

Статья поступила в редакцию 28.12.2017 г.

Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., Вотрина И.Р., Чебакова В.Ю.

Городской Клинический Перинатальный Центр,
Омский Государственный Медицинский Университет,
г. Омск, Россия

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Цель исследования – изучить спектр антифосфолипидных антител у пациенток с синдромом потери плода, проживающих в Омском регионе.

Материалы и методы. Было обследовано 80 пациенток с синдромом потери плода в анамнезе.

Результаты. Спектр антифосфолипидных антител представлен волчаночным антикоагулянтном – у 17,4 % женщин, АФА – у 4,3 %, анти-b2-гликопротеином – у 4,3 %, антителами к аннексину V – у 21,7 %.

Выводы. В Омском регионе спектр антифосфолипидных антител представлен в большей степени антителами к аннексину V и волчаночным антикоагулянтном.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антифосфолипидный синдром; привычная потеря беременности.

Goncharova A.A., Kravchenko E.N., Krivchik G.V., Votrina I.R., Chebakova V.Yu.

Omsk State Medical University,
City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN OBJECTIVE PRACTICE

The aim of the study – to study the spectrum of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss syndrome living in the Omsk region.

Materials and methods. 80 patients with a history of fetal loss were examined.

Results. The spectrum of antiphospholipid antibodies is represented by lupus anticoagulant – in 17.4 % of women, AFA – in 4.3 %, anti-b2-glycoprotein – in 4.3 %, antibodies to annexin V – in 21.7 %.

Conclusions. In the Omsk region, the spectrum of antiphospholipid antibodies is presented to a greater extent by antibodies to annexin V and lupus anticoagulant. Key words: antiphospholipid syndrome; habitual loss of pregnancy.

KEY WORDS: antiphospholipid syndrome; recurrent pregnancy loss.

Невынашивание беременности, являясь одной из важнейших проблем современного акушерства и гинекологии, оказывает отрицательное влияние на рождаемость, обуславливает значительное повышение уровня перинатальной заболеваемости и младенческой смертности. По данным отечественных авторов, эта патология встречается в 10-25 % случаев [1]. Несмотря на успехи в совершенствовании способов диагностики, методов лечения и профилактических мероприятий у женщин во время и вне беременности, за последние время отмечается тенденция к увеличению частоты спонтанного прерывания беременности [1, 2]. Одной из основных причин репродуктивных потерь являются нарушения иммунных механизмов, как на локальном, так и на системном уровнях, обеспечивающих нормальное оплодотворение яйцеклетки, имплантацию, инвазию трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности [3, 4].

Основу антифосфолипидного синдрома (АФС) составляет васкулопатия, связанная с тромботическим и/или окклюзивным поражением кровеносных сосудов, причем патологический процесс может зат-

рагивать сосуды любой локализации и любого калибра, что определяет полиморфность клинических проявлений [5]. Анализ современных представлений и взглядов на профилактику и лечение невынашивания беременности, несмотря на значительные успехи современной медицины, показывает сохраняющуюся актуальность данного вопроса и необходимость дальнейших научных изысканий в этом направлении.

Частота АФС в популяции достигает 5 %. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС составляет 27-42 %, по данным других исследователей – 30-35 %, причем без проведения лечения гибель эмбриона/плода происходит у 85-95 % женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам [6]. Частота встречаемости вторичного АФС у женщин в 7-9 раз выше, чем у мужчин, что, вероятно связано с большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани. Особенно важно, что 22 % женщин с АФС имеют в анамнезе тромбоз, 6,9 % – тромбоз мозговых сосудов. Кроме того, 24 % всех тромботических осложнений приходится на период беременности и послеродовый период. Опасность тромботических осложнений возрастает в течение беременности и в послеродовом периоде, так как возникает физиологическое повышение коагуляционного потенциала крови на фоне гиперволемии.

Причины АФС до конца не изучены. Повышение концентрации антифосфолипидных антител (АТ) в

Корреспонденцию адресовать:

ГОНЧАРОВА Анастасия Александровна,
644007, г. Омск, ул. Герцена, д. 69,
БУЗОО ГКПЦ.
Тел.: +7-913-963-06-06.
E-mail: goncharova220986@rambler.ru

крови, как правило, бывает транзиторным, и его отмечают на фоне многих инфекционных заболеваний бактериальной и, особенно, вирусной этиологии. Наличие латентной инфекции может способствовать развитию тромботических осложнений при АФС, несмотря на различия в иммунологических свойствах антифосфолипидных АТ, при истинных аутоиммунных процессах и воспалительных заболеваниях.

При взаимодействии антифосфолипидных антител с фосфолипидами на мембранах эпителиальных клеток развивается системная эндотелиальная дисфункция и дисрегуляция в системе гемостаза. Проявлениями эндотелиальной дисфункции считают усиленную адгезию и агрегацию тромбоцитов, нарушение баланса между синтезом простациклина и тромбоксана и внутрисосудистый тромбоз в фетоплацентарном комплексе, который становится интегральным этиопатогенетическим фактором невынашивания беременности, преэклампсии, HELLP-синдрома, задержки развития плода (ЗРП) и антенатальной гибели плода, ПОНРП [7].

Влияние антифосфолипидных АТ на систему гемостаза может проявляться также снижением активности естественных антикоагулянтов (протеин С, S и АТIII) и развитием тромботической и иммунной тромбоцитопении. Из-за этих нарушений возникают вазоконстрикция, усиленная агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз. Возможны и другие коагуляционные нарушения, однако их конечным результатом при беременности бывает сосудистая недостаточность в плаценте.

Ранние преембрионические выкидыши при АФС обусловлены нарушением процесса имплантации. Под воздействием антифосфолипидных антител изменяются предимплантационные характеристики морулы (заряд, конфигурация), нарушается слияние синцития, происходит подавление продукции хорионического гонадотропина (ХГЧ), что приводит к снижению глубины инвазии трофобласта и прерыванию беременности.

АФС является системным заболеванием и может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных органов и систем, вплоть до развития, так называемой, катастрофической формы АФС, характеризующейся острой полиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме, с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами

миокарда и гастроинтестинальных органов, надпочечниковой недостаточностью и др. [8].

АФС — термин, объединяющий патогенетические основы нарушения репродуктивной функции (в первую очередь, невынашивание беременности) и присутствие антифосфолипидных антител. В 1999 г. в Саппоро были предложены диагностические критерии АФС. Однако в дальнейшем появилось много работ, посвященных клиническому и лабораторному проявлениям синдрома, в связи с чем на XI Международном конгрессе по АФА (2005 г.) сложившиеся в Саппоро критерии диагностики АФС были пересмотрены.

К клиническим критериям АФС относят сосудистые тромбозы: один или несколько клинических эпизодов венозных, артериальных тромбозов или тромбозов мелких сосудов любой локализации, подтвержденных данными доплерометрии или гистологическим исследованием, причем при гистологическом исследовании тромбоз не должен сопровождаться признаками воспаления сосудистой стенки (вакулитом); случаи артериального или венозного тромбоза в возрасте до 45 лет (преходящие нарушения мозгового кровообращения, тромбоз сосудов сетчатки, инфаркт, инсульт и др.); заболевания ЦНС, ССС, ЖКТ, эндокринных органов (болезни клапанов сердца, кардиомиопатия, легочная гипертензия, почечная и надпочечниковая недостаточность, гипопитuitarизм и др.) [9].

Также к клиническим критериям АФС относят патологию беременности: один самопроизвольный выкидыш или более на сроке 10 недель и позже (включая невынашивание беременности); три самопроизвольных выкидыша и более на преембрионическом или ранней эмбрионической стадии (при исключении других причин невынашивания); мертворождения; неонатальная гибель плода как осложнение преждевременных родов, преэклампсии или плацентарной недостаточности.

Спектр антифосфолипидных антител весьма широк, не для всех из них определена клиническая значимость. Провоцировать выработку антифосфолипидных антител могут инфекции, медикаментозные воздействия, аутоиммунные и опухолевые заболевания, а также экологические факторы (аллергенные, радиационные, химические и др.) [8, 10]. К лабораторным критериям АФС, согласно последнему пересмотру диагностических критериев в Сиднее (2006), относятся: волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипинам (АКЛ) классов IgM и G и ан-

Сведения об авторах:

ГОНЧАРОВА Анастасия Александровна, зам. главного врача по клинко-экспертной работе, БУЗОО ГКПЦ, г. Омск, Россия. E-mail: goncharova220986@rambler.ru

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

КРИВЧИК Галина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: krivchikgalina@yandex.ru

ВОТРИНА Ирина Рахимжановна, канд. мед. наук, зав. отделением охраны репродуктивного здоровья, БУЗОО ГКПЦ, г. Омск, Россия. E-mail: votrinairina@mail.ru

ЧЕБАКОВА Вилена Юрьевна, врач акушер-гинеколог, отделение охраны репродуктивного здоровья, БУЗОО ГКПЦ, г. Омск, Россия. E-mail: chebakova.vilena@yandex.ru

титела к β_2 -гликопротеину-1 (β_2 -ГП-1). Причем титры АКЛ и антител к β_2 -ГП-1 должны превышать 99 перцентиль нормальных значений. Кроме того, указанные АФА необходимо выявить не менее двух раз с интервалом в 12 недель. Диагноз может быть установлен при сочетании как минимум одного клинического и одного лабораторного критерия. Предположить АФС можно при наличии аутоиммунных заболеваний, привычного невынашивания беременности, при раннем развитии преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, тромбоцитопении неясной этиологии, ложноположительных реакций Вассермана.

Другими клиническими проявлениями АФС являются кожные (сетчатое ливедо, акроцианоз, хронические язвы голеней, фотосенсибилизация, дискоидная сыпь, капилляриты); неврологические (мигрень, хорея, эпилепсия); эндокардит; серозиты (плеврит, перикардит); асептический некроз головки бедренной кости; нарушения функции почек (протеинурия, цилиндрурия); аутоиммунная тромбоцитопения (петехиальная сыпь) [8].

Цель исследования — изучить спектр антифосфолипидных антител у пациенток с синдромом потери плода, проживающих в Омском регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 80 пациенток с синдромом потери плода в анамнезе. Все женщины наблюдались в отделении охраны репродуктивного здоровья БУ-ЗОО ГКПЦ. Основополагающими критериями для отбора материала были синдром потери плода, отягощенный акушерско-гинекологический, а также тромботический семейный анамнез. Все исследуемые были обследованы в соответствии с регламентирующими документами (Приказ 572-н). Дополнительная лабораторная диагностика включала определение суммарных антифосфолипидных антител (АФА), антител к кардиолипину, аннексину V и β_2 -гликопротеину. Проводился анализ наследственного анамнеза, при изучении которого в 38 наблюдениях (47,5 %) обнаружен отягощенный семейный тромбеморрагический анамнез, в 42 (52,5 %) — семейный акушерский.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ акушерского анамнеза показал, что у 23 пациенток (28,75 %) были ранние преэмбрионические

потери, у 41 (51,25 %) — самопроизвольный выкидыш, у 15 (18,75 %) — задержка роста плода, у 10 (12,5 %) — преэклампсия, у 4 (5 %) — ПОНРП. В группе (23 наблюдения) с преобладанием ранних преэмбрионических потерь по результатам обследования АФС был выявлен у 7 женщин (30,43 %). Спектр АФА в этой группе представлен волчаночным антикоагулянт (ВА) — у 17,4 % женщин, АФА — у 4,3 %, анти- β_2 -гликопротеином — у 4,3 %, АТ к аннексину V — у 21,7 %. Из 16 пациенток, в анамнезе которых доминировала антенатальная гибель плода, АФС был выявлен у 5 женщин (31,3 %). При этом в большинстве наблюдений (18,8 %) были обнаружены антитела к аннексину V [2]. Таким образом, результаты исследования показали, что у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе часто выявляются АФА, при этом в спектре антител преобладают антитела к аннексину V. Эти данные подтверждаются работами других отечественных авторов [8, 11] и требуют дальнейшего и более расширенного изучения.

В связи с высоким риском акушерских и тромбозных осложнений во время беременности у пациенток с циркулирующей АФА рекомендуется придерживаться активной тактики. Оценить состояние системы гемостаза, риск развития тромбозных осложнений, акушерских осложнений и определиться с терапевтической тактикой еще до наступления беременности помогает определение маркеров тромбофилии.

Лечение пациенток с АФС должно основываться, прежде всего, на индивидуальном подходе с учетом таких дополнительных факторов риска тромбоза, как наличие ВА, сопутствующие заболевания, наличие генетических форм тромбофилии. Лечение АФС рекомендовано начинать до наступления беременности или в ранние сроки гестации на фоне тщательного мониторинга содержания антифосфолипидных АТ в крови; проводят индивидуально подобранную противотромботическую терапию [12]. Лечение АФС должно быть длительным, и осуществляться под контролем гемостазиограммы.

Без терапии АФС рождение жизнеспособных детей регистрируют лишь в 6 %. В последние годы зарубежными авторами предприняты попытки разделения больных с АФС на группы на основании анамнестических данных с последующим назначением схем лечения [13]. Так, у женщин с классическим АФС и тромбозами в анамнезе обязательным является назначение гепаринотерапии с ранних сроков беремен-

Information about authors:

GONCHAROVA Anastasia Alexandrovna, deputy chief doctor for clinical and expert work, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. E-mail: goncharova220986@rambler.ru

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

KRIVCHIK Galina Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: krivchikgalina@yandex.ru

VOTRINA Irina Rakhimzhanovna, candidate of medical sciences, head of the department of reproductive health protection, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. E-mail: votrainirina@mail.ru

CHEBAKOVA Vilena Yurievna, obstetrician-gynecologist, department of reproductive health protection, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. E-mail: chebakova.vilena@yandex.ru

ности (с момента визуализации плодного яйца) под контролем коагуляционных тестов, а также ацетилсалициловой кислоты (81-100 мг/сут), препаратов кальция и витамина Д.

Циркуляция антикардиолипидных антител даже в высоких титрах без тромбозов в анамнезе и невынашивания беременности не требует медикаментозной терапии, показано наблюдение. В то же время, основным методом лечения остается лекарственная терапия. Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) остается одним из главных методов патогенетической терапии при АФС [8-10].

В настоящее время разрешены и наиболее применимы в акушерской практике НМГ I поколения (надропарин кальция, дальтепарин натрия, эноксапарин натрия) и НМГ II поколения (бемипарин натрия). В соответствии с конкретной клинико-гемостазиологической ситуацией используют профилактические или лечебные дозы нефракционированных гепаринов и НМГ (табл.).

НМГ в меньшей степени способствуют остеопорозу даже при длительном применении, что делает более безопасным и обоснованным их применение во время беременности.

Кроме того, необходима своевременная коррекция дефицита магния, учитывая молекулярные механизмы взаимосвязи магния и факторов свертывания системы гемостаза. Биологическая роль магния заключается в снижении синтеза тромбосана, ослаблении гиперкоагуляции и вазоконстрикции, снижении воспаления эндотелия сосудов. Преимуществами обладают органические соли магния в сочетании с пиридоксином [14]. В целях предотвращения остеопороза назначают препараты кальция: кальция карбонат в суточной дозе 1500 мг в сочетании с препаратом витамина Д.

Однако комплексная терапия не всегда приводит к желаемому результату из-за возможного развития непереносимости лекарственных средств, недостаточной эффективности используемых доз, а также вследствие возникновения побочных эффектов. В то же время, существует категория больных, резистентных к лекарственной терапии [8].

Лечебный плазмаферез обладает рядом специфических эффектов, служит эффективным методом лечения у больных с АФС и может быть использован в комплексе с другими медикаментозными средствами. Плазмаферез способствует детоксикации, коррекции реологических свойств крови, иммунокоррекции, повышению чувствительности к эндогенным и медикаментозным веществам. Это создает предпосылки для его использования у больных с АФС [9, 10]. Применение плазмафереза вне беременности позволяет снизить активность иммунного процесса, нормализовать нарушения гемостаза, так как беременность становится критическим периодом для течения АФС в связи с развитием у этих пациенток гиперкоагуляции. Показания к проведению плаз-

фереза: высокая активность аутоиммунного процесса; гиперкоагуляция как проявление хронического ДВС-синдрома, не соответствующая сроку беременности и не поддающаяся коррекции медикаментозными средствами; аллергические реакции на введение антикоагулянтов и антиагрегантов; активация инфекции (хориоамнионит) во время беременности при назначении глюкокортикостероидов; обострение хронического гастрита и/или язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, при котором необходимо снизить дозу глюкокортикоидов или прекратить иммуносупрессивную терапию.

Показанием для назначения глюкокортикостероидной терапии считают наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний. А иммуностимуляторы необходимы для профилактики реактивации вирусной инфекции на фоне иммуносупрессивной [10].

Ведение беременности должно включать следующие направления. С ранних сроков гестации необходим контроль активации аутоиммунного процесса, включающий определение антифосфолипидных антител, гемостазиологический контроль с индивидуальным подбором доз антикоагулянтной и антикоагулянтной терапии. При антикоагулянтной терапии в первые 3 недели еженедельно проводят мониторинг клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов для своевременной диагностики тромбоцитопении. В дальнейшем необходим мониторинг уровня тромбоцитов не реже 1 раза в 3 недели. По данным УЗ-фетометрии представляется возможность следить за адекватностью темпов роста и развития плода. С 16-й недели беременности фетометрию проводят с 3-4-недельным интервалом с целью

Таблица
Рекомендуемые в акушерстве режимы использования нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов
Table
Recommended in obstetrics regimens for the use of unfractionated and low molecular weight heparins

Профилактические дозы нефракционированных гепаринов	Нефракционированный гепарин 5000 МЕ п/к через 12 часов
Терапевтические дозы нефракционированных гепаринов	Нефракционированный гепарин через 8-12 ч в дозе, необходимой для достижения значений АЧТВ, активированного времени рекальцификации, г+к, ИТП, близких к верхней границы нормы
Профилактические дозы НМГ	Надропарин кальция 0.3 мл через 24 ч п/к Дальтепарин натрия 5000 МЕ через 24 ч п/к Эноксапарин натрия 40 мг через 24 ч п/к Бемипарин натрия 2500 МЕ через 24 ч п/к* Бемипарин натрия 3500 МЕ через 24 ч п/к*
Терапевтические дозы НМГ	Надропарин кальция 0.3 мл через 12 ч п/к Дальтепарин натрия 5000-7500 МЕ через 24 ч п/к Эноксапарин натрия 40-60 мг через 24 ч п/к
Подобранные в зависимости от массы тела дозы НМГ	Надропарин кальция 86 МЕ/кг через 12 ч п/к Дальтепарин натрия 120 МЕ/кг через 24 ч п/к Эноксапарин натрия 1 мг/кг через 24 ч п/к Бемипарин натрия 115 МЕ/кг через 24 ч п/к

Примечание: * в зависимости от степени риска тромбообразования.
Note: * depending on the degree of risk of thrombus formation.

контроля темпов роста плода и количества околоплодных вод. Во II и III триместрах необходимы обследование функции печени и почек; оценка наличия протеинурии, уровня креатинина, мочевины, ферментов (аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы); УЗИ-доплерометрия для своевременной диагностики и лечения проявлений плацентарной недостаточности и оценки эффективности проводимой терапии; КТГ с 33-й недели беременности для оценки состояния плода и выбора сроков и методов родоразрешения. В родах необходим тщательный кардиомониторный контроль в связи с наличием хронической гипоксии плода той или иной степени выраженности, а также повышенного риска отслойки нормально расположенной плаценты, развития острой гипоксии плода на фоне хронической.

Наблюдение за состоянием родильниц является важной задачей при АФС, в послеродовом периоде возрастает риск тромбоэмболических осложнений. Обязательно проведение антикоагулянтной терапии в течение 6 недель послеродового периода. При нормальном течении беременности родоразрешение проводят на сроке гестации 40 недель. Роды ведут через естественные родовые пути, при наличии соответствующих показаний со стороны матери или плода — путем кесарева сечения. Необходимость в хирургическом лечении возникает в случае тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде. Вопрос

о необходимости хирургического лечения и постановке кава-фильтра для профилактики тромбоэмболии легочной артерии решают с сосудистыми хирургами [10].

При отсутствии лечения прогноз для вынашивания беременности при АФС неблагоприятный. Без проведения терапии гибель эмбриона или плода при наличии АФС отмечают в 95-98 % случаев. Летальность пациенток при отсутствии лечения в случае катастрофической формы АФС достигает 60 % [1].

ВЫВОДЫ

Проблема антифосфолипидного синдрома в акушерской практике является чрезвычайно актуальной, в том числе для Омского региона. Спектр антифосфолипидных антител представлен волчаночным антикоагулянтом — у 17,4 % женщин, АФА — у 4,3 %, анти-β₂-гликопротеином — у 4,3 %, антителами к аннексину V — у 21,7 %. Своевременная диагностика и адекватная терапия антифосфолипидного синдрома у беременных, тщательный контроль за лабораторными показателями системы гемостаза, регулярное наблюдение за состоянием плода, совместное ведение беременности акушером-гинекологом и смежными специалистами позволяет улучшить исходы течения беременности, родов и послеродового периода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Miscarriage of Pregnancy: a guide for practitioners. M.: MIA, 2010. 534 p. Russian (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: рук. для прак. врачей. — М.: МИА, 2010. 534 с.)
2. Goncharova AA, Kravchenko EN. To the question of the causes of habitual loss of pregnancy. Modern directions of development of regional public health services: materials of the scientific-practical conference dedicated to the 95th anniversary of the Omsk Regional Clinical Hospital, 2015. P. 439-441. (Гончарова А.А., Кравченко Е.Н. К вопросу о причинах привычной потери беременности // Современные направления развития регионального здравоохранения: матер. науч.-практ. конф., посвящ. 95-летию Омской обл. клин. больницы. Омск, 2015. С. 439-441.)
3. Shepanov SV, Shlyachtenko TN, Zainulina MS, Mirashvili MI, Sokolov DI, Selkov SA. Anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 7: 29-32. Russian (Чепанов С.В., Шляхтенко Т.Н., Зайнулина М.С., Миравшили М.И., Соколов Д.И., Сельков С.А. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. 2014. № 7. С. 29-32.)
4. Sotnikova N Ju et al. Immunological puzzle of pregnancy. Ivanovo: MIK, 2005. 272 p. Russian (Сотникова Н.Ю. и др. Иммунологическая загадка беременности. Иваново: МИК, 2005. 272 с.)
5. Hill M et al. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet*. 2011; 80(1): 68-75.
6. Ruiz-Irastorza G et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376(9751): 1498-1509.
7. Aylamazyan EK. Obstetrics. National leadership. M.: GEOTAR-Media. 2015. 1080 p. Russian (Айламазян Э.К. и др. Акушерство. Национальное руководство. М.: GEOTAR-Media, 2015. 1080 с.)
8. Makacarija AD, Bicaдзе VO, Akin'shina SV. Thrombosis and thromboembolism in the obstetric-gynecological clinic. Molecular genetic mechanisms and strategy for the prevention of thromboembolic complications: a guide for physicians. M.: MIA, 2007. 1059 p. Russian (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоемболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей. М.: МИА, 2007. 1059 с.)
9. Tetrushvili NK. Habitual miscarriage. *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training*. 2017; 4(18): 70-87. Russian (Тетрушвили Н.К. Привычный выкидыш // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2017. № 4(18). С. 70-87.)
10. Beznoschenko GB, Goncharova AA, Kravchenko EN. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Obstetric anthology* /Ed. by EN Kravchenko. Omsk, 2016. P. 33-53. Russian (Безнощенко Г.Б., Гончарова А.А., Кравченко Е.Н. Антифосфолипидный синдром при беременности // Акушерский альманах /под ред. Е.Н. Кравченко. Омск, 2016. С. 33-53.)
11. Chen L et al. Decreased endometrial vascularity in patients with antiphospholipid antibodies-associated recurrent miscarriage during midluteal phase. *Fertil Steril*. 2012; 98(6): 1495-1502.
12. Antiphospholipid syndrome in obstetric practice: monograph /Ed. by AD Makacarija. M.: Russo, 2001. 344 p. Russian (Антифосфолипидный синдром в акушерской практике: монография /под ред. А.Д. Макацария. М.: Руссо, 2001. 344 с.)
13. Sidel'nikova VM. Habitual loss of pregnancy: monograph. M.: Triada-H, 2005. 304 p. Russian (Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности: монография. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.)
14. Gromova OA, Torshin I lu, Tetrushvili NK, Rudakov KV. Magnesium and thrombophilia in pregnant women: Molecular mechanisms and evidence-based medicine. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2009; 9(6): 75-80. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрушвили Н.К., Рудаков К.В. Магний и тромбфилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. Т. 9, № 6. С. 75-80.)

