

Прогнозування невиношування вагітності при поєднанні генетично детермінованої тромбофілії й антифосфоліпідного синдрому

І.Б. Венцківська, О.М. Прощенко, О.С. Загородня
 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

У роботі продемонстровано результати клініко-генетичної характеристики жінок з невиношуванням вагітності і різним числом мимовільних викиднів. Наведено дані щодо структури генетично детермінованої тромбофілії в поєднанні з антифосфоліпідним синдромом. Визначений ризик подальших репродуктивних втрат у жінок з поліморфізмом генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G і антифосфоліпідним синдромом.

Ключові слова: тромбофілія, невиношування вагітності, антифосфоліпідний синдром, поліморфізм генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G.

Питання невиношування вагітності (НВ) відіграють головну роль серед проблем сучасного акушерства. Майже кожна десята бажана вагітність переривається спонтанно. Максимальне число мимовільних абортів (81,1%) спостерігається у І триместрі. Етіологія до 20% повторних викиднів залишається невідомою після виключення всіх можливих причин. Дослідження останніх років демонструють, що спадкові та набуті тромбофілії матері призводять до розвитку патогенетичних механізмів цього стану [1, 2]. Тромбофілія – захворювання системи крові, що проявляється порушенням гемостазу та схильністю до тромбоемболії, яке обумовлене розладами регуляторних механізмів різних компонентів системи гемостазу; різних дефектів одного й того самого компонента і може варіювати за ступенем вираженості залежно від гетеро- чи гомозиготної форми мутації; поєднуватися з іншими генетичними чи набутими дефектами та/чи факторами ризику. НВ розглядають при цьому як мультифакторіальне захворювання – результат адитивної дії багатьох генів і зовнішніх чинників. За даними низки авторів, питома вага основних спадкових тромбофілій у структурі причин НВ складає 30–55% і є істотним несприятливим фактором для якості життя жінки, репродуктивних втрат, а також тромботичних ускладнень [3]. У структурі генетично детермінованих форм тромбофілії превалюють такі: поліморфізм генів ферментів фолатного циклу (5,10-метилентетрагідрофолатредуктази MTHFR C677T); системи згортання крові (мутація генів протромбіну FII G20210A, фактора V FV (Leiden) G1691A); системи фібринолізу (поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену 1 PAI-1 675 5G/4G).

MTHFR – це фермент фолатного циклу, що відновлює 5,10-метилентетрагідрофолат до 5-метилтетрагідрофолату. Останній є донором метильних груп і основним джерелом тетрагідрофолату, похідні якого у свою чергу є специфічними коферментами в синтезі метіоніну з гомоцистеїну. Носійство алеля 677T призводить до термолабільності фермента і зниження його активності приблизно до 35% від середнього значення. У результаті підвищується рівень гомоцистеїну. Патогенетичні механізми розвитку ускладнень при гіпергомоцистеїнемії такі: пошкодження та активація ендотелію судин; мікротромбоемболії і розлади циркуляції, що призводять до порушення інвазії трофобласта, плацентарної та фетоплацентарної кровоотоки [4]. Нині гіпергомоцистеїнемію розглядають як один з етіологічних чинників антифосфоліпідного синдрому (АФС).

Інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1) є ключовою ланкою фібринолітичної системи. Поліморфізмом гена PAI-1 675 5G/4G (у більшості випадків гомозиготні форми) спричинює підвищення концентрації PAI-1 в крові і пригнічення фібринолізу, що, як відомо, порушує імплантацію бластоцисти і формування системи мати–плацента–плід, що, з одного боку, є причиною безпліддя і ранніх преембріонічних і ембріонічних втрат, а з іншого – призводить до плацентарних аномалій і складає патогенетичний механізм акушерських ускладнень – мимовільних викиднів (в ранні та пізні терміни), антенатальної загибелі плода [3, 6].

Однією з мутацій, асоційованих з тромбофіліями, що найчастіше зустрічається в європейській популяції, є мутація FV Leiden. Цей поліморфізм виражається заміною нуклеотиду в положенні 1691 за аденіну на тимін, що у свою чергу супроводжується заміною залишку аргініну на гліцин в поліпептидному ланцюгу фактора V в положенні 506. Наслідком мутації FV Leiden стає порушення функціонування протеїну С як найважливішого представника природного антикоагулянтного механізму. Наявність цієї мутації підвищує ризик розвитку цілої низки ускладнень вагітності: невиношування вагітності (ризик підвищується в 3 рази), затримки росту плода, гестозу, фетоплацентарної недостатності. Протромбін (коагуляційний фактор II або F2) синтезується у печінці за участі вітаміну К і є одним з головних компонентів системи згортання крові. Мутація гена протромбіну G20210A характеризується заміною нуклеотиду гуаніну на нуклеотид аденін у позиції 20210. У ході ферментативного розщеплення протромбіну утворюється тромбін. При поліморфізмі гена рівень протромбіну в плазмі крові може бути підвищеним на 30% за рахунок більш стабільної мутантної матричної РНК, що провокує появу надмірної кількості фібринових згустків та підвищує ризик розвитку венозних тромбозів і призводить до втрат плода переважно у І триместрі. За даними літератури, гетерозиготне носійство мутації F2 G20210A асоціюється з порушеннями плацентарної та зростанням ризику НВ до 12 разів та є фактором ризику викиднів на ранніх термінах вагітності [5].

Наявність генетичної схильності до тромбофілії корелює з розвитком АФС, за даними N. Mtiroci та співавторів (2005), в 69,6% випадків. АФС відноситься до групи набутих автоімунних або гіпокоагуляційних тромбофілій. В основі АФС лежить розвиток автоімунної реакції до фосфоліпідних детермінантів, присутніх на мембранах більшості клітин (тромбоцитів, ендотеліоцитів, клітин нервової тканини) та циркуляції антитіл до них – антифосфоліпідних антитіл (АФА). АФА можуть порушувати

Частота різноманітності поліморфізму генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G

Гени	Контрольна група, n=37		Основна група, n=84			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Із них поєднання з АФС	
					Абс. число	%
MTHFR C677T C/C	30	81,1	28	33,3*	-	-
MTHFR C677T C/T	5	13,5	43	51,2*	10	23,3
MTHFR C677T T/T	2	5,4	13	15,*	5	38,5
PAI-1 -675 5G/4G 5G/5G	28	75,7	46	54,8*	-	-
PAI-1 -675 5G/4G 5G/4G	7	18,9	21	25,0*	4	19,0
PAI-1 -675 5G/4G 4G/4G	2	5,4	17	20,2*	7	41,2
FV G1691A G/G	36	97,3	68	81,0*	-	-
FV G1691A G/A	1	2,7	12	14,3*	4	33,3
FV G1691A A/A	-	-	4	4,8*	3	75,0
F II G20210A G/G	36	97,3	77	91,7*	-	-
F II G20210A G/A	1	2,7	7	8,3*	2	28,6
F II G20210A A/A	-	-	-	-	-	-

Примітки: *Достовірні відмінності в порівнянні з контролем $p < 0,05$.

імплантацію бластоцисти, інвазію трофобласта у децидуальну оболонку, роблячи її неглибокою, порушуючи плацентацию. Одним з наслідків зниження глибини інвазії трофобласта є ранні преємбріонічні втрати, які в пацієнток з неплідністю часто маскуються нерегулярним менструальним циклом. Недостатній синтез прогестерону при АФС є результатом пригнічення продукції хоріонічного гонадотропіну АФА. АФС переважно розвивається на певному генетичному фоні, наприклад, за наявності спадкових тромбофілічних чинників, особливо при комбінації кількох. На тлі поєднання АФС і генетичної тромбофілії вагітність має ускладнений перебіг, тобто АФС має синергічний ефект з генетично зумовленими тромбофіліями відносно розвитку акушерської патології, при цьому спостерігаються [8, 9]: дефекти імплантації (зумовлені плодовим яйцем і/або материнським організмом), які в I триместрі призводять до ранніх викиднів, невдач екстракорпорального запліднення, вагітності, яка не розвивається; дефекти інвазії трофобласта і плацентации, які в II триместрі призводять до пізніх викиднів, вагітності, яка не розвивається, симетричної затримки внутрішньоутробного розвитку плода, гестозу; тромбоз матково-плацентарних судин і зниження перфузії плаценти, при цьому у III триместрі можуть спостерігатися симетрична затримка внутрішньоутробного розвитку плода.

Таким чином, відкриття АФС і низки досить поширених генетичних форм тромбофілії сприяло появі нових поглядів на причини і патогенез репродуктивних втрат. У наш час фахівці розглядають тромбофілію як інтегральний етіопатогенетичний чинник широкого спектра ускладнень в акушерсько-гінекологічній практиці. Тромботичні тенденції порушують процес імплантації, інвазії трофобласта і подальше функціонування плаценти, що дозволяє розглядати тромбофілію як причину НВ.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування вагітності шляхом вивчення і прогнозування впливу генетично детермінованих тромбофілій у поєднанні з АФС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця на базі гінекологічного відділення Перинатального центру м. Києва. Нами було обстежено 280 жінок, з них 256 з НВ, з числа яких у 84 (32,8%) було виявлено наявність спадкової мутації: вони склали основну

групу обстежених жінок. Залежності від форм НВ пацієнтки основної групи були розділені на: I група – 39 пацієнток із 1 викиднем, II група – 45 пацієнток з 2 і більше викиднями в анамнезі. Контрольну групу склали 37 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Усі жінки проходили комплексне обстеження, що включало: клінічні методи дослідження, лабораторні: молекулярно-генетичне тестування мутації генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G, визначення АФА (антикардіоліпінові і антитіла до вовчакового антикоагулянта), антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), прогестерону. Кількісне визначення антитіл класу IgG та IgM до β_2 -глікопротеїну – 1 і кардіоліпіну здійснювали методом непрямого твердофазного аналізу (ELISA). Дослідження поліморфізму генів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Для проведення молекулярно-генетичного тестування геному ДНК із лейкоцитів зразків периферійної крові виділяли за стандартною методикою. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК in vitro. Ідентифікацію алейних варіантів проводили за наявності сайту впізнавання для відповідної рестрикувальної ендонуклеази за допомогою електрофорезу в агарозному гелі.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням статистичних пакетів IBM SPSSStatistics (ver. 21) та статистичного середовища R (ver. 3.1). При порівнянні частот генотипів використовували стандартний критерій χ^2 на рівні статистичної значущості $p < 0,05$ та застосовували точний критерій Фішера. Величину ефекту визначали за величиною співвідношення шансів (OR, 95% довірчий інтервал). Найкращу генетичну модель вибирали за інформаційним критерієм Айккайке. При найменшому значенні цього інформаційного критерію генетична модель вважалася найкращою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні молекулярно-генетичного тестування встановлено, що серед жінок з НВ найбільш часто зустрічалася мутація MTHFR C677T – 32 осіб (38,1%) і комбінації мутацій у 28 (33,3%). Поліморфізм гена PAI-1 675 5G/4G виявлений у 16 (19,0%), FV (Leiden) G1681A – у 7 (8,3%), FII G20210A – у 1 (1,2%) жінки. Нами був проведений порівняльний аналіз частот алейів і генотипів між пацієнтками з різним

Відомості про поєднання спадкових дефектів гемостазу із АФС

Вид тромбофілії	I група, n = 39				II група, n=45			
	Абс. число	%	Поєднання із АФС		Абс. число	%	Поєднання із АФС	
			Абс. число	%			Абс. число	%
Мутація гена MTHFR C677T	14	35,9	6	42,9	18	40,0	5	27,8
Мутація гена PAI-1 675 5G/4G	7	17,9	2	28,6	9	20,0	4	44,4
Мутація гена FV (Leiden) G1691A	3	7,7	1	33,3	4	8,9	1	25,0
Мутація гена F II G20210A	-	-	-	-	1	2,2	1	100,0
Поєднані мутації	15	38,5	3	20,0	13	28,9	5	38,5

формами НВ і контрольною групою, який виявив наступні статистично значущі відмінності (табл. 1). У жінок основної групи гетерозиготний генотип MTHFR C677T (51,2%) зустрічався частіше порівняно з контрольною групою (13,5%), а частка гомозиготних носіїв мутації гена MTHFR C677T була втричі більшою за показник контрольної групи (5,4%). Слід зазначити, що серед жінок I групи генотип MTHFR C677T T/T (17,9%) зустрічався частіше порівняно з II групою (13,3%). Частка поліморфного алеля T з найбільш високою частотою діагностувалася в групі II (38,9%), що майже вчетверо більше порівняно з контрольною групою (12,2%, $p < 0,05$). Виявлено зниження частки нормального генотипу 5G/5G гена PAI-1 675 5G/4G у жінок як з 1, так із 2 і більше викиднями в анамнезі (54,8%), порівняно з контрольною групою (75,7%, $p < 0,05$), а частка гетеро- та гомозиготних носіїв генотипів відповідно була більшою (25,0% і 20,2%, проти 18,9% і 5,4%). У групі жінок з НВ виявлено вищу частоту гетеро- і гомозиготної мутації FV (Leiden) G1691A (12,8%, 2,6%) у порівнянні з даними контрольної групи (2,7%, 0%). Середня частота гетеро- і гомозиготних носіїв мутації FV (Leiden) G1691A серед жінок із ЗНВ становить 15,6% і 6,7% відповідно, що дещо більше порівняно з I групою і майже в'ятеро перевищує аналогічні показники групи контролю. Частка поліморфного алеля A даного гена найбільша в групі жінок із ЗНВ (14,4%).

Позитивні тести на ВА і АФА в поєднанні з клініко-анамнестичними даними дозволили діагностувати у даної групи обстежених АФС. У ході проведених досліджень виявлена висока частота пацієнток (27 – 32,1%) з наявністю АФА в крові в кожній групі, але найбільш високий рівень відзначений у жінок із ЗНВ (16 – 59,3%) (табл. 2).

Середній вік даного контингенту жінок склав $26,1 \pm 2,9$ року в I групі і $30,9 \pm 2,1$ року в II групі.

При аналізі генеалогічних даних жінок з різним числом викиднів і АФС майже у 30% (8 осіб) відзначався обтяжений сімейний анамнез: наявність спонтанних абортів, безпліддя, вроджені вади розвитку, мертвородження серед родичів I ступеня споріднення.

Серед 84 жінок майже у кожній третій пацієнтки (27,4%) в анамнезі відзначалися різні тромбоемболічні ускладнення: тромбоз глибоких вен нижньої кінцівки і діагностована у 8 тиж вагітність, що не розвивається; тромбофлебіт глибоких вен гомілки на тлі застосування КОК протягом 2 міс; неодноразові гострі тромбози і тромбофлебіти глибоких вен гомілки з 16-річного віку і з рецидивами в 3 з 8 вагітностей; ілеофemorальний тромбоз лівої ноги, який розвинувся на фоні застосування КОК і ускладнився тромбоемболією дрібних гілок легеневої артерії і нижньочастковою постінфарктною пневмонією; ілеофemorальний тромбоз лівої ноги в 17 тиж вагітності з установкою қава-фільтра; ілеофemorальний тромбоз, який розвинувся в 18 тиж вагітності; тромбоз лівої ноги після апендектомії. Майже вдвічі частіше серед цих жінок зустрічався гомозиготний генотип. Слід зазначити, що у цих жінок мало місце поєднання спадкових мутацій генів гемостазу і АФС.

При проведенні аналізу екстрагенітальної патології в групах обстежених встановлено, що найбільш широко була представлена серцево-судинна патологія, яка мала місце у 15,6% жінок I групи і 33,3% II групи. Серед якої поширеними виявилися вегетосудинна дистонія за гіпертонічним типом і варикозна хвороба. Висока частота даної патології серед жінок II групи можна пояснити їх віковою категорією – жінки старшого репродуктивного віку склали абсолютну більшість (27 – 60,0%). Автоімунний тиреоїдит статистично значуще частіше зустрічався в I групі порівняно з контрольною групою (12,8% і 0% відповідно).

Знаковим виявилось те, що у 66,7% жінок із підтвердженим АФС були присутні антитіла до ХГЛ і прогестерону, що свідчить про аутоімунізацію. Наші дані дозволяють відзначити роль імунологічних факторів у патології НВ, не тільки при повторних викиднях, а й з єдиним викиднем. Це свідчить про важливість проведення додаткових обстежень в цій групі жінок.

При гемостазіологічному обстеженні встановлено, що у всіх пацієнток з гомозиготною мутацією генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A і PAI-1 675 5G/4G була виявлена активація внутрішньосудинного згортання крові. Аналіз перебігу вагітності при гетерозиготному успадкуванні спадкових мутацій гемостазу показав, що при ізолюванні мутації у даної групи жінок показники гемостазу коливалися в допустимих межах, в той час як при поєднанні з АФС відбувалася активація внутрішньосудинного тромбогенезу за даними рівня молекулярних маркерів тромбофілії, причому в трьох випадках активація була вираженою.

У переважній більшості обстежених жінок як в I, так і в II групі (74,4%, 66,7%), мимовільний викидень стався в терміні вагітності до 10 тиж, у решти до 17 тиж. Привертає увагу той факт, що репродуктивні втрати у жінок з гетерозиготним станом переважно були в терміні після 10 тиж. У обстежених жінок статистично значуще частіше виявлялася загроза переривання вагітності порівняно з жінками з контрольною групою (56,4%, 57,8% і 13,5% відповідно). Слід зазначити, що ретрохоріальні/ретроамніотичні гематоми зустрічалися серед носіїв поліморфізму PAI-1 675 5G/4G (4G/4G і 5G/4G) (57,1% і 55,6%) як з одним, так і з 2 і більше викиднями, майже у 2 рази частіше (30,8% і 24,4%), ніж у жінок із поліморфізмом інших генів і в групі контролю (8,1%). ВВР діагностовані (15,4%) з групи жінок з НВ були, що достовірно частіше аналогічних показників в групі пацієнток з ЗНВ (8,9%). Звертає на себе увагу, що в групі I серед ВВР в половині випадків виявлені різні форми дефектів незарощення невральної трубки. А в II групі в 25% випадків був діагностований синдром затримки розвитку плода на ранніх термінах.

За висновками статистичного аналізу виявлено асоціації поліморфізмів генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G із ризиком розвитку НВ. Використавши тест хі-квадрат із 2 ступенями свободи нам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі ге-

нотипів в групі жінок з НВ та в групі контролю ($p < 0,05$). Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Розрахований коефіцієнт співвідношення шансів показав підвищений ризик повторних викиднів у жінок – носіїв мутації генів MTHFR C677T (8,57; 95% ДІ: 3,51 – 23,48), FV (Leiden) G1691A (8,47; 95% ДІ: 1,63 – 35,94), PAI-1 675 5G/4G (2,11; 95% ДІ: 1,17 – 4,18).

Наявність у генотипі жінок з НВ мінорного алеля за поліморфізмами досліджених генів збільшує ризик АФС: MTHFR C677T: найкраща модель – домігантна, OR – 10,24 (1,91–190,48), $p < 0,05$, PAI-1 675 5G/4G: найкраща модель – адитивна, OR – 4,87 (2,13–13,23), $p < 0,05$, FV (Leiden) G1691A: найкраща модель – адитивна, OR – 16,83 (4,62–110,04), $p < 0,05$.

Прогнозирование невынашивания беременности при сочетании генетически детерминированной тромбофилии и антифосфолипидного синдрома
И.Б. Венцовская, О.Н. Прощенко, А.С. Загородняя

В работе продемонстрированы результаты клинико-генетической характеристики женщин с невынашиванием беременности и различным числом самопроизвольных выкидышей. Приведены данные по структуре генетически детерминированной тромбофилии в сочетании с антифосфолипидным синдромом. Определен риск дальнейших репродуктивных потерь у женщин с полиморфизмом генов MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1675 5G / 4G и антифосфолипидным синдромом.

Ключевые слова: тромбофилия, невынашивание беременности, антифосфолипидный синдром, полиморфизм генов MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1675 5G/4G.

Результаты проведенного исследования позволяют с великою часткою ймовірності припустити, що поліморфізм гена MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G роблять значний внесок у розвиток невыношування вагітності. Прогностично найбільш несприятливим є поєднання спадкових тромбофілій і АФС. Ранне (на етапі планування сім'ї) предиктивне обстеження на генетичну тромбофілію може бути корисним для виявлення групи ризику розвитку АФС і його результати можуть бути враховані при розробленні патогенетично обґрунтованих специфічних заходів профілактики і дозволять оптимізувати прекоцепційну підготовку до наступної вагітності для зниження ризику репродуктивних втрат і акушерських ускладнень.

Prediction miscarriage genetic thrombophilia determined in conjunction with the antiphospholipid syndrome
I. Ventskivska, O. Proshchenko, A. Zagorodnya

The results of clinical characteristics and molecular genetic testing of gene polymorphism in women with different numbers of miscarriage are considered in the article. The structure of genetic thrombophilia kinds in association with the antiphospholipid syndrome. Prognostic role of gene polymorphism C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A and PAI-1 675 5G/4G and antiphospholipid syndrome on miscarriage genesis is discussed.

Key words: thrombophilia; miscarriage; antiphospholipid syndrome, gene polymorphism MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A and PAI-1 675 5G/4G.

Сведения об авторах

Венцовская Ирина Борисовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Прощенко Ольга Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Загородняя Александра Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 687-32-68

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Onderoglu L., Baykal C., Al A. [et al.] (2006) High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – Vol. 33, N 1. – P. 50–54.
- Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. (2010) Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений. Акушерство и гинекология. – N 3. – P. 3–9.
- Bura-Riviere A. (2012) Thrombophilia and pregnancy. Rev. Prat. – Vol. 62, N 7. – P. 937–942.
- Bogolub C. (2012) Elevated homocysteine consider testing for folate metabolism gene variants. Minn. Med. – Vol. 95, N 12. – P. 39–42.
- Bradley L.A., Palomaki G.E., Bienstock J. [et al.] (2012) Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review Genet. Med. – Vol. 14, N 1. – P. 39–50.
- Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 9/10. – С. 30–34.
- Mtiraoui N., L. Borgi, S. Hizem [et al.] (2005) Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – Vol. 119, N 2. – P. 164–170.
- Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / Под ред. А.Д. Макацария. – М.: Руссо, 2001. – 343 с.
- Pregnancy and antiphospholipid syndrome / N. Costedoat-Chalumeau, G. Guettrot-Imbert, V. Leguern [et al.] // Rev. Med. Interne. – 2012. – Vol. 33, N 4. – P. 209–216.

Статья поступила в редакцию 07.01.2015