұзылуымен және тромбозға бейімділіктің жоғарылауымен байланысты жалпы патофизиологиялық механизмдерге негізделген.

Қорытынды: гемостаз жүйесінің зертханалық параметрлерін Уақтылы диагностикалау және бақылау жүктілік кезіндегі АФС және гипертониялық жағдайларда әдеттегі түсік түсіруді және қайталанатын имплантация бұзылыстарын болжау үшін әлеуетті биомаркерлерді әзірлеу перспективаларын ашады, бұл пациенттердің өмір сүру сапасын жақсарту үшін әлеуетті маңызы бар.

Түйінді сөздер: антифосфолипидті синдром, антифосфолипидті антиденелер, сыни емес антиденелер, түсік түсіру, имплантацияның бұзылуы, преэклампсия.

Введение: Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальным, венозным или микрососудистым тромбозом и/или осложнениями беременности с наличием антифосфолипидных антител (АФА) против одного или нескольких белков, связанных с фосфолипидами [1, 2].

Критерии АФС впервые были определены в 1999 г. (Саппоро, Япония), в дальнейшем изменены в 2006 г. (Сидней, Австралия), а в 2013 году (Рио-де-Жанейро, Бразилия) были АФС был разделен на сосудистый, связанный с тромбозами, и на акушерский, связанный с акушерской патологией [3]. В соответствии с критериями Сиднейской классификации (2006), для диагностики АФС требовался один из клинических и один из лабораторных критериев заболевания. В последующем появилась необходимость на определении расширенной панели антител, так как чем больше антител присутствует в организме женщины, тем выше риск тромбозомболических

событий. Иными словами, тройная позитивность связана с гораздо более высоким риском по сравнению с двойной и монопозитивностью [4]. Тройная позитивность при АФС ассоциируется с антителами к кардиолипину (aCL), к бета-2-гликопротеину-1 (aβ2GPI) и волчаночным антикоагулянтом (ВА). Волчаночный антикоагулянт вызывает пролонгацию коагуляционных проб, и первоначально выявлялся у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), а в настоящее время – и у пациентов без СКВ [2].

В 2023 году European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) и American College of Rheumatology (ACR) предложили новые критерии АФС, которые включали как минимум 1 положительный тест на АФА в течение 3 лет с момента выявления клинического критерия и набор взвешенных критериев, каждый из которых оценивается в 1-7 баллов; критерии сгруппированы в 6 клинических и 2 лабораторные области. К клиническим областям относятся макрососудистая венозная

тромбоэмболия, макрососудистый артериальный тромбоз, микрососудистая, акушерская, сердечная клапанная тромбоэмболия и гематология; к лабораторным – тесты на антитела для повышения специфичности критериев. Пациенты, набравшие не менее 3 баллов по каждому из клинических и лабораторных показателей, классифицируются как имеющие АФС [5].

Новые критерии продемонстрировали специфичность 99% по сравнению с 86% при использовании критериев 2006 года, что является важным достижением, так как будут способствовать проведению высококачественных эпидемиологических исследований со стратификацией риска, которые в конечном итоге приведут к разработке более совершенных методов терапии АФС [6].

Недавние исследования по изучению роли некритериальных АФА показали новые аспекты патогенеза акушерской патологии.

Цель исследования – выявить роль антифосфолипидных антител в патогенезе акушерской патологии (невывнашивание беременности, рецидивирующих нарушениях имплантации, ранней преэклампсии).

Материалы и методы: Проведен поиск и анализ публикаций в базах данных Google Scholar, Wiley, PubMed с 2015 по 2023 годы по ключевым словам «антифосфолипидный синдром», «антифосфолипидные антитела», «некритериальные антитела», «невывнашивание беременности», «рецидивирующие нарушения имплантации», «преэклампсия». Из 140 публикаций по данной теме отфильтрованы 102 публикации при использовании фильтра «Все типы статей», «Полный текст, в бесплатном доступе», после исключения повторов для дальнейшего анализа отобраны 29 статей.

Результаты. В таблице 1 представлены исторически важные диагностические методы определения АФА.

Таблица 1 – Последовательность истории открытия диагностики антифосфолипидных антител.

Год	Методы диагностики, классификация
1906	Реакция Вассермана
1941	Идентификация кардиолипина как антигена реакции Вассермана
1960-е годы	Связь между тромботическим явлением, ложноположительной реакцией Вассермана и аутоиммунитетом
1970-е годы	Описание ВА у пациентов с ложноположительной реакцией Вассермана
1983	Иммуноферментный анализ на обнаружение антифосфолипидов
1983-1984	Определение акушерского и сосудистого АФС
1990	Тестирование на антитела против v2GPI
1990-е годы	Демонстрация патогенной роли антифосфолипидных антител в сосудистой и акушерской патологии
1992	Определение катастрофического АФС (CAPS)
1999	Критерии классификации АФС (Саппоро, Япония)
2006	Сиднейская классификация (Австралия)
2023	EULAR [5]

Примечания: АФС – антифосфолипидный синдром

Table 1 – Sequence of the history of discovering antiphospholipid antibody diagnostics

Year	Diagnostic methods, classification
1906	Wasserman reaction
1941	Identification of cardiolipin as an antigen of the Wasserman reaction
1960s	Relationship between thrombotic phenomenon, false-positive Wasserman reaction, and autoimmunity
1970s	Description of LA in patients with false-positive Wasserman reaction
1983	Enzyme immunoassay for detection of anti-phospholipids
1983-1984	Determination of obstetric and vascular APS
1990	Testing for antibodies against v2GPI
1990s	Demonstration of the pathogenic role of antiphospholipid antibodies in vascular and obstetric pathology
1992	Definition of catastrophic APS (CAPS)
1999	Criteria for the classification of APS (Sapporo, Japan)
2006	Sydney classification (Australia)
2023	EULAR [5]

Notes: APS – antiphospholipid syndrome

Для диагностики АФС традиционно использовались методы иммуноферментного анализа (ИФА) для обнаружения aCL и β 2GPI. В настоящее время доступны автоматизированные платформы, использующие вариации твердой фазы, такие как магнитные микрочастицы и микросферы, а также различные системы детекции, включая хемилюминесценцию, проточную цитометрию и мультиплексные системы. Автоматизированные системы обеспечивают строгий протокол анализа, в более

быстрые сроки, при этом предоставляя одновременно несколько результатов [7].

Новые технологии для выявления антител включают хемилюминесцентный анализ, линейный иммуноанализ, мультиплексный метод лайн-блоттинга, в основе которых используется гидрофобная твердая фаза [8,9]. В мультиплексном лайн-блоттинге PVDF-мембрана с высоким сродством к фосфолипидам позволяет ориентировать взаимодействие гидрофильных молекул с белковыми кофакторами [10].



Тест-система DotBlot-Analyzer (BioDot, Германия) одновременно обнаруживает 10 АФА классов IgG и IgM, включая традиционные антитела β 2GPI1, aCL, а также аутоантитела к фосфатидной кислоте, фосфатидилхолину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицеролу, фосфатидилэназитолю, фосфатидилсерину, к белковым кофакторам: аннексину V, бета-2-гликопротеину 1, протромбину [11]. Результат расценивается как слабоположительный (+), положительный (++) и высокоположительный (+++). Положительная реакция оставалась стабильной и сохранялась в течение полугода у 96% пациентов, в остальных случаях наблюдались уровни антител, находящиеся очень близко к пороговым значениям (в серой зоне) [12].

Клинические критерии АФС в сочетании с акушерской патологией. Акушерский АФС (чаще синдром потери плода) имеет различия с сосудистым [13]. В сосудистом АФС ключевым фактором является тромбоз, при акушерском АФС повышается экспрессия провоспалительных молекул [14,15]. Механизм "двух ударов" предполагает первоначальное присутствие АФА в сочетании со вторым стимулом, таким как инфекция или воспаление [16]. Например, эндометрит (в 45,5% случаев) и повышенные воспалительные (в 32,7 % случаев) и аутоиммунные маркеры (в 61,8% случаев) часто встречаются у женщин с привычным невынашиванием и рецидивирующими нарушениями имплантации (РНИ), но эндометрит нельзя предсказать на основании периферических воспалительных или аутоиммунных маркеров [17-20].

Исследования 205 пар с 2-мя и более неудачами имплантации после ЭКО-ПЭ показали, что у 23,9% женщин среди аутоиммунных заболеваний в 8,2% случаев был диагностирован тромбоз с АФА (1,4% ВА и 6,8% aCL) [16,21]. АФА и фактор, активирующий тромбоциты, могут рассматриваться как эффективные факторы имплантации эмбриона [22,23]. У 30% (59/201) пациенток с нарушениями имплантации выявлено наличие АФА, ВА и в 32% случаев – повышенное содержание CD56+клеток [11, 24].

АФА способны вызывать осложнения беременности, связанные с плацентарными факторами, как невынашивание и преэклампсия. Согласно современным исследованиям, антитела против β 2-гликопротеина оказывают влияние на инвазию клеток трофобласта, что приводит к поверхностной имплантации плаценты и развитию

плацентарной недостаточности, при этом стенка сосуда утолщается с образованием участков некроза, клетки отслаиваются, в тяжелых случаях происходит схлопывание просвета с образованием множественных очагов поражения. Возникают другие патологические реакции, такие как отложение кальция, фибриноидная дегенерация, зоинофилия, вазодилатация, нарушение сосудистого ремоделирования и тромбоз [7, 11, 25], а также нарушение экспрессии отцовских антигенов, которые также могут влиять на иммунологические проблемы в будущем [26]. Наличие АФС может привести к недоношенности, гибели плода (P value 0,0001), а также к нефриту, артриту и преэклампсии (P value 0,003) [27].

АФА способствуют гипоксической и антиангиогенной «среде», подходящей для индукции проявлений плацентарной дисфункции, ранней преэклампсии (<34 недель) [28]. Преэклампсия осложняет около 10-17% беременностей с АФС, однако только ранняя преэклампсия относится к клиническим критериям АФС [21,28].

Некритериальные АФС. У 2% здорового населения обнаруживаются АФА без проявления клинических симптомов. Часто эти антитела имеют временный характер под воздействием инфекционных и аутоиммунных процессов. Поэтому для подтверждения диагноза рекомендуется проводить повторное их определение через 12 недель [17,28].

Помимо тромбоза и проблем с беременностью, АФС также ассоциируется с разнообразными внекритериальными проявлениями, включая ретикулярное ливедо, неврологические нарушения (когнитивная дисфункция, хорея, судороги), пороки сердца, окклюзионные сосудистые заболевания, легочную гипертензию, нефропатию, тромбоцитопению и другие [18,28]. Некритериальные проявления АФС могут влиять на прогноз и течение заболевания. Несмотря на то, что диагностическая ценность этих некритериальных проявлений пока не установлена, они могут иметь существенное значение, выявляя связи с прогнозом и течением болезни [29].

Применение скорректированной глобальной шкалы АФС (Global Antiphospholipid Syndrome Score, GAPSS), учитывающей независимые факторы риска (диапазон от 0,0 до 14,0), в случае акушерской патологии показало $9,26 \pm 5,08$ балла. При этом различий в показателях GAPSS на разных сроках гестации не наблюдалось [11, 30].

Таблица 2 – Результаты, полученные в ходе предварительного анализа литературы по выявляемости АФА и маркеров ассоциированных с АФС заболеваний

Авторы, год	Объект исследований	Кол-во человек (n)	LAC (%)	aCL-IgG(%)	Анти- β 2GPI IgG (%)	Анти- β 2GPI IgA (%)	Анти- β 2GPI IgM (%)	Адипонектин	СРБ	Лептин	CD-138	СВ 56+	NK
Orlando, 2014 [14]	РНИ, ПНБ	201	30	+	+	+						+	+
Kushnir, 2016 [13]	РНИ	55	-					+	+	+	+		
Lambert, 2016 [16]	РНИ	205	1,4	6,8									
Dabit, 2021 [25]	ПНБ	120	9,5	8	5								
Mahdian, 2021 [23]	РНИ	29	-	3	-	-	-						
Jarne-Borrás, 2022 [7]	РНИ	Мета-анализ 17 исследований, общее кол-во участников – 500	-	5,02	10,74 95% CI	64,8 95% CI	4,26 95% CI						

Примечания: РНИ – рецидивирующие нарушения имплантации, ПНБ – привычное невынашивание беременности, aCL IgG – антикардиолипин IgG

Table 2 – Results obtained during a preliminary analysis of the literature on the detection of APS and markers of APS-associated diseases

Authors, year	Object of research	Number of people (n)	LAC (%)	aCL-IgG (%)	Anti-β2GPI IgG (%)	Anti-β2GPI IgA (%)	Anti-β2GPI IgM (%)	Adiponectin	SRB	Leptin	CD-138	CB 56+	NK
Orlando, 2014 [14]	RID, HM	201	30	+	+	+						+	+
Kushnir, 2016 [13]	RID	55	-					+	+	+	+		
Lambert, 2016 [16]	RID	205	1.4	6.8									
Dabit, 2021 [25]	HM	120	9.5	8	5								
Mahdian, 2021 [23]	RID	29	-	3	-	-	-						
Jarne-Borràs, 2022 [7]	RID	Meta-analysis of 17 studies, total number of participants – 500	-	5.02	10.74 95% CI	64.8 95% CI	4.26 95% CI						

Notes: RID – recurrent implantation disorders, HM – habitual miscarriage, aCL IgG – anticardiolipin IgG

В таблице 2 отображены результаты, полученные в ходе анализа литературы по выявляемости АФА и ассоциированных с АФС маркеров заболеваний.

Распространенность АФС составляет 40-50 случаев на 100 000, АФА положительны примерно у 6% пациентов с патологией беременности, но летальность от осложнений при этом синдроме 50-80% [3, 16].

Обсуждение: Обзор литературы, обобщивший 120 полных текстов за период 27 лет, выявил среднюю частоту встречаемости aCL, анти-β2GPI и LAC у женщин с потерей беременности в 8%, 5% и 9,5% соответственно. В исследованиях, в которых медиана частоты aCL, анти-β2GPI и LAC составила 4%, 2% и 1% соответственно при ранней потере беременности (<10 недель беременности). Более высокая частота АФА была отмечена у женщин с повторными выкидышами на ранних сроках беременности: у женщин с 2 последовательными ранними выкидышами 4% имели хотя бы один АФЛ, по сравнению с 11% у женщин с более чем 3 повторными ранними выкидышами [29].

В одном исследовании у пациентов с РНИ было выше количество периферических регуляторных Tregs и uNK-клеток ($p < 0,05$). Низкая распространенность АФС указывает на потенциальную переоценку этого фактора в патофизиологии при РНБ и при РНИ [8, 25]. Этот результат противоречит данным Mahdian et al. [23], которые определили, что у 3% пациенток с РНИ уровень антикардиолипидных антител (aCL) был выше, чем в контрольной группе. Это может быть объяснено наличием некритеральных аутоантител, описанных в систематическом обзоре и мета-анализе, где показано, что aCL-IgG является распространенным аутоантителом у женщин с РНИ.

Три других некритеральных аутоантитела — aβ2GP I-IgA, aPG-IgG и aPG-IgM — также демонстрировали положительную частоту при РНИ. Наблюдаемые тенденции в результате тестирования позволяют рекомендовать их в качестве индикаторов риска РНИ у женщин, обращающихся в центры ЭКО [7, 26]. Это также подтверждается метаанализом R Elham и соавторов, в котором отмечается наличие некритеральных случаев у 18 пациенток с акушерской патологией [27].

Заключение: Результаты данного обзора литературы позволяют предположить, что недиагностированные случаи АФС и ассоциированные с ним заболевания могут иметь пагубные последствия для репродуктивного здоровья в целом. Поэтому выявление АФА более доступными и современными методами диагностики, например с помощью тест-полосок Anti-Phospholipid Dot, открывает новые возможности для своевременной диагностики АФС, а также перспективы разработки потенциальных биомаркеров привычного невынашивания и рецидивирующих нарушений имплантации при АФС и гипертензивных состояний во время беременности.

Получено/Received/Жіберілі: 02.09.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 14.12.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 31.12.2024



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Luo Y, Jin J, Yan Y, Zhang M, Hou L, Hou Y, Pei Q, Li C. Hemorrhage complications in obstetric antiphospholipid syndrome: Risk factors and association with adverse pregnancy outcomes. *Front Immunol.* 2023 Mar 17;14:1145146. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145146>
2. Streiff MB. Antiphospholipid syndrome (APS). The MSD Manual. 2023. <https://www.msmanual.com/professional/hematology-and-oncology/thrombotic-disorders/antiphospholipid-syndrome-aps>
3. Alvarez M, Neubeck S, Parra S, Markert U. Serum Protein Profile in Women with Pregnancy Morbidity Associated with Antiphospholipid Syndrome. *J Human Reprod Sci.* 2017;1(10):10-17. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.204018>
4. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. по поручению группы экспертов АРР. Рекомендации EULAR по лечению красной волчанки. Ревматолог.ru. Дата доступа: 11.11.2024. Nasonov EL, Soloviev SK on behalf of the ARR expert group. EULAR recommendations for the treatment of lupus erythematosus. *Rheumatolog.ru.* Date of access: 11.11.2024. (in Russ.) <https://rheumatolog.ru/upload/iblock/2e3/3tw49hdcelhscvwsom7q2f3io55c61/natrec09.pdf>
5. Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Глухова С.И., Нурбаева К.С., Середавкина Н.В., Черкасова М.В., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Тромботический антифосфолипидный синдром: рецидивы тромбозов. *Науч.-практ. ревматол.* 2024;62(4):408-417. С. 408-417. Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Glukhova SI, Nurbaeva KS, Seredavkina NV, Cherkasova MV, Lila AM, Nasonov EL. Thrombotic antiphospholipid syndrome: recurrent thrombosis. *Nauch.-prakt. revmatol.* 2024;4(62):408-417. (in Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-408-417>
6. Georges E, Viola M, Sciascia S, Taher A, Uthman I. Antiphospholipid Antibodies in Inflammatory and Autoimmune Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Beyond Lupus: A Systematic Review of the Available Evidence. *Rheumatol Ther.* 2021;8(1):81-94. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00273>
7. Jarne-Borràs M, Miró-Mur F, Anunciación-Llunell A, Alijotas-Reig J. Antiphospholipid antibodies in women with recurrent embryo implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(6):103101. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103101>
8. Barbhuiya M. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria. *Arthritis Care & Research.* 2021;10(73):1490-1501. <https://doi.org/10.1002/acr.24520>
9. Vomstein K, Voss P, Molnar K, Ainsworth A. Two of a kind? Immunological and clinical risk factors differ between recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol.* 2020;141:103166. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103166>
10. Baris A, Bulent U. Thrombophilia and assisted reproduction technology detrimental impact or unnecessary overuse? *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(10):1305-1310. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0771-8>
11. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Шмонин А.А., Соловьева Л.Н., Бондарева Е.А., Сельков С.А., Чепанов С.В., Тотолян А.А., Роггенбук Д. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациентов с тромбозами и привычным невынашиванием беременности. *Мед. иммунол.* 2018;20(5):765-762. Tkachenko OYu, Lapin SV, Shmonin AA, Solovyova LN, Bondareva EA, Selkov SA, Chepanov SV, Totolian AA, Roggenbuck D. Ranging of antiphospholipid antibodies in the patients with thrombophilia and recurrent miscarriage. *Med Immunol.* 2018;20(5):753-762. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-753-762>
12. Walter J, Klein Haneveld M, Lely A, Bloemenkamp K, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;10(20):102901. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102901>
13. Kushnir V, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega M. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(6):672- <https://doi.org/10.1111/aji.12508>
14. Orlando J, Coulam C. Is super-fertility associated with recurrent pregnancy loss? *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(6):549-54. <https://doi.org/10.1111/aji.12280>
15. Cattini M, Bison E, Pontara E. Tetra positive thrombotic antiphospholipid syndrome: Major contribution of anti-phosphatidyl-serine/prothrombin antibodies to lupus anticoagulant activity. *J Thrombosis Haemostasis.* 2020;5(18):1124-1132. <https://doi.org/10.1111/jth.14765>
16. Lambert M, Hocké C, Jimenez C, Frantz S, Papaxanthos A, Creux H. Repeated in vitro fertilization failure: Abnormalities identified in the diagnostic assessment. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016;44(10):565-571. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.08.006>
17. Arachchillage C, Pericleous D. Evolution of Antiphospholipid Syndrome. *Seminars Thrombosis Hemostasis.* 2023;3(49):295-304. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760333>
18. Thaler M. Evaluation of the sensitivity and specificity of a novel line immunoassay for detecting criteria and non-criteria antiphospholipid antibodies compared to established ELISAs. *PLOS ONE.* 2019;7(14):e0220033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220033>
19. Amjad H, Mahmoud A, Murad M. Case Reports Libman-Sacks Endocarditis with Unusual Large Size Vegetation Involving the Mitral Valve. *Heart Surg Forum.* 2016;19(6):E294-E296. <https://doi.org/10.1532/hsf.1612>
20. Курманова АМ, Салимбаева ДН, Мамедалиева НМ, Уразбаева ГТ, Терликбаева АТ, Кыпшакбаева ЖН, Смайлов МЖ. Современные подходы к превенции гипертензивных состояний во время беременности: обзор литературы. *Репродуктивная медицина.* 2023;4:37-42. Kurmanova AM, Salimbaeva DN, Mamedalieva NM, Urazbaeva GG, Terlikbaeva AT, Kypshakbaeva ZhN, Smailov MZh. Modern

- approaches to preventing hypertensive conditions during pregnancy: A literature review. *Reproductive Medicine*. 2023;4:37-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.37-42>
21. Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the antiphospholipid syndrome. *Biomedicines*. 2023;11(8):2298. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082298>
 22. Чельдиева Ф., Решетняк Т., Шумилова А. Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. *Соврем ревматол*. 2023;1(17):31-37. Cheldieva F, Reshetnyak T, Shumilova A. Global scale for assessing the risk of developing clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Sovrem revmatol*. 2023;1(17):31-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-1-31-37>
 23. Mahdian S, Pirjani R, Favaedi R, Movahedi M, Moini A. Platelet-activating factor and antiphospholipid antibodies in recurrent implantation failure. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103251. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103251>
 24. Багдасарова Ю.С. *Дифференцированный подход к профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител* [Автореферат дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.4]. [Санкт-Петербург, Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова]; 2022;170. Bagdasarova Yu.S. *Differentiated approach to the prevention of pregnancy complications in the carriage of antiphospholipid antibodies* [Author's abstract of the dissertation ... Cand. of Medicine]. [St. Petersburg, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov]; 2022;170. (In Russ.) https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti_i_Komissii/Dissertacii/2022/Багдасарова/Багдасарова_Ю.С._Автореферат_07.09.2022_1.pdf
 25. Dabit JY, Valenzual-Almada MO, Vallejo-Ramos, Duerta-Garcia A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(12):85. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01038-2>
 26. Gomes-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Review J Autoimmune*. 2014;20:48-49. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.006>
 27. Elham R, Nahid Sh, Hadi R, Amal K, Saeed H, Zeinab D. The effect of lupus disease on the pregnant women and embryos: a retrospective study from 2010 to 2014. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):3211-3215. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04682-3>
 28. Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М., Черкасова М.В., Лила А.М. Экстракритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой (предварительные данные). *Соврем ревматол*. 2021;5(21):18-25. Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Lila AM. Extracriterial antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (preliminary data). *Sovrem revmatol*. 2021;5(21):18-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-18-25>
 29. Shaimerdenova G, Abuova G, Saltanat S, Baimbetova S, Aidana A. Remdesevir Antiviral Therapy in Pregnant Women with COVID-19. *Arch Clin Infect Dis*. 2023;18(1):e132803. <https://doi.org/10.5812/archcid-132803>
 30. Tripodi A. Additional laboratory tests to improve on the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *J Thrombosis Haemostasis*. 2020;18(11):3117-3118. <https://doi.org/10.1111/jth.15056>

Информация об авторах:

Халмирзаева М.М. (корреспондирующий автор) – докторант, Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77003336404, e-mail: madinakhalmirzaeva7@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6613-5752>;

Мамедалиева Н.М. – доктор медицинских наук, профессор, советник по науке, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77053005555, e-mail: mamedalieva_kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-415>;

Курманова А.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинических дисциплин, Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017616106, e-mail: alm_kurmanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>;

Анартаева Г.Ж. – преподаватель кафедры клинических дисциплин, Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77770191905, e-mail: ecomed_gaini@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2398-8640>;

Кыпшакбаева Ж.Н. – докторант, Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7713364791, e-mail: kypshakbaeva.75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6613-5752>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Халмирзаева М.М., Мамедалиева Н.М., Курманова А.М., Анартаева Г.Ж., Кыпшакбаева Ж.Н.

Проведение исследования – Халмирзаева М.М., Анартаева Г.Ж.

Валидация результатов – Курманова А.М., Мамедалиева Н.М.

Написание черновика рукописи – Кыпшакбаева Ж.Н., Курманова А.М.



Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

М.М. Khalmirzaeva (corresponding author) – Doctoral candidate, Kazakhstan Medical University “Kazakhstan’s School of Public Health,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77003336404, e-mail: madinakhalmirzaeva7@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6613-5752>;

Н.М. Mamedalieva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Advisor, Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77053005555, e-mail: mamedalieva_kz@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-415>;

А.М. Kurmanova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Disciplines, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017616106, e-mail: alm_kurmanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>;

Г.Ж. Anartayeva – Teacher of the Department of Clinical Disciplines, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77770191905, e-mail: ecomed_gaini@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2398-8640>;

Ж.Н. Кypшakbaeva – Doctoral candidate, Kazakhstan Medical University “Kazakhstan’s School of Public Health,” Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77713364791, e-mail: kypshakbaeva.75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6613-5752>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – М.М. Khalmirzaeva, Н.М. Mamedalieva, А.М. Kurmanova, Г.Ж. Anartayeva, Ж.Н. Кypшakbaeva

Investigation – М.М. Khalmirzaeva, Г.Ж. Anartayeva

Validation – Н.М. Mamedalieva, А.М. Kurmanova

Writing – Original Draft Preparation – А.М. Kurmanova, Ж.Н. Кypшakbaeva

Funding: Authors declare no funding for the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.