

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА, КАК ФАКТОР ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА У МНОГОРОЖАВЩИХ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AS A PERINATAL RISK FACTOR IN WOMEN WITH MULTIPLE THYROID DISORDERS

**M. Aligadzhiev
Sh.Radjabova**

Summary. In the last few years the great number of foreign and home publications and researches was sanctified to the questions of functioning of thyroid at pregnancy. All greater attention to носительству of antibodies to the tissue of thyroid for pregnant, multiparous women, attracts attention accoucheurs-gynaecologists, endocrinologies, this related to that the phenomenon is associated with such unfavorable consequences as development of antiphosphotide syndrome (АФС), unmaturing of pregnancy, parafunction of thyroid, and also birth of children with congenita vices from women with the parafunction of thyroid.

Keywords: antiphosphotide syndrome, unmaturing of pregnancy, pathology of thyroid, antiphosphotide antibodies.

Алигаджиев Магомед Алигаджиевич

Ассистент, Дагестанский научный центр РАМН,
Дагестанская Государственная Медицинская академия
Федерального Агентства здравоохранения
И социального развития РФ
jnus@mail.ru

Раджабова Шарипат Шамильвна

К.м.н., grand PhD ассистент, Дагестанский
научный центр РАМН, Дагестанская Государственная
Медицинская академия Федерального Агентства
здравоохранения и социального развития РФ

Аннотация. За последние годы множество зарубежных и отечественных публикаций и исследований было посвящено вопросам функционирования щитовидной железы при беременности. Все большее внимание к носительству антител к ткани щитовидной железы у беременных, многорожавших женщин, привлекает внимание акушеров-гинекологов, эндокринологов, это связано с тем что феномен ассоциирован с такими неблагоприятными последствиями как развитие антифосфолипидного синдрома (АФС), невынашивание беременности, нарушение функции щитовидной железы, а также рождение детей с врожденными пороками от женщин с нарушением функции щитовидной железы.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, невынашивание беременности, патология щитовидной железы, антифосфолипидные антитела.

АФС — это аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит образование в организме высоких титров антифосфолипидных антител, взаимодействующих с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами и связанными с ними гликопротеидами, приводящее к развитию нарушений в системе гемостаза и васкулопатии.

Изучение АФС началось в 1907 г., когда А. Wassermann разработал серологический метод диагностики сифилиса, используя в качестве антигена спиртовой экстракт из печени пораженного сифилитической инфекцией мертворожденного. В 1941 г. М. Pangborn выделила из миокарда быка аналогичный антиген — фосфолипид, названный кардиолипином. С 1938 по 1945 г. при скрининговых исследованиях по диагностике сифилиса в США положительная реакция обнаружена у многих людей, не имеющих клинических и эпидемиологических признаков сифилитической инфекции. Этот феномен получил название биологической ложно-положительной

реакции Вассермана (Б-ЛПРВ). Оказалось, что Б-ЛПРВ может встречаться в 2 основных вариантах — остром и хроническом. В 1-м случае реакция имеет место у больных, которые перенесли какую-либо не сифилитическую инфекцию, и сохраняется до 6 месяцев. Во 2-м случае Б-ЛПРВ может устойчиво сохраняться в течение многих лет в отсутствие очевидного причинного фактора. В начале 50-х гг. было установлено, что хроническая Б-ЛПРВ чаще выявляется у пациентов с аутоиммунной патологией, данный феномен имеют 30–44% больных системной красной волчанкой (СКВ) (С. R. Rein и G. H. Konstant, 1950; J. E. Moore и C. F. Mohr, 1952).

Изучение антител, обладающих свойствами волчаночного антикоагулянта, началось в 1952 г., когда С. Conley и R. Hartmand впервые выявили удлинение активного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) у больных СКВ и хронической Б-ЛПРВ. На основании этого авторы предположили, что пациенты с данной патологией

имеют какой-то ингибитор свертывания крови. В 1972 г. D. Feinstein и S. Rapaport назвали этот ингибитор волчаночным антикоагулянтом (ВА).

Ассоциация между наличием ВА и Б-ЛПРВ была подтверждена многочисленными исследованиями. При этом обращало на себя внимание то, что ВА очень редко выявляется у больных сифилисом. В 1957 г. A. Laurell и I. M. Nilsson выявили, что ВА представляет собой иммуноглобулин, влияние которого на комплекс «протромбин-тромбин» реализуется через взаимодействие с фосфолипидной порцией протромбинактиваторного комплекса, причем активностью ВА обладают как IgG, так и Ig M.

Несмотря на способность ВА *in vitro* подавлять свертывание крови, оказалось, что у больных, в сыворотках которых содержится ВА, очень редко развиваются геморрагические осложнения, даже после хирургических вмешательств. В 1963 г. E. J.W. Bowie и соавт. описали 8 больных с ВА, которые имели тромбоэмболические осложнения. В 1972 г. D.I. Feinstein и S.I. Rapaport, обобщая результаты клинических и лабораторных исследований больных с ВА, показали, что геморрагические осложнения встречаются только в тех случаях, когда у больных имеет место сопутствующая тромбоцитопения или дефицит протромбина. Тогда же было отмечено, что лишь у 50% больных с ВА имеется СКВ. В дальнейших исследованиях установлено, что ВА ассоциирован с развитием тромбофилических осложнений и встречается не только у больных СКВ, но и у практически здоровых женщин, а также у пациенток с привычным невынашиванием беременности, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гибелью плода, отслойкой плаценты, тяжелым гестозом и HELLP-синдромом (З. С. Алекберова, Е. Л. Насонов, 1988; M. Schleider et al., 1976).

В 1983 г. E.N. Harris и соавт. разработали твердофазный радиоиммунный метод, который был в 200–400 раз более чувствительный, чем стандартная реакция Вассермана и позволил обнаружить антитела к кардиолипину у 61% больных СКВ. При этом была выявлена взаимосвязь между наличием антикардиолипиновых антител (АКЛ), ВА, Б-ЛПРВ и развитием тромботических осложнений и тромбоцитопении. Внедрение этого метода в широкую клиническую практику резко повысило интерес к изучению роли антифосфолипидных антител (АФА) при заболеваниях человека.

В 1983 г. группа английских ревматологов под руководством профессора G. R.V. Hughes описала новый клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, привычной потерей беременности, тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, ассоциированный

с наличием антител к кардиолипину, что послужило поводом для названия его «антикардиолипиновым синдромом». При дальнейшей разработке иммунологических методов выявления антифосфолипидных антител было обнаружено, что этот синдром связан не только с наличием АКЛ, но и с антителами к другим фосфолипидам. В 1987 г. E. Harries et al. предложили термин «антифосфолипидный синдром». В конце 80-х гг. было установлено, что антитела к фосфолипидам в повышенных титрах и клиническая симптоматика могут иметь место не только при СКВ, но и других ревматических и неревматических заболеваниях, злокачественных новообразованиях, на фоне инфекций и приема ряда препаратов, а также при отсутствии достоверных клинических и серологических признаков СКВ или какой либо, другой патологии, что послужило поводом для разделения АФС на первичный и вторичный (R. A. Asherson, 1989).

В последние десятилетия было выявлено, что точкой приложения АФА при этом синдроме является более сложный комплекс, включающий помимо фосфолипидов некоторые протеины и кофакторы. Наиболее значимы из них $\alpha\beta 2$ -гликопротеин-1 ($\alpha\beta 2$ -ГП-1), протромбин и аннексин. В связи с этим R. Roubey в 1994 г. был предложен термин «антифосфолипидный-кофакторный синдром». В этом же году большая группа исследователей предложила назвать этот синдром в честь его первого исследователя «Hughes-синдром». В России изучение АФС началось в 80-х гг., в Беларуси несколько позже. В настоящее время в нашей стране над проблемой диагностики и лечения АФС работают ведущие ревматологи, гематологи, акушеры-гинекологи, неврологи и врачи других специальностей

Характеристика антифосфолипидных антител и их роль в патогенезе антифосфолипидного синдрома.

АФА — серологический маркер и вероятный патогенетический медиатор АФС. Причины их синтеза до конца не ясны, частота выявления в популяции колеблется от 0 до 14%. Они нередко обнаруживаются в крови здоровых людей, причем данные о клиническом значении этого противоречивы. В семейство АФА входят антитела, обуславливающие Б-ЛПРВ, ВА, антитела к $\alpha\beta 2$ -ГП-1, АКЛ, антитела к протромбину, аннексину V, протеинам С и S и др. ВА представляет собой группу поликлональных аутоантител, которые относятся к иммуноглобулинам класса G и/или M и обладают способностью ингибировать процесс свертывания крови. АКЛ относятся к 3 классам иммуноглобулинов — IgG, IgM и IgA, но основное клиническое значение имеет определение Ig G. Они нарушают образование протромбинактивирующего комплекса, который состоит из фактора X и V, фосфолипидов, тромбоцитов и кальция. Для взаимодействия АФА и фосфолипидов необходим

сывороточный кофактор — $\alpha\beta$ 2-ГП-1. Он обладает антикоагулянтной активностью *in vivo*, присутствует в нормальной плазме в концентрации примерно 200 мкг/мл в ассоциации с липопротеинами. АФА распознают антигенные детерминанты не фосфолипидов, а конформационные детерминанты в молекуле $\alpha\beta$ 2-ГП-1 в процессе ее взаимодействия с фосфолипидами. При этом $\alpha\beta$ 2-ГП-1-зависимое связывание АФА и эндотелиальных клеток приводит к активации эндотелия: гиперэкспрессии молекул адгезии (Е-селектин, VCAM-1, ICAM-1), увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия. $\alpha\beta$ 2-ГП-1 классов IgG и IgM *in vitro* индуцируют экспрессию Е-селектина (ELAM-1) на мембране эндотелиальных клеток и секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6) и простагландина E2. Наряду с $\alpha\beta$ 2-ГП-1 мишенью для АФА могут являться отдельные протеины, регулирующие коагуляционный каскад, такие как протеин С и S, тромбомодулин, экспрессирующиеся на мембране эндотелиальных клеток. АКЛ связываются с белком S только в присутствии $\alpha\beta$ 2-ГП-1 и кардиолипина. Это вызывает дефицит свободного протеина S, что является одним из важных патогенетических механизмов развития тромбозов при АФС. Большой интерес представляет связь между синтезом АФА и запрограммированной гибелью клеток эндотелия. Основной чертой апоптоза, предшествующей фрагментации ДНК и нарушению целостности клеточной мембраны, является расположение фосфатидилсерина на ее наружной поверхности, в то время как в нормальных условиях фосфатидилсерин локализуется на цитоплазматической (внутренней) ее стороне. Аннексин V покрывает фосфатидилсерин по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект, ингибируя фактор VIII- и фактор IXa-зависимую активацию фактора X на эндотелиальных клетках, возникающую при активации тромбоцитов. Поэтому во время физиологической беременности, несмотря на длительное расположение фосфатидилсерина на поверхности трофобласта, не происходит постоянного тромбообразования. Антитела к аннексину V классов IgG и IgM вытесняют аннексин V с поверхности эндотелиоцитов и клеток трофобласта, что приводит к гиперкоагуляции и развитию тромбозов и инфарктов плаценты.

Антитела к протромбину классов IgG и IgM напрямую ингибируют факторы коагуляции, что приводит к удлинению времени фосфолипид-зависимых коагуляционных тестов. Протромбин (фактор II свертывания) — витамин К-зависимый гликопротеин синтезируется в печени и участвует в свертывании крови. Протромбин обеспечивает создание на мембране поврежденных клеток комплекса факторов Va, Xa и фосфолипидов. В результате этого образуется протромбиназный комплекс, который осуществляет расщепление протромбина до тромбина, что в дальнейшем приводит к превращению фибриногена в фибрин. Протромбин является кофактором действия VA.

Патогенез АФС складывается из следующих звеньев:

- 1) подавление активности прокоагулянтных белков (протеина С, S, антитромбина III, $\alpha\beta$ 2-ГП-1);
- 2) подавление фибринолиза: увеличение ингибитора активатора плазминогена, подавление фактор II-зависимого фибринолиза;
- 3) активация/повреждение эндотелиальной клетки: усиление прокоагулянтной активности эндотелиальной клетки, усиление экспрессии тканевого фактора и молекул адгезии, нарушение синтеза простаглицина, увеличение синтеза фактора Виллебранда, индукция апоптоза;
- 4) активация тромбоцитов: усиление синтеза тромбосана и факторов агрегации тромбоцитов, агрегация и нарушение функциональной активности тромбоцитов;
- 5) изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта, подавление продукции хорионического гонадотропина.

Наиболее частыми и опасными осложнениями при АФС являются артериальные и венозные тромбозы. В 65–70% тромбозы локализуются в венозном русле, при этом в большинстве случаев в венах нижних конечностей. Артериальные тромбозы чаще всего происходят в средней мозговой артерии, но также встречаются тромбозы почечных, коронарных, подключичных, плечевых и пальцевых артерий, а также в атипичных локализациях. АФС занимает первое место среди причин тромбозов у людей до 50 лет. Риск тромбозов достоверно увеличивается при наступлении беременности в связи с физиологическими гиперкоагуляционными изменениями в организме женщины перед предстоящей кровопотерей. Риск развития тромботических осложнений возрастает в 4–5 раз в I триместре и увеличивается до 100 раз в течение первой недели послеродового периода.

Другим распространенным осложнением является тромбоцитопения, встречающаяся у 40–50% пациентов с АФС. В большинстве случаев наблюдается умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов не менее $(50-100) \cdot 10^9/\text{л}$), не требующая специального лечения, однако в 10% выявляется снижение тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

Антифосфолипидный синдром является системным заболеванием и может проявиться одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных систем органов: центральной нервной системы, сердечнососудистой, эндокринной и др.

Критическим проявлением АФС является катастрофический антифосфолипидный синдром, характеризу-

ющийся множественными артериальными и венозными тромбозами, острой полиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС, надпочечниковой недостаточностью и др.

В акушерской практике антифосфолипидный синдром проявляется следующими состояниями:

- ◆ привычное невынашивание беременности;
- ◆ плацентарная недостаточность, СЗРП;
- ◆ Преэклампсия
- ◆ HELLP-синдром;
- ◆ антенатальная гибель плода;
- ◆ ПОНРП.

Диагностика

Клинические критерии

Сосудистые тромбозы: Один или более случаев артериального, венозного тромбоза или тромбоз мелких сосудов в любом органе или ткани. Патология беременности:

- ◆ три и более самопроизвольных выкидыша на преэмбрионической или ранней эмбрионической стадии (при исключении — анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, материнских или отцовских хромосомных нарушений);
- ◆ одна и более необъяснимая гибель морфологически нормально плода при сроке 10 и более недель;
- ◆ одни и более преждевременные роды морфологически нормальным плодом при сроке до 34 недель в результате тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности.

Лабораторные критерии

- ◆ IgG и/или IgM антитела к кардиолипину, выявляемые в плазме крови в средних или высоких титрах 2 и более раз с интервалом в 12 нед. Определение АКА должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). или
- ◆ IgG и/или IgM антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I, выявляемые в плазме крови 2 и более раз с интервалом в 12 нед. Определение антител должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). или
- ◆ Обнаружение в плазме крови в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком. ВА определяется в соответствии с рекомендациями подкомитета по ВА Международного Общества по Тромбозам и Гемостазу. Тест на волчаночный антикоагулянт лучше проводить до начала антикоагулянтной терапии.

При сборе анамнеза обращают особое внимание на наличие тромботических осложнений, невынашивания беременности, осложненного течения беременностей (плацентарная недостаточность, ПОНРП, преэклампсия), неудач ЭКО. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза (наличие тромботических осложнений в возрасте до 50 лет у близких родственников, невынашивание и акушерскую патологию по женской линии).

Лабораторные исследования

Обнаружение в крови

- ◆ антител, входящих в международные критерии АФС:
- ◆ антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I;
- ◆ антитела к кардиолипину;
- ◆ волчаночный антикоагулянт;
- ◆ других антифосфолипидных антител:
- ◆ антитела к аннексину 5;
- ◆ антитела к протромбину;
- ◆ антитела к ХГЧ;
- ◆ антитела к фосфатидилсерину;
- ◆ антитела к фосфатидилинозитолу;
- ◆ антитела к фосфатидиловой кислоте;
- ◆ коагулологические исследования:
- ◆ гиперфибриногенемия;
- ◆ укорочение коагуляционных тестов, активированное время рекальцификации, АЧТВ;
- ◆ тромбоцитопения;
- ◆ увеличение индуцированной агрегации тромбоцитов (с АДФ, адреналином);
- ◆ снижение концентрации плазминогена, тканевого активатора плазминогена, увеличение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа в крови;
- ◆ увеличение содержания маркеров дисфункции эндотелия (фактора фон Виллебранда, фибронектина и др.) в крови;
- ◆ увеличение в крови маркеров внутрисосудистой активации свертывающей системы крови: комплекса тромбин-анти тромбин, F 1+2 фрагментов протромбина, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димеров, плазмин- $\alpha 2$ -антиплазминового комплекса, изменение теста генерации тромбина.
- ◆ Скрининг на АФС отсутствует. Обследование проводится в группах риска
- ◆ отягощенный анамнез (тромбоземболические осложнения (особенно на фоне приема КОК и беременности), мигренеподобные головные боли, неврологические заболевания, тромбоцитопения, патология почек, поражения кожи);
- ◆ тромботические осложнения у близких родственников в молодом возрасте (до 50 лет);

- ◆ осложненный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка внутриутробного развития плода, неудачи ЭКО (3 и более свежих протокола с переносом эмбрионов хорошего качества);
- ◆ длительный прием гормональных или цитостатических лекарственных средств.
- ◆ Общие принципы терапии АФС в акушерстве:
- ◆ лечение рекомендовано начинать на этапе планирования беременности и продолжать в течение 6 недель послеродового периода;
- ◆ проводят индивидуально подобранную антикоагулянтную, антиагрегантную, эфферентную и иммунотерапию под контролем показателей гемостазиограммы, показателей иммунного статуса, титра антифосфолипидных антител, состояния матери и плода;
- ◆ подбор антикоагулянтной терапии производят на основе анти-Ха-активности;
- ◆ при наличии системного аутоиммунного заболевания соединительной ткани проводится терапия основного заболевания (гормональная, иммунотерапия).

Цели лечения

Цель лечения АФС заключается в уменьшении количества циркулирующих аутоантител, активности аутоиммунного процесса, в предотвращении развития тромботических осложнений и обеспечении пролонгирования беременности и рождения здорового ребенка.

Медикаментозное лечение

- ◆ При планировании беременности у пациенток, находящихся на терапии варфарином, следует заменить его на НМГ.
- ◆ При наличии высоких титров АФА, при обнаружении 2 и более видов АФА на этапе планирования беременности рекомендовано проведение эфферентных методов лечения (плазмафереза).
- ◆ При наличии тромбозов в анамнезе или привычного невынашивания на этапе планирования беременности назначаются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут, до 34 нед), и от момента наступления беременности добавляются НМГ в профилактической дозе под контролем анти-Ха-активности. Лечение НМГ продолжается в течение 6 нед после родов.
- ◆ Лечение внутривенным иммуноглобулином (иммуноглобулин человека нормальный 50 мг/мл) у пациенток с АФС проводится в 1 и 2 триместре беременности (Курсовая доза 15 г).

- ◆ При бессимптомной циркуляции АФА назначение антикоагулянтов и антиагрегантов производится в соответствии с выраженностью гиперкоагуляционных и гиперагрегационных изменений. Внутривенный иммуноглобулин назначается при клинических признаках угрозы прерывания беременности или появлении ранних признаков плацентарной недостаточности.
- ◆ При высоких титрах АФА, отсутствии эффекта от лечения НМГ и АСК (появление отслоек плодного яйца, признаков плацентарной недостаточности), лекарственной аллергии на НМГ и антиагреганты, патологии печени показано проведение эфферентных методов лечения при беременности (в 1 и 2 триместре).
- ◆ Назначение глюкокортикоидной терапии показано при вторичном АФС на фоне аутоиммунных заболеваний, при высоких титрах АФА, сочетании 2 и более видов антифосфолипидных антител. Лечение начинают во 2-й фазе предполагаемого фертильного цикла (со 2-го дня овуляции) и продолжают на протяжении всей беременности вплоть до 10–15 сут послеродового периода с последующей постепенной отменой препарата. Используют преднизолон в дозе 5 мг/сут (максимальная суточная доза составляет 10–15 мг) или метилпреднизолон в дозе 4 мг/сут.
- ◆ Для профилактики осложненного течения беременности при АФС можно назначать также следующие лекарственные средства: препараты железа, фолиевую кислоту в дозе до 1–5 мг/сут, полинасыщенные жирные кислоты, поливитамины для беременных.
- ◆ На протяжении всей беременности и 6 нед послеродового периода рекомендовано использование компрессионного трикотажа и назначение венотоников.

Родоразрешение у беременных с АФС часто осложняется антенатальной и интранатальной гипоксией плода, поэтому роды через естественные родовые пути ведут под постоянным КТГ-наблюдением, при наличии соответствующих показаний со стороны матери или плода — путем КС. Оптимальным сроком родоразрешения женщин с АФС является 38 нед беременности.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования литературных источников, показывают что циркуляция АФА, ВА и антител к кофакторам антифосфолипидных антител приводит к тромбофилическому состоянию, которое усугубляется наличием генетической тромбофилии и проявляется повышением маркёров активации системы гемостаза, что увеличивает риск тромботических

и геморрагических осложнений во время беременности, родов и послеродового периода. Наличие антифосфолипидных антител отражает генерализованную активацию иммунной системы и само по себе усиливает аутоиммун-

ный процесс, направленный против фетоплацентарной системы. А в сочетании с циркулирующей антифосфолипидных антител еще больше повышается риск развития акушерских осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева С.А., Хашаева Т.Х. Частота циркуляции антифосфолипидных антител у пациенток с синдромом потери плода и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. // Вестник медицинского стоматологического института. Москва — 2012. — № 3 (21) — С. 43–47.
2. Абусева З.А., Алиева С.А., Хашаева Т.Х., Эседова А.Э., Мамаева С.М. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы у пациенток с невынашиванием беременности и циркуляция антифосфолипидных антител//Материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя», МЗ РФ, НЦАГиП. Москва. — 2016. — С. 3–4.
3. Comarmond, C. Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies / C. Comarmond, P. Cacoub // Autoimmunity Reviews. — 2013 May. — Vol. 12, N7. — P. 752–757.
4. Triplett, D. A. Antiphospholipid antibodies / D. A. Triplett // Archives of pathology & laboratory medicine. — 2002 Nov. — Vol. 126, N11. — P. 1424–1429
5. Type 1 and type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ T cells in primary antiphospholipid syndrome / M. Karakantza [et al.] // Annals of Hematology. — 2004 Nov. — Vol. 83, N11. — P. 704–711.
6. Antiphospholipid antibodies in relation to sterility/ infertility / M. Kovac [et al.] // Hum. Immunol. — 2012 Jul. — Vol. 73, N7. — P. 726–731.
7. Акушерство [Электронный ресурс]: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — (Серия «Национальные руководства»). [Электронный ресурс] режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html>
8. Макацария, А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. Москва: Триада-Х, 2008. — 152 с
9. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клинич. протоколы / В.М. Сидельникова. Москва: МЕДпресс-информ, 2010. — 219 с.

© Алигаджиев Магомед Алигаджиевич (jnus@mail.ru), Раджабова Шарипат Шамильвна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Махачкала республика Дагестан