

## РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ИММУННОГО ГЕНЕЗА

П.В. Филиппева<sup>1</sup>, В.М. Свистушкин<sup>1</sup>, П.А. Кирющенко<sup>2</sup>, А.В. Золотова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Москва, Российская Федерация)

**Для цитирования:** Филиппева П.В., Свистушкин В.М., Кирющенко П.А., Золотова А.В. Роль хронического тонзиллита при привычном невынашивании беременности иммунного генеза. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2025;25(1):40-44.

DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP641662>

### ■ Сведения об авторах

\*Филиппева Полина Викторовна – аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины

Н.В. Склифосовского. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0606-1774> E-mail: [polinafilipevavik@mail.ru](mailto:polinafilipevavik@mail.ru)

Свистушкин В.М. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Института клинической медицины

Н.В. Склифосовского. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1257-9879> E-mail: [svistushkin\\_v\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru)

Кирющенко П.А. – д-р мед. наук, профессор, акушер-гинеколог, руководитель курса клинической гемостазиологии.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1459-8038> E-mail: [kirulab@gmail.com](mailto:kirulab@gmail.com)

Золотова А.В. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины

Н.В. Склифосовского. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367> E-mail: [zolitova\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:zolitova_a_v@staff.sechenov.ru)

\*Автор для переписки

### ■ Список сокращений

ХТ – хронический тонзиллит; ПНБ – привычное невынашивание беременности; АФАТ – антифосфолипидные антитела; ЗРП – задержка развития плода; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; СРК – синдром раздраженного кишечника.

Получено: 06.11.2024

Одобрено: 13.02.2025

Опубликовано: 05.03.2025

### ■ Аннотация

Распространенность хронического тонзиллита (ХТ) варьирует от 5 до 12%. На фоне ХТ формируется большое количество нарушений, в том числе и в репродуктивной системе. Самопроизвольные выкидыши составляют от 10 до 20% случаев. Необъяснимые репродуктивные потери могут быть вызваны иммунологическими причинами, в том числе ассоциированными с ХТ. Примерно у 20% женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) повышен уровень аутоантител в сыворотке крови с преимущественным преобладанием антифосфолипидных антител (АФАТ). Существует нервно-рефлекторный механизм влияния ХТ на формирование сопряженной патологии. Изучены афферентные связи небных миндалин с важнейшими подкорковыми образованиями, в частности со структурами заднего отдела подбугорной области гипоталамуса, – они первыми реагируют на антигены. В генезе формирования АФАТ инфекционные агенты играют ключевую роль, поскольку обладают молекулярной мимикрией. Молекулярная мимикрия бактерий и вирусов по отношению к анти-β2ГП1 является основным механизмом, с помощью которого возбудители индуцируют синтез этих антител у генетически предрасположенных пациенток.

Небные миндалины играют важную роль в иницировании иммунного ответа против антигенов. Следует признать, что состояние небных миндалин у пациенток с иммунологическими причинами бесплодия недооценивается в современной клинической практике.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, антифосфолипидные антитела, привычное невынашивание беременности.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## THE ROLE OF CHRONIC TONSILLITIS IN THE RECURRENT PREGNANCY LOSS OF IMMUNE ORIGIN

Polina V. Filipeva<sup>1</sup>, Valerii M. Svistushkin<sup>1</sup>, Petr A. Kiryushchenkov<sup>2</sup>, Anna V. Zolotova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

<sup>2</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation)

**Citation:** Filipeva PV, Svistushkin VM, Kiryushchenkov PA, Zolotova AV. The role of chronic tonsillitis in the recurrent pregnancy loss of immune origin. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2025;25(1):40-44. DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP641662>

### ■ Information about authors

\*Polina V. Filipeva – postgraduate student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine. ORCID: 0009-0001-0606-1774 E-mail: [polinafilipevavik@mail.ru](mailto:polinafilipevavik@mail.ru)

Valerii M. Svistushkin – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine. ORCID: 0000-0002-1257-9879 E-mail: [svistushkin\\_v\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru)

Petr A. Kiryushchenkov – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, obstetrician-gynecologist, Head of the course of clinical hemostasiology.

ORCID: 0009-0008-1459-8038 E-mail: [kirulab@gmail.com](mailto:kirulab@gmail.com)

Anna V. Zolotova – MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases

at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine. ORCID: 0000-0002-3700-7367 E-mail: [zolitova\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:zolitova_a_v@staff.sechenov.ru)

\*Corresponding Author

Received: 06.11.2024

Accepted: 13.02.2025

Published: 05.03.2025

## Abstract

The prevalence of chronic tonsillitis (CT) varies from 5 to 12%. Against the background of CT, a large number of disorders are formed, including in the reproductive system. Among the problems of practical obstetrics, spontaneous miscarriages account for 10 to 20% of cases. Unexplained reproductive losses can have immunological causes including those associated with CT. Approximately 20% of women with recurrent pregnancy loss (RPL) have elevated serum levels of autoantibodies with a predominant predominance of antiphospholipid antibodies (APLA). There is a neuro-reflex mechanism of the influence of CT on the formation of associated pathology. The afferent connections of the palatine tonsils with the most important subcortical formations, in particular with the structures of the posterior subcortical region of the hypothalamus, have been studied – they are the first to react to antigens. Infectious agents play a key role in the genesis of APLA formation, since they have molecular mimicry. The molecular mimicry of bacteria and viruses in relation to anti- $\beta$ 2HP1 is the main mechanism by which pathogens induce the synthesis of these antibodies in genetically predisposed patients.

The palatine tonsils play an important role in initiating an immune response against antigens. It should be recognized that the condition of the palatine tonsils in patients with immunological causes of infertility is underestimated in modern clinical practice.

**Keywords:** chronic tonsillitis, antiphospholipid antibodies, recurrent pregnancy loss.

**Conflict of Interest:** nothing to disclose.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронического заболевания небных миндалин остается одной из важнейших в оториноларингологии [1, 2]. Распространенность хронического тонзиллита (ХТ) варьирует, согласно разным данным, от 5 до 12% [3].

В настоящее время известно большое количество нарушений, формирующихся на фоне ХТ [4, 5]. Среди них частыми являются коллагеновые заболевания, болезни щитовидной железы, глаз, печени, неспецифические болезни легких [1, 6]. Установлено, что хронический тонзиллит оказывает негативное влияние и на репродуктивную систему женщин. Нарушение продукции гормонов, дисфункция менструального цикла, в том числе аменорея центрального генеза, у пациенток с ХТ признаны проявлением гипоталамо-тонзиллярного синдрома [7–9].

Одной из ключевых проблем репродуктивной медицины являются самопроизвольные выкидыши, частота которых составляет от 10 до 20 % [10]. Большая доля необъяснимых репродуктивных потерь может быть вызвана иммунологическими причинами [11–13], в том числе ассоциированными с ХТ.

## ИММУНОБИОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Иммуноопосредованная потеря беременности характеризуется либо аутоиммунными, либо аллоиммунными нарушениями. При аутоиммунных самопроизвольных выкидышах на развитие плаценты и эмбриона влияют материнские аутоантитела и аутореактивные клетки, которые нацелены на децидуальные и трофобластические паттерны [14–17]. При аллоиммунном прерывании беременности иммунная система матери реагирует против «полуаллогенного» эмбриона и повреждает трофобласт в результате аллогенных реакций по типу отторжения. Клинически провести различие между этими двумя категориями невозможно, поскольку обе они представляют собой иммунологический дисбаланс, который приводит к потере беременности. Примерно у 20% женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) повышен уровень аутоантител в сыворотке крови с преимущественным преобладанием антифосфолипидных антител (АФАТ) [18–22].

## ЭТИОЛОГИЯ АКУШЕРСКОГО АФС

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким титром аутоантител, направленных против фосфолипидсвязывающих белков. АФС характеризуется положительным результатом на такие АФАТ, как волчаночный коагулянт, антикардиолипин, антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину1 (анти- $\beta$ 2ГП1) и др. [23–25]. Ранняя потеря беременности признана наиболее частым акушерским осложнением на фоне АФС [26–27]. Согласно данным Европейского регистра акушерского АФС (EUROAPS, 2019), включившим результаты обследования 1000 пациенток акушерского профиля с диагностированным АФС, частота распространенности циркулирующих АФАТ составила 38,6% при невынашивании беременности, 18,1% при преэклампсии, 16,1% при задержке развития плода (ЗРП) [28].

В исследовании G. Saccone и соавт. (2017) была изучена частота акушерских осложнений у беременных с первичным АФС [29]. При этом пациентки были разделены на две группы: в первую вошли женщины с положительным результатом на более чем один АФАТ, во вторую группу – пациентки с положительным результатом на один АФАТ. У женщин первой группы частота живорождения была намного ниже, а риск ЗРП выше по сравнению с пациентками второй группы. Однако преэклампсия, венозный тромбоз, ПНБ, преждевременные роды, мертворождение и неонатальная гибель одинаково часто встречались в обеих группах.

В метаанализе I.J. Walter и соавт. (2021) были определены предикторы осложнений беременности и их вклад в неблагоприятные исходы гестации у женщин с АФАТ. Таким образом, предшествующий тромбоз, лабораторный двойной или тройной положительный результат и положительный результат на волчаночный антиген признаны наиболее важными предикторами неблагоприятных исходов беременности [30]. Кроме того, было продемонстрировано, что степень тяжести преэклампсии положительно коррелирует с титром анти- $\beta$ 2ГП1 [31].

Наличие антител к антифосфатидилсерину и протромбину у пациенток также оказывает негативное влияние на течение беременности. Несмотря на то что эти антитела нацелены на другие антигены клеточных мембран, а не на фосфолипидсвязывающие белки и обычно

не включены в критерии диагностики АФС, было показано, что их присутствиеотягощает течение беременности [32]. Важно, что наличие антител к антифосфатидилсерину и протромбину представляет собой фактор риска ПНБ даже при отсутствии четкого диагноза АФАТ, что позволяет предположить независимую патогенетическую активность этих антител.

В генезе формирования АФАТ инфекционные агенты играют ключевую роль, поскольку обладают молекулярной мимикрией – способностью копировать антигенную структуру, что может привести к перекрестной активации иммунной системы и аутоагрессии. Молекулярная мимикрия бактерий и вирусов по отношению к анти-β2ГП1 является основным механизмом, с помощью которого возбудители индуцируют синтез этих антител у генетически предрасположенных пациентов. К наиболее часто встречающимся патогенам, ассоциируемым с АФС, относятся следующие: парвовирус В19, цитомегаловирус, токсоплазма, краснуха, ветряная оспа, вирус иммунодефицита человека, стрептококки, грамотрицательные стафилококки и *Mycoplasma pneumoniae*, реже – *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* и др. [33]. Белки, обнаруженные в инфекционных агентах, могут вызывать поликлональную активацию Т-лимфоцитов или В-клеток, индуцируя тем самым неспецифический иммунный ответ.

Молекула анти-β2ГП1, по-видимому, является наиболее значимым антигеном при АФС. Высокие титры мышинных антител к β2ГП1 вызывали гибель плода, тромбоцитопению и увеличение длительности активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что указывает на то, что волчаночный антикоагулянт может быть активирован даже в экспериментальном АФС [34].

## ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Небные миндалины играют роль в иницировании иммунного ответа против антигенов, которые попадают в организм через ротовую полость. Наибольшей иммунной активностью эти структуры обладают у детей в возрасте 3–10 лет [35, 36]. Известно, что небные миндалины продуцируют пять изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgE, IgD и IgG), из которых IgA считается наиболее важным, поскольку секреторный IgA является ключевым компонентом иммунной системы слизистых оболочек верхних дыхательных путей [36].

В отечественной литературе описан нервно-рефлекторный механизм влияния ХТ на формирование сопряженной патологии. Были выявлены и изучены афферентные связи небных миндалин с важнейшими подкорковыми образованиями, в частности со структурами заднего отдела подбугорной области гипоталамуса, – они первыми реагируют на антигены [37]. Гипоталамус дает начало эфферентному пути передачи центральных нейрорегуляторных влияний на иммунокомпетентные клетки, а также к гормонам эндокринных желез [38]. Установлено, что под воздействием потока афферентных сигналов из тонзиллярной области нарушается функциональное состояние ядер подбугорной области гипоталамуса и возбуждаются адренергические рецепторы нейронов. Это служит пусковым механизмом

развития срыва вегетативного синергизма и последовательной цепной дезорганизации других нервных структур. Подобные нарушения нейродинамических процессов в определенных подкорковых и корковых отделах головного мозга называют «тонзиллогенным» нервно-дистрофическим процессом и оценивают как обязательный компонент в патогенезе любых метатонзиллярных поражений [39].

## ВЛИЯНИЕ ТОНЗИЛЭКТОМИИ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ ЖЕНЩИНЫ

В исследованиях L. Wei и соавт. (2012) было установлено, что аппендэктомия у женщин связана с увеличением частоты последующей беременности и более коротким временем до беременности [40, 41]. Согласно предположению авторов, этот феномен быть связан с удалением аппендикса, который в случае его неудаления может стать причиной субклинического, хронического или рецидивирующего воспаления и как следствие – препятствовать наступлению беременности. В исследовании L. Wei и соавт. (2016) приняли участие 54675 пациенток с аппендэктомией, 112607 женщин с тонзиллэктомией и 10340 пациенток, которым были выполнены обе операции [42]. В группу сравнения вошли 355244 пациентки с сохраненными небными миндалинами и аппендиксом. Средний период наблюдения составил 14,7±9,7 года. Результаты исследования показали, что наступление беременности было более частым событием у пациенток с аппендэктомией и тонзиллэктомией (59,7 %), чем у пациенток с аппендэктомией (54,4 %) или с тонзиллэктомией (53,4 %). В контрольной группе беременность наступила у 43,7% женщин. Однако риск самопроизвольного выкидыша был намного выше у пациенток, перенесших удаление аппендикса и небных миндалин (ОШ=1,74; 95% ДИ 1,59–1,91) по сравнению с женщинами с аппендэктомией (ОШ=1,61 95 % ДИ 1,53–1,68) или тонзиллэктомией (ОШ=1,60; 95% ДИ 1,54–1,66). Таким образом, возможным объяснением увеличения частоты последующей беременности и более короткого времени до наступления беременности после удаления аппендикса и небных миндалин или того и другого органа авторы считают уменьшение системного воспаления, исходящего из этих органов. Несомненно, степень системного или местного воспаления имеет важное значение для нормальной имплантации и беременности. Однако, когда воспаление становится слишком чрезмерным или приобретает хроническое течение с выделением специфических медиаторов в высокой концентрации, оно негативно влияет на фертильность.

Несмотря на высокую распространенность тонзиллэктомии, было доказано, что небные миндалины являются важной составляющей иммунной системы и могут прямо или косвенно противостоять патогенам, стимулируя другие иммунные реакции [43]. Так, резкое снижение ранее существовавших антиген-специфических IgA в носоглотке после тонзиллэктомии позволяет предположить, что небные миндалины имеют решающее значение для обеспечения мукозального иммунитета. Тонзиллэктомия может стать причиной развития синдрома раздраженного кишечника (СРК), поскольку область миндалин является первым иммунным барьером для патогенов пищеварительного тракта.

В наблюдении J.C. Andreu-Ballester и соавт. (2007), длившемся на протяжении 20 лет, было продемонстрировано, что тонзиллэктомия и аппендэктомия значительно снижают уровень IgA [44]. При этом риск развития заболевания увеличивается с каждым годом наблюдения после удаления небных миндалин [45]. По всей видимости, после тонзиллэктомии требуется некоторое время для развития СРК, и возможным объяснением являются персистирующее действие патогенов и формирование дисбиоза кишечника.

Кроме того, небные миндалины также признаны резервуаром Т-клеток в дополнение к тимусу. В ряде исследований было показано, что после тонзиллэктомии возрастает риск респираторных, инфекционных, аутоиммунных, воспалительных заболеваний, астмы, острого инфаркта миокарда и даже рака кишечника [46–50].

Есть доказательство развития заболевания Бехчета, болезни Крона и СРК после удаления небных миндалин [49,

50]. Все эти факты указывают на то, что тонзиллэктомия играет более важную роль, чем считалось, в изменении иммунитета кишечника. Краткосрочные осложнения тонзиллэктомии хорошо изучены, в то время как о долгосрочных осложнениях известно относительно мало.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, как ХТ, так и тонзиллэктомия оказывают негативное влияние на организм, в том числе на репродуктивную систему женщины. Следует признать, что состояние небных миндалин у пациенток с иммунологическими причинами бесплодия сильно недооценивается в современной клинической практике. Изучение иммунного статуса при женском бесплодии входит в стандарты преодоления infertility, однако обследование небных миндалин на предмет их вклада в репродуктивные неудачи остается неохваченной областью исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kryukov AI, Krechina EK, Tovmasyan AS, et al. Chronic tonsillitis and periodontal diseases. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(1):27-34. [Крюков А.И., Кречина Е.К., Товмасыан А.С., и др. Хронический тонзиллит и заболевания пародонта. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(1):27-34]. DOI: 10.17116/otorino20228801127
- Kostić M, Ivanov M, Babić SS, et al. Analysis of tonsil tissues from patients diagnosed with chronic tonsillitis – microbiological profile, biofilm-forming capacity and histology. *Antibiotics*. 2022;11(12):174. DOI: 10.3390/antibiotics11121747
- Costa HJZR, Di Francesco RC, Giancoli SM, et al. Tonsillotomy by a Fractional Carbon Dioxide Laser: A New Technique in the Treatment of Chronic Tonsillitis. *J Lasers Med Sci*. 2022;13:e51. DOI: 10.34172/jlms.2022.51
- Zavali MA, Kedrovskii DM, Orel AN, et al. Comorbid conditions in patients with chronic tonsillitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(6):44-53. [Завалий М.А., Кедровский Д.М., Орел А.Н., и др. Коморбидные состояния у пациентов с хроническим тонзиллитом. *Российская оториноларингология*. 2022;21(6):44-53. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-6-44-53
- Bohr C, Shermetaro C. *Tonsillectomy and Adenoidectomy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 30725627
- Karpishchenko SA, Lavrenova GV, Baranskaya SV. Tonsillitis and tonsillogenic conditions. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(4):69-71. [Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Баранская С.В. Тонзиллит и тонзиллогенные заболевания. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(4):69-71]. DOI: 10.17116/otorino201681469-71
- Shishkunova TM. Modern methods of diagnosis and conservative treatment of chronic tonsillitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(3):96-111. [Шишкунова Т.М. Современные методы диагностики и консервативного лечения хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2022;21(3):96-111]. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-3-96-111
- Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Head and Neck Surgery*. 2019;160(2):187-205. DOI: 10.1177/0194599818807917
- Khakimov A, Gaibullaeva G. Effects of chronic tonsillitis on the female reproductive system. *Stomatologiya*. 2014;3-4:113-117. [Хакимов А., Гайбуллаева Г. Влияние хронического тонзиллита на женскую репродуктивную систему. *Стоматология*. 2014;3-4:113-117]. URL: <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/3266>
- Carp H. *Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment: Series in maternal-fetal medicine*. Boca Raton: CRC Press, 2020. ISBN 9781138325654
- Mol BW, Tjon-Kon-Fat R, Kamphuis E, van Wely M, et al. Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;53:20-29. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.09.006
- Sadeghi MR. Unexplained infertility, the controversial matter in management of infertile couples. *J Reprod Infertil*. 2015;16(1):1-2. PMID: 25717428
- Ehsani M, Mohammadnia-Afrouzi M, Mirzakhani M, et al. Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2019;12(4):274-282. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_30\_19
- Wu H-M, et al. Immune Tolerance of Embryo Implantation and Pregnancy: The Role of Human Decidual Stromal Cell- and Embryonic-Derived Extracellular Vesicles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13382. DOI: 10.3390/ijms232113382
- Male V. Medawar and the immunological paradox of pregnancy: in context. *Oxford Open Immunology*. 2021;2(1):iqaa006. DOI: 10.1093/oxfimm/iqaa006
- Petroff MG, Nguyen SL, Ahn SH. Fetal-placental antigens and the maternal immune system: Reproductive immunology comes of age. *Immunological Reviews*. 2022;308(1):25-39. DOI: 10.1111/immr.13090
- Moffett A, Shreeve N. Local immune recognition of trophoblast in early human pregnancy: controversies and questions. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(4):222-235. DOI: 10.1038/s41577-022-00777-2
- Cormick G, Betrán APilar, Ciapponi A, et al. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health*. 2016;13(1):83. DOI: 10.1186/s12978-016-0197-x
- Roepke ER, Christiansen OB, Källén K, Stefan R. Women with a History of Recurrent Pregnancy Loss Are a High-Risk Population for Adverse Obstetrical Outcome: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(2):179. DOI: 10.3390/jcm10020179
- Wind M, Fierro JJ, Bloemenkamp KWM, et al. Pregnancy outcome predictors in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(10):e667-e683. DOI: 10.1016/S2665-9913(24)00160-7
- Scarrone M, Canti V, Vanni VS, et al. Treating unexplained recurrent pregnancy loss based on lessons learned from obstetric antiphospholipid syndrome and inherited thrombophilia: A propensity-score adjusted retrospective study. *J Reprod Immunol*. 2022;154:103760. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103760
- Grandone E, Tiscia GL, Mastroianno M, et al. Findings from a multicentre, observational study on reproductive outcomes in women with unexplained recurrent pregnancy loss: the OTTILIA registry. *Observational Study Hum Reprod*. 2021;36(8):2083-2090. DOI: 10.1093/humrep/deab153
- Anunciación-Llunell A, Muñoz C, Roggenbuck D, et al. Differences in Antiphospholipid Antibody Profile between Patients with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23:12819. DOI: 10.3390/ijms232112819

24. Stanislavjevic N, Stojanovich L, Djokovic A, et al. Asymmetric Dimethylarginine Is a Marker of Endothelial Dysfunction in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome Patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23:12309. DOI: [10.3390/ijms232012309](https://doi.org/10.3390/ijms232012309)
25. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34:101463. DOI: [10.1016/j.berh.2019.101463](https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101463)
26. Intzes S, Symeonidou M, Zagoridis K, et al. Hold your needles in women with recurrent pregnancy losses with or without hereditary thrombophilia: Meta-analysis and review of the literature. Meta-Analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(4):101935. DOI: [10.1016/j.jogoh.2020.101935](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101935)
27. Ouchi N, Takeshita T, Kasano S, et al. Effects of Thrombophilia and Antithrombotic Therapy on Embryonic Chromosomal Aberration Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss. *J Nippon Med Sch.* 2022;89(1):40-46. DOI: [10.1272/jnms. JNMS.2022\\_89-103](https://doi.org/10.1272/jnms. JNMS.2022_89-103)
28. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019;18:406-414. DOI: [10.1016/j.autrev.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.006)
29. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:e1-e12. DOI: [10.1016/j.ajog.2017.01.026](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026)
30. Walter IJ, Haneveld MJK, Lely AT, et al. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102901. DOI: [10.1016/j.autrev.2021.102901](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102901)
31. Marchetti T, Moerloose P, Gris JC. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia: The NOHA case-control study. *J Thromb Haemost.* 2016;14:675-684. DOI: [10.3390/jcm10102094](https://doi.org/10.3390/jcm10102094)
32. Pleguezuelo DE, Cabrera-Marante O, Abad M, et al. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies in Healthy Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *J Clin Med.* 2021;10:2094. DOI: [10.3390/jcm10102094](https://doi.org/10.3390/jcm10102094)
33. Chighizola CB, Sciascia S, Andreoli L, Meroni Pier Luigi. Beyond current concepts in anti-phospholipid syndrome: The 16th International Congress on Anti-phospholipid Antibodies (ICAPA) in Manchester. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102615. DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102615](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102615)
34. Raschi E, Borghi MO, Tedesco F, et al. Antiphospholipid syndrome pathogenesis in 2023: an update of new mechanisms or just a reconsideration of the old ones? *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):S14-S113. DOI: [10.1093/rheumatology/kead603](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead603)
35. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology.* 2019;195(1):74-85. DOI: [10.1111/cei.13158](https://doi.org/10.1111/cei.13158)
36. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2019;160(2):187-205. DOI: [10.1177/0194599818807917](https://doi.org/10.1177/0194599818807917)
37. Perekrst SV, Gavrilov YuV, Abramova TV, et al. Activation of cells of hypothalamic structures with the introduction of antigens of various nature (by the c-Fos expression). *Medical Immunology (Russia).* 2006;8(5-6):631-636. [Перекрест С.В., Гаврилов Ю.В., Абрамова Т.В., и др. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии c-Fos гена). *Медицинская иммунология.* 2006;8(5-6):631-636]. DOI: [10.15789/1563-0625-2006-5-6-631-636](https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-631-636)
38. Matalygina OA. The brain's immune system. protection and control. *Medicine: Theory and Practice.* 2021;5(4):21-26. [Матальгина О.А. Иммунная система мозга. Защита и управление. *Медицина: теория и практика.* 2021;5(4):21-26]. URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/2560>
39. Degtyareva EA. *Pathogenesis issues and new approaches to diagnostics of metatonsillar pathology in chronic tonsillitis in children.* М., 2019. (In Russ.). [Дегтярева Е.А. *Вопросы патогенеза и новые подходы к диагностике метатонзиллярной патологии при хроническом тонзиллите у детей.* М., 2019].
40. Wei L, MacDonald T, Shimi S. Association between appendectomy in females and subsequent pregnancy rate: a cohort study. *Fertility and Sterility.* 2012;98(2):401-405. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2012.05.016](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.016)
41. Wei L, Macdonald TM, Shimi SM. Appendectomy is associated with increased pregnancy rate: a cohort study. *Annals of Surgery.* 2012;256(6):1039-1044. DOI: [10.1097/SLA.0b013e3182766250](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182766250)
42. Wei L, MacDonald T, Shimi S. Association between prior appendectomy and/or tonsillectomy in women and subsequent pregnancy rate: a cohort study. *Fertility and Sterility.* 2016;106(5):1150-1156. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.023)
43. Kato A, Hulse KE, Tan BK, et al. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):933-957. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.023)
44. Andreu-Ballester JC, Pérez-Griera J, Ballester F, et al. Secretory immunoglobulin A (IgA) deficiency in serum of patients with GALTectomy (appendectomy and tonsillectomy). *Clinical Immunology (Orlando, Fla.).* 2007;123(3):289-297. DOI: [10.1016/j.clim.2007.02.004](https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.02.004)
45. Wu M-C, Ma Kevin S-K, Wang Yu-H, et al. Impact of tonsillectomy on irritable bowel syndrome: A nationwide population-based cohort study. *PLOS ONE.* 2020;15(9):e0238242. DOI: [10.1371/journal.pone.0238242](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238242)
46. Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases with Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA.* 2018;144(7):594-603. DOI: [10.1016/j.jaut.2016.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.007)
47. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study. *Journal of Autoimmunity.* 2016;72:1-7. DOI: [10.1016/j.jaut.2016.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.007)
48. Xiong H-F, Wang B, Zhao Z-H, et al. Tonsillectomy and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2016;18(5):145-153. DOI: [10.1111/codi.13323](https://doi.org/10.1111/codi.13323)
49. Sun W, Han X, Wu S, Yang Ch. Tonsillectomy and the risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2016;31(6):1085-1094. DOI: [10.1111/jgh.13273](https://doi.org/10.1111/jgh.13273)
50. Sun L-M, Chen H-Ju, Li Tsai-Chung, et al. A nationwide population-based cohort study on tonsillectomy and subsequent cancer incidence. *The Laryngoscope.* 2015;125(1):134-139. DOI: [10.1002/lary.24864](https://doi.org/10.1002/lary.24864)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
<b>Источник финансирования.</b> Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	<b>Study funding.</b> The study was the authors' initiative without external funding.
<b>Конфликт интересов.</b> Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	<b>Conflict of interest.</b> The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
<b>Участие авторов.</b> Свистушкин В.М., Кирющенко П.А., Золотова А.В. – концепция статьи, редактирование. Филиппева П.В. – написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	<b>Contribution of individual authors.</b> Svistushkin V.M., Kiryushchenkov P.A., Zolotova A.V.: article concept, editing. Filipeva P.V.: writing of the text. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.