

ФРОЛОВ А.Л., КУЛАВСКИЙ В.А., КАНЕВА Ф.М., КУЛАВСКИЙ Е.В.
*Башкирский государственный медицинский университет,
ГУЗ «Республиканский перинатальный центр»,
г. Уфа*

РОЛЬ ВРОЖДЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕСОСТОЯВШЕГОСЯ АБОРТА

Проведено обследование 317 беременных женщин, которым определили частоту носительства мутаций генов системы свертываемости крови (FV, FII, MTHFR, FGB, PAI-1). Среди обследованных выделена группа (первая) пациенток из 97 женщин с физиологическим течением беременности, не имеющих в анамнезе случаев невынашивания (самопроизвольные, внебольничные или несостоявшиеся аборт). Вторая и третья группы состояли из женщин с угрозой прерывания настоящей беременности и отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) по самопроизвольному аборту (СА – группа 2, n = 100), несостоявшемуся аборту (НА – группа 3, n = 120). Сделаны выводы, что в патогенезе несостоявшегося аборта наиболее значимой из исследуемых мутаций, приводящих к наследственной тромбофилии, является мутация гена метилентетрафолатредуктазы (MTHFR). Проведенные исследования позволяют рекомендовать проведение диагностических мероприятий, направленных на выявление вышеуказанной мутации в неясных случаях невынашивания беременности. Своевременная диагностика врожденной тромбофилии и коррекция патологии гемостаза позволит снизить уровень ранних репродуктивных потерь, улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: беременность; наследственная тромбофилия; несостоявшийся аборт.

FROLOV A.L., KULAVSKY V.A., KANEVA F.M., KULAVSKY E.V.
*Bashkortostan State Medical University,
Republican Perinatal Center, Ufa*

THE ROLE OF CONGENITAL THROMBOPHILIA IN THE PATHOGENESIS OF MISSED ABORTION

We conducted a survey of 317 pregnant women who have defined the frequency of carriers of mutations in the genes of coagulation (FV, FII, MTHFR, FGB, PAI-1). Among the surveyed group (first) selected patients out of 97 women with physiological pregnancies without a history of cases of miscarriage (spontaneous, clandestine abortions or failed). The second and the third groups consisted of women with threatened termination of this pregnancy and burdened obstetric history (JAA) in spontaneous abortion (SA – Group 2, n = 100), attempted abortion (HA – Group 3, n = 120). It is concluded that in the pathogenesis of the failed abortion, the most significant of the studied mutations that lead to hereditary thrombophilia is a mutation in the gene MTHFR. The patterns allow you to recommend diagnostic procedures aimed at identifying the above-mentioned mutations in unclear cases of miscarriage. Early diagnosis of congenital thrombophilia and correction of pathology of hemostasis will reduce the level of early reproductive losses, to improve pirynatal outcomes

Key words: pregnancy; congenital thrombophilia; missed abortion.

В настоящее время, по данным литературы, врожденные дефекты гемостаза наблюдаются у 0,1-0,5 % популяции, но среди пациентов с тромбоэмболиями они составляют 1-8 %. У пациенток с неясным генезом внутриутробной гибели плода, задержки развития плода, ранним развитием преэклампсии, привычном

невынашивании беременности в анамнезе очень частой причиной этих осложнений является развитие тромбофилии. При исключении наиболее частой причины тромбофилии – антифосфолипидном синдроме – необходимо обследование на генетически обусловленную тромбофилию.

Необходимость в обследовании пациенток на наследственные дефекты гемостаза в акушерской практике возникает при следующих обстоятельствах: семейный анамнез – тромбоэмболии в возрасте до 40 лет у родственников; неясные причины венозных и/или артериальных тромбозов в возрасте до 40 лет; рецидивирующие тромбозы у пациенток и ближайших родственников; тром-

Корреспонденцию адресовать:

ФРОЛОВ Алексей Леонидович,
450017, г. Уфа, ул. Чернышевского, 41,
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3472) 73-06-23; +7-917-426-19-41. E-mail:
frolrpc@yandex.ru; rpcufa@yandex.ru

боэмболические осложнения при беременности, после родов, при использовании гормональных контрацептивов; повторные потери беременности, мертворождения, задержка внутриутробного развития, отслойка плаценты; раннее начало пре-eklampsии, HELLP-синдром [1-5].

В настоящее время известны и хорошо изучены 7 основных генетически обусловленных форм тромбофилий: дефицит антитромбина-III; дефицит протеина С, дефицит протеина S; резистентность к активированному протеину С или мутация V фактора (Leiden's мутация); мутация гена протромбина G20210A; гипергомоцистеинемия; полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-I). Антитромбин-III (АТ-III) является основным физиологическим ингибитором коагуляционных факторов, способен блокировать протромбиназу как по внешнему, так и по внутреннему механизму, включая фактор XIIa, XIa, VIIIa, IXa, Xa, тромбин, калликреин. АТ-III синтезируется в печени и эндотелии микроциркуляторного русла, является кофактором гепарина. Гепарин повышает степень ингибции антитромбином-III факторов свертывания в несколько раз. Ингибция тромбина АТ-III потенцируется также тромбомодулином (ТМ). Наследственный дефицит АТ-III может быть в виде классического снижения синтеза АТ-III как следствие мутации гена и в виде снижения функциональной активности АТ-III при его нормальной продукции. Клинические проявления наследственного дефицита АТ-III могут быть в виде тромбозов глубоких вен ног, илеофemorальном тромбозе (артериальные тромбозы не характерны для этой патологии), привычной потери беременности, мертворождений, тромбофилии — частые осложнения после приема оральных контрацептивов.

Для диагностики дефицита АТ-III используется определение уровня АТ-III в плазме. В норме уровень его составляет 85-110 %. При беременности уровень АТ-III несколько снижается и составляет 75-100 %. Высокий уровень АТ-III клинического значения не имеет. Лимит нижнего уровня очень варьирует, поэтому необходимо учитывать не только его уровень, но и клиническую картину. Однако при снижении уровня АТ-III ниже 30 % пациенты погибают от тромбозов [6].

Вопросы профилактики тромбофилических осложнений у пациенток с дефицитом АТ-III при

отсутствии клинических симптомов обсуждаются, но единого мнения пока нет. Однако если пациентке предстоит хирургическое лечение, иммобилизация на длительный срок, необходимо проводить профилактику тромбозов.

Помимо наследственных дефектов АТ-III, может быть приобретенный дефицит, который необходимо учитывать при лечении таких состояний, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), глубокий распространенный тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, пре- и eklampsия, злокачественные новообразования, потеря АТ-III при нефротическом синдроме (лечение глюкокортикоидами увеличивает уровень АТ-III), заболевание печени (снижение АТ-III, но тромбозы не характерны).

Протеин С (РС) — естественный антикоагулянт, витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируется в печени в неактивной форме совместно с протеином S(PS) и тромбомодулином (ТМ), является важным регулятором коагуляционного каскада, функционирующего по принципу отрицательной обратной связи. Активированный протеин С — сериновая протеаза, является важным регулятором активности тромбина на поверхности эндотелия. Более 50 % наследственных форм тромбофилии в возрасте до 45 лет связаны с различными дефектами в этой системе. В норме в плазме взрослого человека уровень протеина составляет 65-145 %, при беременности его уровень несколько повышается до 70-150 %, еще больше повышается в послеродовом периоде. Врожденный дефицит протеина С обусловлен мутацией гена протеина С, встречается чаще, чем дефицит АТ-III. Среди больных тромбозами и тромбоземболиями эта патология составляет 10 %. Наследственный дефицит протеина С может быть двух типов: снижение количества или активности при его нормальном уровне.

Дефицит протеина С проявляется привычными потерями беременности, мертворождениями, плодовыми потерями до 27-28 %; венозными тромбозами, тромбоземболиями в молодом возрасте (20-30 лет) любых локализаций, некрозами кожи, подкожной клетчатки (особенно при лечении прямыми коагулянтами). Прием оральных контрацептивов повышает риск тромбозов.

Помимо врожденного дефицита протеина С, может быть и приобретенный дефицит, который

Сведения об авторах:

ФРОЛОВ Алексей Леонидович, канд. мед. наук, зам. главного врача, ГБУЗ «РПЦ», г. Уфа, Россия.

E-mail: frolopc@yandex.ru

КУЛАВСКИЙ Василий Агеевич, доктор мед. наук, профессор, академик РАЕН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, г. Уфа, Россия.

КАНЕВА Фарида Мирсалиховна, зав. клинико-диагностической лабораторией, Туймазинская ЦРБ, Республика Башкортостан, Россия.

КУЛАВСКИЙ Евгений Васильевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, г. Уфа, Россия.



связан с такими состояниями, как глубокие венозные тромбозы, легочная эмболия, дистресс-синдром, злокачественное заболевание, тяжелые инфекционные заболевания, гемолитико-уремический синдром, дефицит витамина К (при применении варфарина). Клинические проявления приобретенного дефицита протеина С те же, что и при врожденном дефиците.

Дефицит протеина S наследуется аутосомно-доминантным типом. Носители мутации гена чаще являются гетерозиготами, гомозиготы очень редки. В настоящее время известны до 70 мутаций гена протеина S. Имеются два варианта дефицита: снижение уровня свободного протеина S, уровень связанного с C4 в пределах нормы, снижен уровень свободного и связанного протеина S.

Клинические проявления дефицита протеина S схожи с таковыми при дефиците протеина C — тромбозы и тромбоэмболии в молодом возрасте. В большинстве случаев тромбозы спонтанные, но нередко могут быть спровоцированы беременностью, хирургическими вмешательствами, иммобилизацией, тяжелой инфекцией. Тромбозы, как правило, венозные. Артериальные тромбозы встречаются чрезвычайно редко. Частота потери беременности составляет до 16 %, чаще наблюдаются мертворождения, чем ранние потери.

Помимо наследственного дефицита протеина S, может быть приобретенный дефицит, который наблюдается при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, при обширных глубоких тромбозах и тромбоэмболиях, при заболеваниях печени, при беременности.

Гипергомоцистемия является мультифакторным процессом с вовлечением генетических и негенетических механизмов; она может быть наследственной и приобретенной. Наследственные факторы можно разделить на дефицит ферментов и дефицит транспорта. Причиной приобретенной гипергомоцистемией могут быть нарушение питания (дефицит B6, B12, фолиевой кислоты), метаболические нарушения (гипотиреоз, болезни почек, кишечника, диабет), нарушение синтеза гомоцистеина под действием лекарственных средств (теофиллин, закись азота, метотрексат, никотиновая кислота и др.).

Помимо форм наследственной тромбофилии, которые встречаются относительно часто в популяции и у пациенток с акушерскими тромбо-

эмболическими осложнениями, определяется еще целый ряд редко встречающихся генетически обусловленных тромбофилий: дисфибриногемия, дефицит XII фактора, дефицит II кофактора гепарина, увеличение VIII фактора, гипо-дисплазминогемия. Наиболее частые и тяжелые осложнения течения беременности, родов и послеродового периода связаны или обусловлены изменениями в системе гемостаза: привычные потери беременности, тяжелые формы преэклампсии, отслойка плаценты, задержка внутриутробного развития плода, тромбоэмболии, развитие хронической формы ДВС.

Исследование гемостаза должно стать неотъемлемой частью контроля за течением беременности. Это позволит избежать как тромбофилических, так и геморрагических осложнений при беременности, в родах и в послеродовом периоде, и таким образом уменьшить перинатальную и материнскую смертность и заболеваемость. На основании оценки системы гемостаза в 1 триместре можно прогнозировать развитие преэклампсии, плацентарной недостаточности. Вне беременности очень важно исследование гемостаза перед назначением гормональной контрацепции, гормональной заместительной терапии. Особенно важны эти исследования у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

Цель исследования — определить частоту носительства мутаций генами системы свертываемости крови (FV, FII, MTHFR, FGB, PAI-1) у женщин, имевших такое осложненное течение предыдущих беременностей, как несостоявшийся аборт.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В лаборатории молекулярной генетики проведено обследование 317 беременных женщин. Анализу подвергалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Полученный материал исследовали методом ПЦР с использованием диагностических наборов НПФ «Литех» в виде комплекта реагентов «SNP-экспресс» для выявления полиморфизмов в геноме человека.

Первую группу пациенток составили 97 женщин с физиологическим течением беремен-

Information about authors:

FROLOV Alexey Leonidovich, candidate of medical sciences, the assistant to head doctor, Republican Perinatal Center, Ufa, Russia. E-mail: frolrpc@yandex.ru

KULAVSKY Vasily Ageevich, doctor of medical sciences, professor, the head of chair of obstetrics and gynecology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

KANEVA Farida Mirsalihovna, head of the clinical diagnostic laboratory, the Hospital of Tuymazy, Republic Bashkortostan, Russia.

KULAVSKY Evgeny Vasilevich, candidate of medical sciences, docent, the chair of obstetrics and gynecology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

ности, не имеющих в анамнезе случаев невынашивания (самопроизвольные, внебольничные или несостоявшиеся аборт). Вторая и третья группы состояли из женщин с угрозой прерывания настоящей беременности и отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) по самопроизвольному аборту (СА — группа 2, $n = 100$), несостоявшемуся аборту (НА — группа 3, $n = 120$). Группы были идентичны по возрастному составу ($p < 0,05$), средний возраст в группах исследования составил $27,7 \pm 0,8$ лет и $27,3 \pm 0,7$ лет, а в группе сравнения — $29,1 \pm 0,8$ лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После обработки полученных данных были получены следующие результаты. Анализ частоты встречаемости генотипов гена коагуляционного фактора V (FV) значимых различий по группам не выявил. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Резистентность к активированному протеину C (APC) или мутация V фактора (Leiden's мутация) является наиболее частой генетической причиной тромбофилии у европейского населения. Лейденская мутация V фактора — это пожизненный риск тромбозов, но в более старшем возрасте, чем при дефиците АТ-III и протеинов С и S. Риск тромбозов при APC-резистентности (мутация V фактора) чрезвычайно велик. Среди больных с этим осложнением лейденская мутация составляет 25-40 % [7, 8]. При этой мутации риск тромбозов почти в 8 раз выше, чем без мутации, а при гомозиготном

носителем — почти в 90 раз. Тромбозы чаще встречаются в ответ на провокации, и одним из таких моментов является беременность, при наличии мутации в 2-6 раз увеличен риск развития тяжелой преэклампсии [9, 10].

При анализе частоты встречаемости генотипов гена протромбина (FII), достоверных различий по группам не выявлено. Результаты исследования мутаций этого гена представлены в таблице 2.

Мутация гена протромбина G20210A среди наследственных тромбофилий составляет 10-15 %, но встречается примерно 1-9 % мутаций без явлений тромбофилии. Протромбин, или II фактор под действием X, Ха факторов переходит в активную форму Па, которая активирует образование фибрина из фибриногена. Подобно лейденской мутации V фактора, при мутации протромбина имеется нормальная прокоагулянтная функция, но снижено ингибирование, поэтому выявляется высокий уровень протромбина. Среди пациентов с глубокими тромбозами мутацию протромбина находят в 6-7 % случаев, подобно другим наследственным тромбофилиям, для этой мутации характерны венозные тромбозы различной локализации, риск которых увеличивается при беременности в сотни раз.

При сравнении частоты встречаемости генотипов гена метилентетрафолатредуктазы (MTHFR) отмечена достоверно более частая выявляемость значимых мутаций в группах исследования, различия ($p < 0,05$). Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3
Частота встречаемости генотипов полиморфизмов 677 С→Т гена метилентетрафолатредуктазы (MTHFR)

Группа	Генотипы			Всего
	СС	СТ	ТТ	
Физиологическое течение беременности	62 (63,9 %)	32 (40,0 %)	3 (3,1 %)	97(100 %)
С самопроизвольными выкидышами	54 (54 %)	38 (38 %)	8 (8 %)	100 (100 %)
С несостоявшимся аборт	57 (47,5 %)	54 (45 %)	9 (7,5 %)	120 (100 %)

Таблица 1
Частота встречаемости генотипов мутаций 1691 G→A гена коагуляционного фактора V (F V)

Группа	Генотипы		Всего
	N	Nm	
Физиологическое течение беременности	94 (96,9 %)	3 (3,1 %)	97(100 %)
С самопроизвольными выкидышами	99 (99 %)	1 (1 %)	100 (100 %)
С несостоявшимся аборт	117 (97,5 %)	3 (2,5 %)	120 (100 %)

Таблица 2
Частота встречаемости генотипов мутаций 20210 G→A гена протромбина (FII)

Группа	Генотипы		Всего
	N	Nm	
Физиологическое течение беременности	95 (97,9 %)	2 (2,1 %)	97 (100 %)
С самопроизвольными выкидышами	99 (99 %)	1 (1 %)	100 (100 %)
С несостоявшимся аборт	116 (96,7 %)	4 (3,3 %)	120 (100 %)



Гомоцистеин образуется из метионина путем трансметиленовых реакций; в метаболическом пути превращения гомоцистеина ключевыми ферментами являются фермент цистотионин-*b*-синтеза (CBS) и метилентетрогидрофолатредуктаза (MTHFR) в присутствии кофакторов — витаминов B6, B12 и, как субстрата, фолиевой кислоты. В результате мутации этих энзимов снижается их активность и нарушается метаболический путь превращения гомоцистеина в метионин, что приводит к истощению запасов метионина и повышенному содержанию гомоцистеина. Гомоцистеин активирует фактор V и тканевой фактор свертывания крови. Он влияет на метаболические процессы, ослабляющие связь между коллагеном и эластином, приводящие к возникновению аномалий в соединительной ткани. Фолаты необходимы для синтеза нуклеиновых кислот. При дефиците фолатов во время беременности повышается риск различных дефектов плода (*spina bifida*, синдром Дауна, «волчьей пасти»), а также осложненное течение беременности: привычных потерь беременности, преэклампсии, задержки развития плода [11, 12].

Нормальное содержание гомоцистеина в плазме — 5-16 мкмоль/л. Повышение уровня гомоцистеина до 100 мкмоль/л сопровождается гомоцистеинурией. Гипергомоцистеинемия связана с пороками развития нервной системы эмбриона, привычными ранними потерями беременности, ранним началом преэклампсии, отслойкой плаценты, задержкой внутриутробного развития плода. Полагают, что гипергомоцистеинемия может вести к поражению эндотелия за счет нарушения окислительно-восстановительных реакций, повышения уровня свободных радикалов и снижения уровня оксида азота, за счет влияния на активацию коагуляционных факторов (тканевого и XII фактора) и/или ингибиторов. Лечебные мероприятия сводятся к достаточному снабжению фолиевой кислотой, витаминами B6 и B12.

При изучении частоты встречаемости генотипов гена фибриногена (FGB) также не выявлено достоверных различий среди сравниваемых групп. Результаты исследования мутации этого гена представлены в таблице 4.

При повреждении кровеносных сосудов фибриноген переходит в фибрин — основной компонент кровяных сгустков (тромбов). Мутация -455A бета фибриногена (FGB) сопровождается повышенной производительностью (экспрессией) гена, что приводит к повышенному уровню фибриногена в крови и увеличивает вероятность образования тромбов.

При анализе частоты встречаемости генотипов гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) отмечена высокая частота мутаций, но достоверных различий по группам не обнаружено. Результаты представлены в таблице 5.

При полиморфизме генов ингибитора активаторов плазминогена снижается активность тромболитической системы. Ингибитор активатора плазминогена (PAI-I) является одним из основных компонентов свертывающей системы крови, образуется в эндотелиальных клетках, гепатоцитах. А в неактивной форме может выделяться из тромбоцитов. Полиморфизм 6754G/5G (гетерозиготы) и 4G/4G (гомозиготы) затрагивает промоторную область гена и сопровождается повышенной экспрессией гена и повышением уровня PAI-I в крови [13-15].

Риск тромбообразования при беременности возрастает в 1,7 раза, как у гетерозигот, так и у монозигот. Дополнительными факторами риска тромбообразований являются ожирение, гипертриглицеринемия, резистентность к инсулину, дефицит протеина S.

При полиморфизме генов PAI-I привычное прерывание беременности часто происходит на ранних сроках беременности и нередко сопровождается образованием ретрохориальной гематомы [9].

Таблица 4
Частота встречаемости генотипов мутаций 455 G→A гена фибриногена (FGB)

Группа	Генотипы			Всего
	GG	AG	AA	
Физиологическое течение беременности	67 (69,1 %)	27 (27,8 %)	3 (3,1 %)	97 (100 %)
С самопроизвольными выкидышами	62 (62 %)	34 (34 %)	4 (4 %)	100 (100 %)
С несостоявшимся абортom	74 (61,7 %)	41 (34,1 %)	5 (4,2 %)	120 (100 %)

Таблица 5
Частота встречаемости генотипов полиморфизма 675 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)

Группа	Генотипы			Всего
	5G/5G	4G/5G	4G/4G	
Физиологическое течение беременности	18 (18,6 %)	47 (48,4 %)	32 (33 %)	97 (100 %)
С самопроизвольными выкидышами	13 (13 %)	50 (50 %)	37 (37 %)	100 (100 %)
С несостоявшимся абортom	22 (18,3 %)	56 (46,7 %)	42 (35 %)	120 (100 %)

Результаты сравнения различных групп по наличию носительства значимых мутаций в изучаемых генах системы свертываемости крови представлены в таблице 6.

ВЫВОДЫ:

Таким образом, в патогенезе несостоявшегося аборта наиболее значимой из исследуемых нами мутаций, приводящих к наследственной тромбофилии, является мутация гена метилентетрафолатредуктазы (MTHFR). Данная мутация может

привести к самопроизвольному прерыванию беременности.

Выявленные закономерности позволяют рекомендовать проведение диагностических мероприятий, направленных на выявление вышеуказанной мутации в неясных случаях невынашивания беременности. Своевременная диагностика врожденной тромбофилии и коррекция патологии гемостаза позволит снизить уровень ранних репродуктивных потерь и улучшить перинатальные исходы.

Таблица 6

Статистически достоверное различие групп по наличию значимых мутаций в генах ($p < 0,05$)

Группы сравнения	MTHFR	FII	F V	PAI-1	FGB
Физиологическое течение беременности и с самопроизвольными выкидышами	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Физиологическое течение беременности и с несостоявшимся аборт	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
С самопроизвольными выкидышами и с несостоявшимся аборт	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

ЛИТЕРАТУРА:

1. Айламазян, Э.К. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии /Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. //Акуш. и гинек. – 2007. – № 5. – С. 38-42.
2. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности /Баркаган З.С. [и др.] //Сиб. мед. журн. – 2004. – № 5. – С. 62-68.
3. Макацария, А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике /Макацария А.Д., Бицадзе В.О. – М., 2003. – 204 с.
4. Сидельникова, В.М. Гемостаз и беременность /Сидельникова В.М., Кирющенко П.А. – М., 2004. – 208 с.
5. Кулавский, В.А. Особенности течения беременности у женщин, имевших в анамнезе неразвивающиеся беременности и гибель плода при различных сроках гестации /Кулавский В.А., Сыртланов И.Р., Фролов А.Л. //Журн. акуш. и жен. бол. – 2007. – Т. LVI, Вып.3, СПб. – С. 109-114.
6. Момот, А.П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики /Момот А.П. – СПб., 2006. – 208 с.
7. Aula, J. Addendum to: The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype. A meta-analysis /Aula J., Duckling T., Infante-Rivard C. //Thromb. Haemost. – 2004. – V. 92, N 2. – P. 434.
8. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy /Murphy R.P. [et al.] //Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. – 2000. – V. 20, N 1. – P. 266-270.
9. Thrombophilia and pregnancy complications /Brenner B. [et al.] //Thromb. Haemost. – 2004. – V. 92, N 4. – P. 678-681.
10. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis /Rey E. [et al.] //Lancet. – 2003. – V. 361, N 9361. – P. 901-908.
11. Brenner, B. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome /Brenner B., Ktipfermenc M.J. //Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaec. – 2003. – V. 17, N 3. – P. 427-439.
12. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis /Kovalevsky G. [et al.] //Arch. Intern. Med. – 2004. – V. 164, N 5. – P. 558-563.
13. Inherited thrombophilia in women with recurrent miscarriages and pregnancy loss in anamnesis-own experience /Agnieszka S.M. [et al.] //Ginek. Pol. – 2008. – V. 79, N 9. – P. 630-634.
14. Kujovkh, J.L. Thrombophilia and pregnancy complications /Kujovkh J.L. //Am. J. Obstet. Gynec. – 2004. – V. 191, N 2. – P. 412-424.
15. Kutteh, W.H. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss /Kutteh W.H., Triplet D.A. //Semin. Reprod. Med. – 2006. – V. 24, N 1. – P. 54-66.