

С. О. Дубров, В. В. Модинець, А. М. Сем'янків

ТРОМБОПРОФІЛАКТИКА В АКУШЕРСТВІ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 618.3-06:616.151.511]-08

С. А. Дубров, В. В. Модинець, А. Н. Семьянкв

ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА В АКУШЕРСТВЕ

В работе представлен обзор данных литературы об актуальности и частоте распространения тромбозов в акушерской практике развитых стран Европы и в Украине. Представлены клинические рекомендации American College of Chest Physicians (2012), созданные на основе доказательной медицины, по ведению беременных с тромбофилиями, механическими клапанами сердца, острыми венозными тромбозовыми осложнениями, а также принципы профилактики тромбозовых осложнений после кесарева сечения и у женщин, имеющих в анамнезе венозные тромбозы.

Обсуждаются результаты сравнительного рандомизированного исследования по применению низкомолекулярного гепарина второго поколения — бемипарина-натрия и низких доз аспирина при лечении пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Ключевые слова: тромбозовые осложнения, беременность, привычное невынашивание беременности, антифосфолипидный синдром.

UDC 618.3-06:616.151.511]-08

S. O. Dubrov, V. V. Modynets, A. M. Semiankiv

THROMBOPROPHYLAXIS IN OBSTETRICS

The problem of venous thrombosis in practical healthcare is crucial due to the prevalence of thrombotic lesions and their significance as complications that may be the direct cause of death. Pregnant women form a distinct group among patients with thromboembolic complications, which is explained by the fact that pregnancy is a risk factor for increased thrombosis.

This paper presents an overview of literature regarding the relevance and frequency of thromboembolic complications in obstetrics both in countries of Western Europe and Ukraine. The key points of clinical guidelines of American College of Chest Physicians in 2012 are also presented, based on evidence-based medicine. In the guidelines particular attention is given to such groups of patients as pregnant women with thrombophilia, mechanical heart valves, acute venous thromboembolic complications, as well as to principles of thromboembolism prevention in special obstetrics cases (for example after cesarean delivery in women with a history of venous thromboembolism).

This review also presents the results of a comparative, randomized studies on the use of the second generation low molecular weight heparin — bempiparin-sodium and low-dose aspirin in the treatment of patients with recurrent miscarriage.

Key words: thromboembolic complications, pregnancy, habitual miscarriage, antiphospholipid syndrome.

Актуальність проблеми тромбозів у практичній охороні здоров'я зумовлена поширеністю тромботичних уражень, а також їхньою значущістю як таких, що можуть стати безпосередньою причиною смерті. Сьогодні тромбози та тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) є однією з основних причин смертності практично в усіх країнах світу [2; 5; 9].

Особливе місце серед хворих із ТЕУ посідають вагітні жінки. Це пояснюється тим, що вагітність є одним з факторів ризику підвищеного тромбоутворення. При вагітності ризик венозних тромбозів збільшується в 5–6 разів порівняно із загальною популяцією жінок однакового віку [4]. Підвищене тромбоутворення у вагітних

зумовлене наявністю при фізіологічній вагітності усіх ознак тріади Вірхова, що мають найбільший прояв у III триместрі вагітності:

- гіперкоагуляція (внаслідок підвищення рівня факторів згортання крові та пригнічення антикоагулянтних механізмів);
- венозний стаз (гуморальні та механічні причини);
- ураження судинної стінки.

Додатковими факторами ризику ТЕУ у вагітних є кесарів розтин (смертність досягає 1–1,6 на 10 000 пологів) та інші оперативні втручання, повторні й ускладнені пологи, тривалий (більше 2 діб) ліжковий режим, прееклампсія, вік після 35 років, варикозне розширення вен і, особливо, посттромбофлебітична хвороба нижніх кінцівок.

Ризик емболії зростає, якщо тромбоз, що розвивається у до- або післяпологовому періоді, залучає клубово-стегновий сегмент. Ілеофеморальні тромбози трапляються, за даними літератури, з частотою 0,83 % на 1000 пологів [21]. Отже, проблема венозних тромбоемболій (ВТЕ) під час вагітності є однією з найбільш серйозних і актуальних питань у сучасному акушерстві [6; 15].

Ризик виникнення ВТЕ при фізіологічній вагітності, за даними різних авторів, на 0,05–1,8 % вищий, ніж у невагітних жінок. Поширеність тромбозів і тромбоемболій становить 3–12 випадків на 1000 вагітних, а тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є найчастішою причиною материнської смертності.

Згідно з узагальненими даними світової літератури, на 1000 пологів припадає від 2 до 5 ТЕУ, близько половини з яких виникають у жінок до 40 років, як правило, вони пов'язані з вагітністю. Так, у Великобританії смертність від ТЕУ є прямою причиною материнської смертності в 36 % випадків [8].

Частота тромбозів глибоких вен (ТГВ) під час вагітності, за даними літератури, коливається від 0,018 до 0,8 % та у середньому становить 0,42 %, у післяпологовому періоді — 3,5–5,0 % [14; 26].

Тромбоемболія легеневої артерії досі залишається провідною причиною материнської смертності не лише в країнах, що розвиваються, а і в розвинених країнах світу [1; 3]. У країнах Європейської співдружності питома вага тромбозів і емболій у структурі материнської смертності варіює від 8 % (Німеччина), 15 % (Швеція) до 26,3 % (Швейцарія) [26]. В економічно розвинутих країнах ТЕУ є однією з найчастіших причин материнської летальності, посідаючи 1-ше–3-тє місце в її структурі [13]. Для порівняння: у країнах, що розвиваються, ТЕУ в структурі материнської смертності посідають 5-тє–8-ме місце з питоною вагою від 2 до 11,6 % [23; 24].

Для України проблема ТЕУ у вагітних і породілей також є вельми актуальною. Кількість хворих на венозні тромбози сягає 130–160 на 10 000 населення України, а кількість венозних ТЕУ при пологах і в післяпологовому періоді становить 2,5 % [6]. Протягом останніх років ТЕУ посідають провідне місце в структурі материнської смертності в Україні: у 2001, 2002, 2004 та 2006 рр. емболізм посів перше місце, у 2003 та 2005 рр. — друге, а в 2007 р. — третє, сягнувши 22,4 %. Згідно з даними офіційної статистики МОЗ України, поширеність усіх форм венозних ускладнень у вагітних протягом останніх 10 років становила 27,0–28,5 на 1000 пологів, у 2009 р. — 28,1 [7].

Розуміючи велику небезпеку ТЕУ, багато дослідників намагаються прогнозувати ступінь ризику даних ускладнень і методи їх профілактики. Для виявлення тромбонебезпечних хворих запропоновані різні формули, індекси та схеми. В Україні також були розроблені клінічні протоколи надання медичної допомоги з профілактики ТЕУ в хірургії, ортопедії та травматології, акушерстві та гінекології, затверджені Наказом МОЗ України від 15.06.2007 р. № 329.

У протоколах визначено категорії ризику розвитку ТЕЛА під час вагітності, після пологів та після кесаревого розтину, затверджено профілактичні схеми ТЕУ в акушерстві з використанням антикоагулянтів і визначені рекомендовані профілак-

тичні дози нефракціонованого гепарину (НФГ) і низькомолекулярних гепаринів (НМГ) [4].

Однак внаслідок прогресу медичної науки, отримання нових даних клінічних і експериментальних досліджень, появи на фармацевтичному ринку нових антитромботичних препаратів дані протоколи та схеми профілактичної терапії сьогодні не вичерпують проблему профілактики та лікування ТЕУ, а потребують подальшого удосконалення.

З метою ознайомлення українських фахівців з рекомендаціями щодо антитромботичної терапії та профілактики тромбозу наводимо опубліковані у 2012 р. у 9-му виданні Американської колегії торакальних фахівців АССР (Венозна тромбоемболія, тромбофілія, антитромботична терапія та вагітність) «Клінічні рекомендації на основі доказової медицини» [12].

Система класифікації рекомендацій АССР:

1 — «рекомендація»;

2 — «припущення»;

A — базується на сильних доказових даних рандомізованих досліджень;

B — помірна доказовість, що може включати дані рандомізованих або обсерваційних досліджень;

C — слабка доказовість, здебільшого консенсусне рішення.

Під час вагітності перевагу слід віддавати низькомолекулярному гепарину (а не варфарину).

Загальновідомо, що варфарин спричинює тератогенні ефекти (викликає вроджені вади та зриви вагітності). Для запобігання та/або лікування ТГВ і ТЕЛА у вагітних АССР рекомендує використовувати НМГ, замість варфарину (рівень 1B).

Єдиним винятком є вагітні жінки зі штучними серцевими клапанами, в яких АССР вважає прийнятним призначення варфарину як альтернативи гепарину у певних ситуаціях (див. нижче).

Жінки з наміром завагітніти, які приймають варфарин.

Згідно з рекомендаціями АССР, жінкам, які приймають варфарин і планують завагітніти, слід часто проводити тести на вагітність і переходити з варфарину на НМГ після зачаття, замість переходу з варфарину на НМГ протягом спроб завагітніти (рівень 2C).

Ця рекомендація (рівень 2C) має дуже м'який характер. Надалі АССР роз'яснює, що жінки, які віддають перевагу незручності, ризикам і вартості гепаринових ін'єкцій порівняно з ризиком переривання вагітності та вроджених дефектів, вільно можуть перейти на використання НМГ протягом спроб зачаття здорової дитини.

Після кесаревого розтину більшість жінок не потребує спеціальної профілактики ТГВ та ТЕЛА.

Жінки, яким щойно було виконано кесарів розтин і які мають помірний ризик розвитку ТГВ/ТЕЛА (тобто переважна кількість жінок), не повинні отримувати іншої профілактики, крім ранньої рухової активізації (рівень 1B).

Жінкам, у яких існує підвищений ризик ТГВ/ТЕЛА після кесаревого розтину, пропонується отримувати профілактику НМГ або (у разі протипоказань до антикоагулянтної терапії) користуватися еластичними панчолами, або проводити переміжну пневматичну компресію протягом часу перебування в лікувальному закладі (рівень 2B).

Згідно з даними рекомендаціями, жінки мають підвищений ризик ТГВ/ТЕЛА після кесаревого розтину, якщо в них наявний один великий або два малих фактори ризику (табл. 1).

Ризик післяпологових ТГВ/ТЕЛА

Великі фактори	Малі фактори
Суворий постільний режим більше одного тижня перед пологами	Дефіцит протеїну С або S
Попередні ТГВ/ТЕЛА	Паління більше 10 сигарет на день
Прееклампсія + ЗВУР	Прееклампсія
Системний червоний вовчак, серцеві хвороби	Повільний внутрішньоутробний розвиток
Дефіцит антитромбіну	Ожиріння
V фактор Лейдена (гомо- чи гетерозиготи)	Післяпологова кровотеча більше 1 л
Протромбінові мутації (гомо- чи гетерозиготи)	Багатоплідність
Післяпологові інфекції	
Кровотеча більше 1 л після пологів, що потребує хірургічного втручання	

У жінок із гострим ТГВ або ТЕЛА рекомендовано застосування НМГ.

У вагітних жінок із гострим ТГВ або ТЕЛА, АССР рекомендує віддавати перевагу НМГ над НФГ (рівень 1В) і продовжувати таку профілактику протягом необхідного часу, замість переведення на варфарин (рівень 1А).

Також рекомендується припинити введення НМГ у разі гострого ТГВ або ТЕЛА принаймні за 24 год до стимуляції пологів, виконання епідуральної анестезії та кесаревого розтину (рівень 1В).

Пропонується продовжити лікування ТГВ/ТЕЛА у вагітних до 6 тиж. після пологів (рівень 2С).

Профілактика може бути необхідною у перипологовому періоді у деяких вагітних жінок.

Вагітні жінки з ТГВ/ТЕЛА в анамнезі. Для всіх жінок з ТГВ/ТЕЛА у віддаленому анамнезі АССР пропонує профілактичні/помірні дози НМГ або варфарину (до досягнення МНВ 2–3) протягом 6 тиж. після пологів (рівень 2В).

Жінкам із ТГВ/ТЕЛА в анамнезі та помірним/високим ризиком рецидиву АССР рекомендує отримувати профілактичні або помірні дози НМГ протягом вагітності (рівень 2С). Це стосується жінок, у яких попередні ТГВ/ТЕЛА були пов'язані з вагітністю або застосуванням естрогену.

У вагітних жінок з попередніми ТГВ/ТЕЛА та низьким ризиком рецидиву (оскільки ТГВ/ТЕЛА були викликані транзиторним фактором ризику, не пов'язаним із вагітністю чи естрогенами) слід ретельно спостерігати за симптомами ТГВ/ТЕЛА, проте АССР пропонує утриматися від використання НМГ з метою профілактики (рівень 2С).

Також у жінок із ТГВ/ТЕЛА в анамнезі пропонується виконувати періодичні сонографічні дослідження вен нижніх кінцівок, враховуючи високий ризик хибно-негативних результатів (немає рівня доказовості).

Вагітні з відомою тромбофілією. Жінкам-гомозиготам за V фактором Лейдена або протромбіновою мутацією 20210А (без ТГВ/ТЕЛА в анамнезі):

— за наявності у родинному анамнезі ТГВ/ТЕЛА АССР рекомендує застосування НМГ у профілактичних чи помірних дозах протягом вагітності та 6 тиж. після пологів, альтернативно — варфарин після пологів (рівень 2В);

— без наявності ТГВ/ТЕЛА у сімейному чи особистому анамнезі АССР пропонує ретельне спостереження протягом вагітності (без застосування НМГ) та профілактичні/помірні дози НМГ протягом 6 тиж. після пологів (рівень 2В).

Для вагітних з іншими тромбофіліями та без ТГВ/ТЕЛА в анамнезі:

— за наявності сімейного анамнезу ТГВ/ТЕЛА необхідне ретельне спостереження та можливе застосування НМГ в профілактичних/помірних дозах після пологів або варфарину до МНВ 2–3 за відсутності дефіциту протеїнів С або S (рівень 2С);

— жінки без дефіциту протеїнів С або S в анамнезі повинні підлягати ретельному спостереженню, проте введення НМГ не рекомендується (рівень 2С).

Вагітні жінки зі штучними серцевими клапанами.

Для вагітних жінок зі штучними клапанами АССР вважає усі наступні варіанти можливими, а остаточне рішення потрібно приймати, виходячи виключно з індивідуальних особливостей та уподобань:

— НМГ у терапевтичних дозах протягом вагітності (до досягнення пікових анти-Ха-рівнів);

— НФГ підшкірно двічі на день у терапевтичних дозах протягом вагітності (до досягнення АЧТЧ >2х за нормальних або анти-Ха-рівнів від 0,35 до 0,70);

— гепарин (будь-який із вказаних) до 13-го тижня вагітності, потім варфарин безпосередньо до передпологового періоду, потім продовжувати прийом гепарину.

Вагітні жінки зі штучними клапанами з дуже високим ризиком ТЕУ, наприклад, з тромбоутворенням на фоні антикоагулянтної терапії в анамнезі або застарілими моделями мітрального клапана, в яких застосування гепарину може бути визнане недостатнім для ефективної антикоагулянтної терапії, можуть приймати варфарин протягом усієї вагітності замість гепарину (рівень 2С). Цей надзвичайно складний вибір потребує зважити ризик катастрофічного інсульту і ризик фетальних вад чи переривання вагітності та залежить від пріоритетів матері.

Інші рекомендації щодо профілактики ТГВ/ТЕЛА у вагітних

Вагітним жінкам і тим, хто годує груддю, АССР не рекомендує приймати антикоагулянти нових поколінь: дабігатран, ривароксабан, апіксабан (рівень 1С).

При годуванні груддю АССР рекомендує продовжувати прийом варфарину, НФГ або аценокумаролу жінкам, які приймають ці препарати (рівень 1А), це стосується і НМГ або р-гірудину (рівень 1В) і низьких доз аспірину (рівень 2С).

Вагітним жінкам АССР пропонує не використовувати фондапаринукс або пряме внутрішньовенне чи підшкірне введення інгібіторів тромбіну, крім випадків тяжкої гепарин-індукованої тромбоцитопенії, у разі коли неможливо застосовувати данапароїд (рівень 2С).

На особливу увагу, на наш погляд, заслуговує ведення пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності, однією з найбільш частих причин якого є антифосфоліпідний синдром (АФС) — автоімунне захворювання, що характеризується наявністю антифосфоліпідних антитіл й одного з клінічних проявів, найчастіше — венозного або артеріального тромбозу і повторних фетальних втрат.

Цей синдром може розвиватися самостійно або в поєднанні із захворюваннями сполучної тканини, зокрема системним червоним вовчаком (СЧВ) [19]. Крім того, АФС може проявлятися на тлі автоімунних захворювань [10]. Традиційно вважалося, що втрати вагітності, асоційовані з aPL, пов'язані з тромбозом матково-плацентарних судин [17]; проте у вагітних з АПЛ тромбоз не є ні універсальним, ні специфічним симптомом [25].

Ведення хворих з АФС спрямоване переважно на здійснення антикоагуляційної терапії. Доведено, що ця терапевтична стратегія сьогодні найбільш ефективна, про-

те досі не існує єдиного алгоритму ведення хворих з АФС і все ще тривають дискусії щодо інтенсивності та тривалості терапії антикоагулянтами при різних підтипах цього синдрому [20]. При АФС, асоційованому з повторними втратами вагітності, як препарати вибору використовують гепарин й аспірин [22].

Dawes і співавт. (1986) продемонстрували, що НМГ можуть бути більш ефективними, ніж НФГ, завдяки кращій абсорбції після підшкірного введення і більш тривалому періоду напівжиття в кровотоці [16]. За даними Dulitzki et al. (1996), НМГ відіграють важливу роль у лікуванні АФС при вагітності, оскільки асоціюються з меншими крововтратами як при вагінальному, так і при абдомінальному розродженні [18].

У дослідженні S. K. Alalaf (2012) було доведено, що з метою профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з АФС застосування НМГ другого покоління беміпарину натрію має статистично значущі переваги перед використанням низьких доз аспірину (100 мг щодоби) за частотою живонароджених дітей (86,3 і 72,1 %; $p < 0,05$). Таким чином, згідно з результатами даного дослідження, призначення жінкам з АФС беміпарину натрію з моменту верифікації вагітності до 36-го тижня гестації є безпечним і ефективним методом, що забезпечує високу частоту живонароджень при відсутності материнських або фетальних ускладнень [11].

Очевидно, що проблема схильності до підвищеного тромбоемболічного у вагітних є вкрай актуальною. З огляду на це, лікарі всіх спеціальностей, які надають допомогу пацієнткам акушерського профілю (акушери-гінекологи, сімейні лікарі, хірурги, анестезіологи та інтенсисти), повинні у своїй роботі керуватися сучасними принципами тромбoproфілактики. Не менш важливим вважаємо приведення вітчизняних стандартів надання допомоги у відповідність до міжнародних протоколів. Важливою тенденцією є індивідуальний підхід до тромбoproфілактики у вагітних з урахуванням супровідної патології, попереднього лікування, міркувань лікаря та побажань пацієнтки, що дозволяє адекватно зважити ризик і можливу користь, проводити ефективну профілактику та покращувати результати лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Акушерство*. Справочник Каліфорнійського університета / под ред. К. Нисквандера, А. Еванса ; пер. с англ. – М. : Практика, 1999. – 704 с.
2. Кулаков В. И. Острый тромбоз нижних конечностей в акушерстве / В. И. Кулаков, В. В. Черная, В. П. Балуда. – М. : Медицина, 1982. – 208 с.
3. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоемболии в акушерско-гинекологической клинике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акимшина. – М. : МИА, 2007. – 1064 с.
4. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології* : Наказ МОЗ України № 329 від 15.06.2007. – К., 2007.
5. Савельев В. С. Тромбоемболия легочных артерий / В. С. Савельев, Е. Г. Яблоков, А. И. Кириенко. – М. : Медицина, 1979. – 264 с.
6. Сморгевський В. Й. Гострий венозний тромбоз у вагітних на третьому триместрі вагітності. Профілактика тромбоемболічних ускладнень / В. Й. Сморгевський, Н. Р. Присяжна // Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія «Медицина». – 2012. – Вип. 3 (45). – С. 117–119.
7. *Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2009 рік* / гол. ред. З. М. Митник. – К. : МОЗ України, 2010. – 211 с.
8. Целуйко В. И. Профілактика і лечение тромбоемболіческих осложнених у беременных / В. И. Целуйко, Т. В. Мотылевская // Ліки України. – 2011. – № 3 (149). – С. 32–42.
9. Чайка К. В. Прогнозування і профілактика тромботичних ускладнень в акушерській практиці : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / К. В. Чайка ; Харків. держ. мед. ун-т, Донец. держ. мед. ун-т ім. М. Горького. – Х., 2007. – 21 с.
10. *Prevalence of anticardiolipin antibodies in type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis* / A. Abaci, E. Bober, E. Yesikaya [et al.] // Pol Arch Med Wew. – 2010. – Vol. 120 (3). – P. 71–75.

11. *Alalaf S. K.* Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome / S. K. Alalaf // Arch Gynecol Obstet. – 2012, March. – Vol. 285 (3). – P. 641–647.

12. *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / S. M. Bates, I. A. Greer, S. Middeldorp [et al.] // Chest. – 2012, Feb. – Vol. 141 (Suppl. 2). – P. e691S–736S.

13. *Evaluation of the quality of care for severe obstetrical haemorrhage in three French regions* / M. H. Bouvier-Colle, E. J. Ould, N. Varnoux [et al.] // BJOG. – 2001. – Vol. 108 (9). – P. 898–903.

14. *Branch D. W.* Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies / D. W. Branch, M. A. Khamashta // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 101. – P. 1333–1344.

15. *Calderwood C. J.* Gestational related changes in the deep venous system of the lower limb on light reflection rheography in pregnancy and the puerperium / C. J. Calderwood, R. Jamieson, I. A. Greer // Clin Radiol. – 2007, Dec. – Vol. 62 (12). – P. 1174–1179. Epub 2007 Aug 16.

16. *Relationship between biological activity and concentration of a low molecular weight heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration* / J. Dawes, L. Bara, E. Billaud, M. Samma // Haemostasis. – 1986. – Vol. 16 (116). – P. 122.

17. *Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant* / F. De Wolf, O. Carreras, P. Moerman [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1982. – Vol. 142 (7). – P. 829–834.

18. *Low molecular weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies* / M. Dulitzki, R. Pauzner, P. Langevitz [et al.] // Obstet Gynecol. – 1996. – Vol. 87. – P. 380–383.

19. *John H.* Antiphospholipid syndrome: an overview / H. John // Can Med Assoc J. – 2003. – Vol. 168 (13). – P. 1675–1682.

20. *Mehdi A.* Treatment of antiphospholipid antibody Syndrome / A. Mehdi, I. Uthman, M. Khamashta // Int J Clin Rheumatol. – 2010. – Vol. 5 (2). – P. 241–254.

21. *Thrombectomy of acute iliofemoral venous thrombosis during pregnancy* / K. Mogensen, L. Skibsted, J. Wadt, F. Nissen // Surg. Gynecol. Obstet. – 1989. – Vol. 169, N 1. – P. 50–54.

22. *Histopathological findings in placentae from patients with intra uterine fetal death and antiphospholipids antibodies* / J. Out, D. Kooijman, W. Bruinse, H. Derksen // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 1999. – Vol. 41. – P. 179–186.

23. *Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage* / R. Rai, E. Tuddenham, M. Backos [et al.] // Hum Reprod. – 2003, Dec. – Vol. 18. – P. 2540–2543.

24. *Septische ovarial venthrombose bei Infection mit Ureaplasma, Urealyticum und Mycoplasma hominis nach Sectio caesarea* / M. Rofsen, E. A. Dumler, N. Lehn, W. Loos // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 1994, Jan. – Vol. 54 (1). – P. 55–58.

25. *Walport J.* Pregnancy and antibodies to phospholipids / J. Walport // Ann Rheum Dis. – 1989. – Vol. 48. – P. 795–797.

26. *Weir N.* Scottish Stroke Outcomes Study Group. Towards a national system for monitoring the quality of hospital based stroke services / N. Weir, M. S. Dennis // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 1415–1421.

Надійшла 7.02.2013