

УДК 618.3-06:616.151.511

ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Попова П.О., Гуляева И.Л.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: polly03va20@yandex.ru

Во время беременности повышается активность свертывающей системы крови. При этом есть патологии, которые значительно увеличивают тенденцию к тромбообразованию- тромбофилии, как врожденная, так и приобретенная. Цель исследования-изучить некоторые генетические мутации, которые приводят к возникновению врожденных тромбофилий, рассмотреть механизм возникновения приобретенной тромбофилии, вызванной антифосфолипидным синдромом и обозначить влияние обеих групп тромбофилий на исходы беременности по отдельности и при их сочетании. Был проведен обзор в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). При выборе источников использовались следующие ключевые слова: тромбофилия, антифосфолипидный синдром, мутация Лейден, мутация протромбина, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Были проанализированы медицинские статьи за последние 16 лет из таких баз данных, как «Pubmed», «E-library», «Cyberleninka». Всего в ходе анализа было указано 29 источников из 35 проанализированных. В ходе исследования были рассмотрены механизмы развития врожденной и приобретенной тромбофилий и патологии, которые они могут вызвать у беременных. В результате было получено, что тромбофилии вызывают такие осложнения беременности, как: привычное невынашивание беременности, выкидыши, задержка роста плода, плацентарная недостаточность, сочетание приобретенной и врожденной тромбофилий не ухудшает акушерский анамнез, по сравнению с пациентами только с приобретенной тромбофилией.

Ключевые слова: тромбофилия, мутация Лейден, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы, мутация протромбина, антифосфолипидный синдром

CONGENITAL AND ACQUIRED THROMBOPHILIA IN PREGNANT WOMEN

Popova P.O., Gulyaeva I.L.

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
Perm, e-mail: polly03va20@yandex.ru

During pregnancy, the activity of the blood coagulation system increases. At the same time, there are pathologies that significantly increase the tendency to thrombosis- thrombophilia, both congenital and acquired. The purpose of our work is to study some genetic mutations that lead to congenital thrombophilia, to consider the mechanism of acquired thrombophilia caused by antiphospholipid syndrome, and to identify the effect of both groups of thrombophilia on pregnancy outcomes individually and when combined. The review was conducted in accordance with the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The following keywords were used in the selection of sources: thrombophilia, antiphospholipid syndrome, Leiden mutation, prothrombin mutation, methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation. Medical articles over the past 16 years were analyzed from databases such as Pubmed, E-library, and Cyberleninka. In total, 29 sources out of 35 analyzed were identified during the analysis. The study examined the mechanisms of the development of congenital and acquired thrombophilia and the pathologies they can cause in pregnant women. As a result, it was found that thrombophilia causes pregnancy complications such as: recurrent spontaneous abortion, miscarriage, fetal growth retardation, placental insufficiency, and a combination of acquired and congenital thrombophilia does not worsen obstetric history, compared with patients with acquired thrombophilia alone.

Keywords: thrombophilia, Leiden mutation, prothrombin mutation, methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation, antiphospholipid syndrome

Введение

Тромбофилия – это склонность к тромбообразованию, обусловленная генетическими или приобретенными факторами. Отсюда выделяют две большие группы тромбофилий: врожденные и приобретенные. Тромбофилии могут влиять на исходы беременности и требуют своевременной диагностики.

Цель исследования: изучить некоторые генетические мутации, которые приводят к возникновению врожденных тромбофи-

лий, рассмотреть механизм возникновения приобретенной тромбофилии, вызванной антифосфолипидным синдромом и обозначить влияние обеих групп тромбофилий на исходы беременности по отдельности и при их сочетании.

Материалы и методы исследования

Был проведен обзор в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). При выборе источников исполь-

зовались следующие ключевые слова: тромбофилия, антифосфолипидный синдром, мутация Лейден, мутация протромбина, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы. Были проанализированы медицинские статьи за последние 16 лет из таких баз данных, как «Pubmed», «E-library», «Cyberleninka». Всего в ходе анализа было указано 29 источников из 35 проанализированных. Выбранные статьи содержат актуальную информацию, основанную на доказательной и клинической базе.

Результаты исследования и их обсуждение

Во время беременности происходит сдвиг равенства свертывающей и противосвертывающей систем в пользу первой, для того чтобы предупредить кровотечения начиная с имплантации и до самих родов. Постепенно увеличивается концентрация тканевого тромбопластина, фибриногена, проконвертина, антигемофильного глобулина А, фактора Кристмана, фактора Прауэра-Стюарта, фактора Хагемана. Большое значение в увеличении активности свертывающей системы крови имеет тканевой тромбопластин, его концентрация особенно повышается в миометрии, плаценте, что снижает риски появления отслойки плаценты [1].

Начиная с третьего месяца беременности повышается содержание фибриногена в плазме крови, который принимает участие в процессах имплантации и плацентации. При этом снижается концентрация протеина S на 55%, так как повышается концентрация комплемента C4b, который является связывающим белком. Протеин S является кофактором протеина C, он в свою очередь осуществляет инактивацию неферментных факторов свертывания, благодаря чему способствует выходу тканевого активатора плазминогена из стенки сосуда. Помимо этого, увеличивается концентрация ингибитора активатора плазминогена-1, который снижает активность тканевого активатора плазминогена. Соответственно при уменьшении концентрации протеина S и увеличению концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 замедляется переход плазминогена в плазмин и снижается активность противосвертывающей системы крови [2, 1].

Помимо физиологического повышения активности свертывающей системы крови во время беременности, возможны ее патологические изменения, вызванные тромбофилией. Выделяют две большие группы тромбофилий: врожденные и приобретенные.

Врожденные тромбофилии вызваны различными генетическими мутациями, основными из которых являются [3]: мутация Лейден G1691A, гомозиготная мутация протромбина G20210A, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Помимо этого, встречаются дефицит антипротромбина, дефицит протеина C, дефицит протеина S и другие [4].

Приобретенные тромбофилии могут возникнуть в результате приема лекарственных средств (глюкокортикоиды), повреждения стенки сосуда (катетеризация), заболеваний (болезни печени, системная красная волчанка, онкогематологические заболевания и др.). Однако основной причиной является антифосфолипидный синдром [5, 6, 4].

Наследственные тромбофилии

Мутация Лейдена наследуется по аутосомно-доминантному принципу. В результате мутации в гене фактора Лейдена в 1691 нуклеотиде происходит замена гуанина на аденин [7], в связи с чем в молекуле изменяется 506 аминокислота аргинин на глутамин (мутация Arg 506 Gln). Вариант молекулы с замещенной аминокислотой устойчив к расщеплению активированного протеина C [8].

Cernera G. и соавторы в своем исследовании оценивали частоту встречаемости дефицита протромботических генов у пациенток, в анамнезе которых были выкидыш и привычное невынашивание беременности. Авторы пришли к выводу, что мутация Лейден ассоциирована с повышенным риском развития привычного невынашивания беременности и, помимо этого, повторной неудачной имплантации при проведении вспомогательных репродуктивных технологий [9].

Мутация протромбина также наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [10], гомозиготы с мутацией G20210A встречаются редко. Происходит замена гуанина на аденин в 20210 нуклеотиде в 3'-нетранслируемой области мРНК, что снижает ее гидролиз и эта мРНК накапливается, поэтому увеличивается синтез протромбина и его концентрация в плазме крови, сама структура белка не изменяется [11].

Borsi E. и соавторы, изучая влияние наследственной тромбофилии на неблагоприятные исходы беременности, установили, что гомозиготная мутация протромбина G20210A является одним из факторов риска множественных выкидышей [12]. С другой стороны, Basha A. и соавторы в своем исследовании не выявили связи между привычным невынашиванием беременности и гетерозиготной мутацией протромбина G20210A [13].

В норме MTHFR превращает 5,10-метилтетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, который является донором метильной группы для превращения гомоцистеина в метионин. Мутация MTHFR обусловлена полиморфизмом в основном 677 нуклеотида, при котором происходит замена аминокислоты валин на аланин, при этом снижается активность фермента и соответственно повышается уровень гомоцистеина: гомозиготы имеют более высокие концентрации по сравнению с гетерозиготами [14, 15].

Huang L.L. и соавторы выяснили, что у женщин, гомозиготного типа по участку C677T гена MTHFR, повышен риск возникновения спонтанных аборт, аномалий развития плода, артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета [16]. Dogan G. O., Sahin O. в своем исследовании обнаружили, что у женщин с невынашиванием беременности более высокий уровень гомоцистеина в плазме крови по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью [17].

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС)- системное аутоиммунное заболевание, вызванное антифосфолипидными антителами и характеризующееся рецидивирующими тромбозами, а у беременных женщин, помимо этого, акушерскими патологиями, такими как: плацентарная недостаточность, задержка роста плода, антенатальная гибель плода и другие. В зависимости от проявлений АФС выделяют тромботический и акушерский АФС. Акушерский АФС является одной из основных причин привычного невынашивания беременности [18].

При акушерском АФС одной из мишеней является плацента. Маточно-плацентарная недостаточность развивается в результате нарушения поставки крови в межворсинчатое пространство при поражении спиральных артерий матки, при этом смерти плода предшествуют гипоксия плода, плацентарная дисфункция, задержка роста плода и другие. Помимо этого, АФС может влиять на имплантацию эмбриона и ранние этапы его развития [19].

Выделяют критериальные антифосфолипидные антитела [20]: антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1 ($\beta 2$ -ГП-1), антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт, они используются для диагностики данного синдрома. Основными являются антитела к $\beta 2$ -ГП-1 [18].

Существует гипотеза «двух ударов», которая предполагает, что для развития АФС необходимо два события: постоянное присутствие антифосфолипидных антител, приводящее к тромбофилическому состо-

янию, и какое-либо стрессовое для организма воздействие, например травма, инфекция и другие. Изначально считалось, что антифосфолипидные антитела могут непосредственно взаимодействовать с анионами фосфолипидов, однако позже было выявлено, что антитела взаимодействуют с фосфолипид-связывающими белками, например $\beta 2$ -гликопротеин-1, которые в свою очередь прикрепляются к анионам фосфолипидов. После связывания антител, белков и фосфолипидов мембран происходит активация эндотелиальных клеток и увеличение экспрессии ими молекул адгезии, таких как селектин-Е, повышение активности прокоагулянтных механизмов [21].

$\beta 2$ -гликопротеин-1 и антитела к нему

$\beta 2$ -гликопротеин-1 состоит из 5 доменов. Пятый домен заряжен положительно и связывается с отрицательно заряженными фосфолипидами клетки, а первый содержит эпитоп GLY40-ARG43, который распознает антитела к $\beta 2$ -ГП-1 [19].

$\beta 2$ -гликопротеин-1 может быть представлен тремя формами: первая – это циклическая/замкнутая, в которой первый и пятый домены связаны, соответственно эпитоп скрыт и реже связывается с анионами фосфолипидов. Вторая форма – открытая, J-форма, появляется после связывания с анионами фосфолипидов посредством 5 домена или в присутствии антител к $\beta 2$ -гликопротеину-1, соответственно эпитоп на 1 домене оказывается открытым и может связываться с антителами. Третья форма – промежуточная S-форма, она возникает, когда $\beta 2$ -гликопротеин-1 взаимодействует с липополисахаридами. С помощью электронной микроскопии было доказано, что $\beta 2$ -гликопротеин-1 в более 99% находится в замкнутой конформации [22].

Открытый $\beta 2$ -гликопротеин-1 обладает разным влиянием на систему гемостаза. Он ингибирует FXII-зависимую активацию фибринолиза, после связывания с тромбином защищает его от инактивации гепариновым кофактором II, ингибирует инактивацию активированного фактора V активированным белком C и другие [22].

$\beta 2$ -гликопротеин-1 экспрессируется клетками трофобласта и децидуальными клетками материнской части плаценты. Соответственно, антитела к нему, отрицательно влияют на миграцию трофобласта [23].

De Laat B. и соавторы в своем исследовании изучали связь между наличием специфических антифосфолипидных антител к домену I $\beta 2$ -ГП-1 и клиническими проявлениями АФС: тромбозы/акушерские осложнения. У пациентов, с IgG к домену I процент встречаемости тромбозов и аку-

шерских осложнений был выше среди других пациентов с АФС [24].

Волчаночный антикоагулянт

Волчаночный антикоагулянт был найден у больных системной красной волчанкой, отсюда он и получил свое название [25]. Антикоагулянтом он назван, так как *in vitro* вызывает удлинение времени свертывания [26].

Волчаночный антикоагулянт – это смесь антифосфолипидных антител. Он препятствует взаимодействию фосфолипидов с кофакторами коагуляции [20]. В 40% случаев причиной повышения волчаночного коагулянта является системная красная волчанка, а в 20% – антифосфолипидный синдром. В патогенезе также лежит принцип взаимодействия антител с отрицательно заряженными фосфолипидами мембран эндотелия и тромбоцитов посредством белка $\beta 2$ -ГП-1, участок которого является эпитопом для антител [25].

Антикардиолипидные антитела

Антикардиолипидные антитела имеют аналогичный принцип действия, как и волчаночный антикоагулянт и антитела к $\beta 2$ -ГП-1. Они воздействуют на кардиолипин с помощью $\beta 2$ -гликопротеина-1 [21].

Влияние критерияльных антител на исходы беременности

Walter I.J. и соавторы в своем метаанализе подтвердили развитие акушерских осложнений у пациенток с наличием всех трех типов антител, описанных выше. Осложнения, закономерность развития которых была выявлена: преэклампсия и задержка развития плода. Помимо этого, у пациенток с волчаночным антикоагулянтом был выявлен повышенный риск преждевременных родов [27].

Аннексин V

Существуют некритеиальные антифосфолипидные антитела, появление которых также может влиять на систему гемостаза. Аннексин V – это кальцийзависимый белок из группы аннексинов, который является антикоагулянтом. Он способен связываться с анионами фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин, тем самым образуя на поверхности мембран эндотелиальных клеток и ворсинах трофобласта защитный слой. Соответственно антитела к аннексину V нарушают эту защиту мембран и повышают риск тромбообразования. Акушерский АФС синдром обусловлен чувствительностью клеток трофобласта к антителам против аннексина V [20]. Guo X. и соавторы, изучая корреляцию между наличием антианнексиновых антител и акушерских осложнений, получили, что женщины с антителами к аннексину V имели более высокий

процент развития артериальной гипертензии, вызванной беременностью, или преждевременные роды [28].

Сочетание врожденной тромбофилии и акушерского АФС

Samacho Sáez B. и соавторы изучили влияние наследственной тромбофилии у пациенток с АФС на исходы беременности. Они пришли к выводу, что у пациенток с наследственной тромбофилией и АФС по сравнению с пациентками только с АФС не увеличивается тенденция к тромбообразованию во время беременности или в послеродовом периоде, а акушерский прогноз не ухудшается [29].

Заключение

Тромбофилии вызывают такие осложнения беременности, как: привычное невынашивание беременности, выкидыши, задержка роста плода, плацентарная недостаточность и другие. Сочетание антифосфолипидного синдрома и наследственной тромбофилии не вызывает ухудшение акушерского анамнеза по сравнению с пациентами только с антифосфолипидным синдромом.

Список литературы

1. Мурашко А.В., Драпкина Ю.С., Королева Н.С. Течение беременности и свертывающая система крови // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. Т. 3. № 4. URL: <https://archivog.com/2313-8726/article/view/35328> (дата обращения: 20.02.2025). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187.
2. Павловская Ю.М., Воробьева Н.А. Фибриноген и фактор XIII при беременности // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2015. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fibrinogen-i-faktor-xiii-pri-beremennosti/viewer> (дата обращения: 19.02.2025).
3. Spanoudaki M., Itziou A., Cheimaras A., Tsiripidis O., Risvas G., Tsitlakidou N., Balis V. Investigating the Matrix of Factor V Leiden (G1691A), Factor II Prothrombin (G2021A), MTHFR C677T and A1298G Polymorphisms in Greek Population: A Preliminary Study // Medical Sciences (Basel). 2024. Vol. 12. Is. 4. P. 61. DOI: 10.3390/medsci12040061.
4. Белоцерковцева Л.Д., Исаев Т.И., Коваленко Л.В. Наследственный тромбофилии при осложненном течении и неблагоприятных исходах беременности // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 4 (42). URL: <https://www.surgumed.ru/jour/article/view/258> (дата обращения: 19.02.2025). DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-66-73.
5. Гуляева И.Л., Веселкова М.С., Завьялова О.Р. Этиология патогенез, принципы патогенетической терапии лейкозов // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 5-3. URL: <https://science-pedagogy.ru/ru/article/view?id=2192> (дата обращения: 20.02.2025).
6. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 156(8). URL: <https://www.nogr.org/jour/article/view/748> (дата обращения: 19.02.2025). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24.
7. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза // Практическая медицина. 2011. № 6 (54). URL: <https://pmarchive.ru/geneticheskie-aspekty-gestoz/?ysclid=mazfzm81s3188595301> (дата обращения: 19.02.2025).

8. Yusuf M., Gupta A., Kumar A., Afreen S. Mechanism and pathophysiology of activated protein C-related factor V leiden in venous thrombosis // *Asian journal of transfusion science*. 2012. Vol. 6. Is. 1. P. 47-8. DOI: 10.4103/0973-6247.95053.
9. Cerner G., Liguori R., Bruzzese D., Castaldo G., De Placido G., Conforti A., Amato F., Alviggi C., Comegna M. The relevance of prothrombotic genetic variants in women who experienced pregnancy loss or embryo implantation failure: A retrospective analysis of 1922 cases // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2024. Vol. 165. Is. 1. P. 148-154. DOI: 10.1002/ijgo.15282.
10. Elkattawy S., Alyacoub R., Singh K. S., Fichadiya H., Kessler W. Prothrombin G20210A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review // *Journal of investigative medicine high impact case reports*. 2022. Vol. 10. DOI: 10.1177/23247096211058486.
11. Roman-Gonzalez A., Cardona H., Cardona-Maya W., Alvarez L., Castaneda S., Martinez J., Torres J. D., Tobon L., Bedoya G., Cadavid A. The first homozygous family for prothrombin G20210A polymorphism reported in Latin America // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009. Vol. 15. Is. 1. P. 113-116. DOI: 10.1177/1076029608325049.
12. Borsi E., Potre O., Ionita I., Samfireag M., Secosan C., Potre C. Risk Factors of Thrombophilia-Related Mutations for Early and Late Pregnancy Loss // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2024. Vol. 60. Is. 4. P. 521. DOI: 10.3390/medicina60040521.
13. Basha A., Alkhatib Y., Tashtoush T., Yousef M., Oweidi L., Alkhatib M., Al-Aqarabawi S., Jarrar Y., Awidi A. Recurrent Early Pregnancy Loss and Congenital Thrombophilia: A Prospective Study // *Journal of clinical medicine*. 2024. Vol. 13. Is. 22. P. 6871. DOI: 10.3390/jcm13226871.
14. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases // *European journal of medical genetics*. 2015. Vol. 58. Is. 1. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
15. Wang M., Zheng Q., You L., Wang H., Jia P., Liu X., Zeng C., Xu G. Quantification of multi-pathway metabolites related to folate metabolism and application in natural population with MTHFR C677T polymorphism // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2024. DOI: 10.1007/s00216-024-05688-w.
16. Huang L.L., Tong J.R., Huang Y., Wei Y.N., Chen H.F., Chen Y., Su J.Y., Deng L. Association of MTHFR gene C677T polymorphism with pregnancy outcome // *European review for medical and pharmacological sciences*. 2023. Vol. 27. Is. 1. P. 166-171. DOI: 10.26355/eurrev_202301_30868.
17. Dogan G.O., Sahin O. Exploring the association of hyperhomocysteinemia with early pregnancy losses: A retrospective case-control study in a tertiary clinic in Türkiye // *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103. Is. 32. P. e39101. DOI: 10.1097/MD.00000000000039101.
18. Якубова Д.И., Маркова Е.В., Матвеева В.А., Тоноян Л.А., Царькова М.А., Чобанян А.Г. Антифосфолипидный синдром: диагностика и лечение при беременности, плацентарная недостаточность при антифосфолипидном синдроме: обзор литературы // *Пульс*. 2024. № 26(7). URL: https://drive.google.com/file/d/1ihUeaXfmv9HMzCHORIdXlnt4ykdMBiE/view?usp=drive_link (дата обращения: 20.02.2025). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-7-14-21.
19. Gris J.-C., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani N.M. Antiphospholipid syndrome and pregnancy // *Obstetrics and Gynecology*. 2018. № 10. URL: <https://en.aig-journal.ru/articles/Antifosfolipidnyi-sindrom-i-bere-mennost.html> (дата обращения: 21.02.2025). DOI: 10.18565/aig.2018.10.5-11.
20. Оруджова Э.А., Самбунова Н.В., Аничкова Е.В., Гоциридзе К.Э., Бицадзе В.О. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021. № 15(2). URL: https://www.gynecology.su/jour/article/view/973?locale=ru_RU (дата обращения: 20.02.2025). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223.
21. Patriarcheas V., Tsamos G., Vasdeki D., Kotteas E., Kollias A., Nikas D., Kaiafa G., Dimakakos E. Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Clinical Review // *Journal of clinical medicine*. 2025. Vol. 14. Is. 3. P. 733. DOI: 10.3390/jcm14030733.
22. Arreola-Diaz R., Majluf-Cruz A., Sanchez-Torres L.E., Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective from The Blood Coagulation System // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022. Vol. 28. DOI: 10.1177/10760296221088576.
23. Пашов А.И., Алавердян А.Э., Бундуки А.В., Рачковская В.В. Антифосфолипидный синдром в акушерстве: современный взгляд на проблему // *Сибирское медицинское обозрение*. 2024. № 1(145). URL: https://smr.krasgmu.ru/journal/2378_1_pashov.pdf (дата обращения: 21.02.2025). DOI: 10.20333/25000136-2024-1-5-12.
24. de Laat B., Pengo V., Pabinger I., Musial J., Voskuyl A.E., Bultink I.E., Ruffatti A., Rozman B., Kveder T., de Moerloose P., Boehlen F., Rand J., Ulcova-Gallova Z., Mertens K., de Groot P.G. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2009. Vol. 7. Is. 11. P. 1767-1773. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03588.x.
25. Рожнецова Д.А. Волчаночный антикоагулянт при невынашивании беременности // *Международный студенческий научный вестник*. 2018. № 4-2. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18517> (дата обращения: 25.02.2025).
26. Шпилюк М.А., Белова К.В., Кречетова Л.В. Особенности определения волчаночного антикоагулянта на примере клинического случая // *Мать и дитя*. 2024. №3 (41). URL: <https://aig-journal.ru/articles/Osobennosti-opredeleniya-volchanochnogo-antikoagulyanta-na-primere-klinicheskogo-sluchaya.html?ysclid=mazgy0w09k537743620> (дата обращения: 21.02.2025).
27. Walter I.J., Klein Haneveld M.J., Lely A.T., Bloemenkamp K.W.M., Limper M., Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Autoimmunity reviews*. 2021. Vol. 20. Is. 10. P. 102901. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901.
28. Guo X., Xiang J., Zhang W., Zheng X., Dai Y., Cai Z. Association of Anti-Annexin A5 Antibody with Pregnancy Outcomes: A Cohort Study: Anti-annexin A5 antibody with pregnancy outcomes // *American journal of reproductive immunology*. 2024. Vol. 92. Is. 4. P. e13936. DOI: 10.1111/aji.13936.
29. Camacho Sáez B., Martínez-Taboada V.M., Merino A., Comins-Boo A., González-Mesones B., Del Barrio-Longarela S., Riancho-Zarrabeitia L., López-Hoyos M., Hernández J.L. Impact of Inherited Thrombophilia in Women with Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Single-Center Study and Literature Review // *Biomedicine*. 2024. Vol. 12. Is. 6. P. 1174. DOI: 10.3390/biomed12061174.