

©Т. О. Лоскутова, Н. В. Давиденко, Н. В. Крячкова, А. П. Петулько
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ПРОГНОЗ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ, АСОЦІЙОВАНОГО З ГЕНЕТИЧНИМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФІЛІЇ

Мета дослідження – визначити прогностичну значущість маркерів тромбофілії, ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії та патології фолатного циклу в розвитку звичного невиношування вагітності.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клінічне та лабораторне обстеження 109 жінок зі ЗНВ та 34 здорових вагітних. Методом ПЛР визначали поліморфізм у генах фактора V Leiden 1691 G → A, протромбіну 20210 G → A, інгібітору активатора плазміногену 1 типу 5G/4G, фібриногену β 455 G → A, параоксонази-1 192 Q → R, метилентетрагідрофолатредуктази 677 C → T і ангіотензиногену поліморфізм 235 M → T. Застосовували методи параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що прогностичну цінність щодо ЗНВ має наявність спадкових дефектів у системі гемостазу (гетерозиготні мутації генів фактора V Leiden 1691 GA (p<0,05, OR=5,31; 95 % DI 1,52–18,53), протромбіну 20210 GA OR=13,04; 95 % DI 1,71–99,51), гомозиготні патологічні поліморфізми гена PAI-1 4G/4G (p<0,05, OR=7,57; 95 % DI 1,7–33,38), фібриногену β -455 AA (p<0,05, OR=10,87, 95 % DI 1,42–83,27)-455 G → A) та фолатного циклу: гетерозиготи 677 CT MTHFR (p<0,05, OR=2,56; 95 % DI 1,0–6,15), 677 TT (p<0,05, OR=8,26; 95 % DI 1,07–63). Прогностичну значимість, крім того, мають спадковий ускладнений тромботичний анамнез, наявність ожиріння, гіпертонічної хвороби та НЦД за гіпертонічним типом. Була виявлена висока частота мультигенних форм тромбофілії (два і більше дефекти) у пацієток зі звичним невиношуванням вагітності – 80,7 %. При цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що обумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією.

Висновок. Для попередження повторних репродуктивних втрат, у пацієток зі ЗНВ в анамнезі, при виключенні інших причин необхідно проводити обстеження на наявність поліморфізму генів згортаючої системи крові та фолатного циклу.

Ключові слова: вагітність; невиношування вагітності; тромбофілії; поліморфізм генів; прогнозування; гемостаз.

ПРОГНОЗ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФИЛИИ

Цель исследования – определить прогностическую значимость маркеров тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии и патологии фолатного цикла в развитии привычного невынашивания беременности.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 109 женщин с ПНВ и 34 здоровых беременных. Методом ПЦР определяли полиморфизм в генах фактора V Leiden 1691 G → A, протромбина 20210 G → A, ингибитора активатора плазминогена 1 типа 5G/4G, фибриногена β 455 G → A, параоксоназы-1 192 Q → R, метилентетрагідрофолатредуктазы 677 C → T и ангиотензиногена 235 M → T. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что прогностическую ценность для развития ПНВ имеет наличие наследственных дефектов в системе гемостаза (гетерозиготные мутации генов фактора V Leiden 1691 GA (p<0,05, OR=5,31; 95 % DI 1,52–18,53), протромбина 20210 GA OR=13,04; 95 % DI 1,71–99,51), гомозиготные патологические полиморфизмы гена PAI-1 4G/4G (p<0,05, OR=7,57; 95 % DI 1,7–33,38), фибриногена β -455 AA (p<0,05, OR=10,87, 95 % DI 1,42–83,27) -455 G → A) и фолатного цикла: 677 CT MTHFR (p<0,05, OR=2,56; 95 % DI 1,0–6,15) и 677 TT (p<0,05, OR=8,26; 95 % DI 1,07–63). Прогностическую значимость, кроме того, имеют осложненный наследственный тромботический анамнез, наличие ожирения, гипертонической болезни и НЦД по гипертоническому типу. Была выявлена высокая частота мультигенных форм тромбофилии (два и более дефекта) у пациенток с привычным невынашиванием беременности – 80,7 %. При этом наиболее часто выявлялись патологические полиморфизмы, обуславливающие дефекты фибринолиза в сочетании с дисфибриногенемией.

Вывод. Для предупреждения повторных репродуктивных потерь, у пациенток с ПНВ в анамнезе, при исключении других причин необходимо проводить обследование на наличие полиморфизмов генов свертывающей системы крови и фолатного цикла.

Ключевые слова: беременность; невынашивание беременности; тромбофилии; полиморфизм генов; прогнозирование; гемостаз.

PROGNOSIS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS ASSOCIATED WITH HEREDITY THROMBOPHILIA

The aim of the study – to determine the prognostic significance of thrombophilia markers of endothelial dysfunction, hypertension and pathology of the folate cycle in the development of recurrent miscarriage.

Materials and Methods. It was conducted a complex clinical and laboratory examination of 109 women with RM and 34 healthy pregnant women. With PCR were determined polymorphisms in the genes of factor V Leiden 1691 G → A, prothrombin 20210 G → A, plasminogen activator inhibitor type 1 5G / 4G, fibrinogen β 455 G → A, paraoxonase-1192 Q → R, methylentetrahydrofolatereductase 677 C → T and angiotensinogen 235 M → T. Methods of parametric and nonparametric statistics were used.

Results and Discussion. Study demonstrated that the predictive value for the development of the RM is the presence of genetic defects in the hemostatic system (heterozygous mutation gene factor V Leiden 1691 GA (p<0.05, OR=5.31; 95 % DI 1.52–18.53), prothrombin 20210 GA OR=13.04; 95 % DI 1.71–99.51), homozygous PAI-1 4G / 4G abnormal gene polymorphisms (p<0.05, OR=7.57; 95 % DI 1.7–33.38), fibrinogen β -455 AA (p<0.05, OR=10.87, 95 % DI 1.42–83.27) -455 G → A) and folate cycle:

MTHFR 677 CT ($p < 0.05$, OR=2.56; 95 % DI 1.0–6.15) and 677 CT ($p < 0.05$, OR=8.26; 95 % DI 1.07–63). Prognostic significance also has complicated hereditary thrombotic anamnesis, the presence of obesity and hypertension. High frequency of multigenic thrombophilia (two or more defect) has been identified in 80.7 % patients with recurrent miscarriage. The most frequently were detected pathologic polymorphisms that cause defects in fibrinolysis in combination with the disfibrirogenemy.

Conclusions. To prevent recurrence reproductive losses, in patients with a history of RM is necessary to conduct a survey for the presence of gene polymorphisms of blood coagulation and folate cycle.

Key words: pregnancy; miscarriage; thrombophilia; gene polymorphism; prognosis; hemostasis.

ВСТУП. Останнім часом в усьому світі велика увага приділяється вивченню мультифакторіальних захворювань. Підвищена увага пов'язана з тим, що в сучасному світі найбільшу перспективу має медицина прогнозу і молекулярна діагностика, яка на основі індивідуальної будови генома людини й особливостей обмінних процесів її організму може дати правильну інформацію щодо можливого розвитку певних хвороб. Різні гени мають різний ступінь участі в розвитку захворювання, а об'єднуючи їх ролі, можна передбачити можливий розвиток хвороби.

Безсумнівною є роль тромбофілій не тільки в структурі тромбозів, але й у патогенезі акушерських ускладнень, а саме звичного невиношування вагітності (ЗНВ). ЗНВ становить актуальну проблему сучасного акушерства – 20–25 % від загальної кількості всіх вагітностей [1], а ЗНВ спостерігається у 5 % жінок репродуктивного віку [2]. ЗНВ має мультифакторіальну природу, тобто результат сукупної дії багатьох генів і зовнішніх чинників [3–8]. Одним із факторів, що призводить до ЗНВ, є тромбофілічні розлади. Генетична природа ЗНВ включає кілька груп генів, відповідальних за невиношування вагітності. Поліморфізм генів факторів згортання (1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбіну, 455 G → A фібриногену β, інгібітору активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1)) супроводжується як розвитком венозних тромбоемболічних ускладнень, так і може призводити до виникнення суто акушерських ускладнень [6]. Розвиток останніх пов'язаний із посилюванням фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, активізацією процесів внутрішньосудинного тромбогенезу, порушенням глибини і якості імплантації, розвитку плаценти. Відомо, що у жінок, що мали викидні до 12 тижнів вагітності, частіше за інших зустрічаються такі акушерські ускладнення, як прееклампсія тяжкого ступеня, синдром затримки росту плода, внутрішньоутробна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [5, 6]. За даними низки авторів, питома вага основних спадкових тромбофілій у структурі ЗНВ складає 40–70 % [4] і є несприятливим фактором репродуктивних втрат, тромботичних ускладнень, низької якості життя. Докази мультифакторіальної природи ЗНВ обґрунтовують необхідність розширити спектр аналізованих ДНК-поліморфізмів при встановленні причин невиношування, за рахунок маркерів ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії, патології фолатного циклу. G. Larciprete et al. (2010) визначили, що деякі тромбофілії, а особливо їхні поєднання несуть значно вищий ризик для результатів вагітності [9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити прогностичну значущість маркерів тромбофілії, ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії та патології фолатного циклу в розвитку звичного невиношування вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська ме-

дична академія МОЗ України». Для реалізації поставленої мети було обстежено 143 жінки в першому триместрі вагітності. Основну групу (О) склали 109 жінок зі ЗНВ. У жінок О групи були виключені інфекційні, ендокринні та маткові причини невиношування вагітності. Контрольну групу (К) склали 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику розвитку невиношування. Для постановки діагнозу звичного невиношування вагітності послуговувались наказом МОЗ України від 03.11.2008 року № 624, а саме: дві або більше вагітностей поспіль, що закінчилися викиднем.

Усі жінки проходили комплексне дослідження, що включало: клінічні методи дослідження, лабораторні: молекулярно-генетичне тестування аналізованих поліморфізмів. У всіх групах методом алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції, з наступною детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі, проводили визначення поліморфізмів у генах фактора V Leiden 1691 G → A, протромбіну 20210 G → A, інгібітору активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) 5G/4G, фібриногену β 455 G → A (FGB), параоксонази-1 192 Q → R (PON-1), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) 677 C → T і поліморфізм 235 M → T у гені ангіотензиногену (AGT). Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія). Геномна ДНК виділялась з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» («Літех», Росія).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакетах програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США). Застосовували методи параметричної та непараметричної статистики. Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова. Для порівняння досліджуваних груп використовували непарний t-тест, критерій χ^2 з перетворенням таблиць спряженості та поправкою Йейтса, t-критерій Фішера. Розраховували відношення шансів (OR – odds ratio) з 95 % довірчим інтервалом (DI). Основним для всіх розрахунків вважали рівень достовірності $p < 0,05$ [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік жінок в О групі був вірогідно більше ((30,7±0,52) року), ніж у К групі ((25,8±0,85) року, $p < 0,05$), що обумовлено тим, що дана вагітність була не першою, а в анамнезі пацієнтки вже мали вагітності. Середня кількість вагітностей на одну жінку в О групі (3,0±0,3) була вдвічі більшою, ніж у К групі (1,5±0,1, $p < 0,05$), що пояснюється тим, що попередні вагітності у них частіше закінчувалися перериванням. Два мимовільних аборти в О групі мали 79 (72,5 %) жінок, три – 15 (13,8 %), чотири – 1 (0,9 %), 14 (12,8 %) мали один мимовільний аборт та

передчасні пологи поспіль. Аналіз результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу та «ендотеліальної дисфункції» виявив високу частоту патологічних поліморфізмів у пацієток зі звичним невиношуванням (табл. 1).

Аналізуючи частоту генотипів гена протромбіну (20210 G → A) (табл. 1), виявлено, що гетерозиготний варіант 20210 GA притаманний лише групі зі ЗНВ ($p < 0,0002$, OR=13,04; 95 % DI 1,71–99,51), а гомозиготний варіант 20210 GG має протективні властивості ($p < 0,001$, OR=0,03; 95 % DI 0,002–0,56). Подібні зміни стосуються і поліморфізму фактора V Leiden. Носії гетерозиготного варіанта 1691 GA фактора V Leiden в 3,85 раза частіше спостерігалися в О групі ($p < 0,05$, OR=5,31; 95 % DI 1,52–18,53), а генотипу 1691 GG в 1,4 раза частіше реєструвались у К групі ($p < 0,05$, OR=0,18; 95 % DI 0,05–0,63).

Порівнюючи частоти генотипів PAI-1 5G/4G, визначено, що генотип 5G/5G має захисні властивості щодо розвитку ЗНВ, та зустрічається в 3,39 раза частіше у вагітних К групи ($p < 0,001$, OR=0,16, 95 % DI 0,07–0,36), ніж в О групі (табл. 1). Носії патологічної гомозиготи гена PAI-1 4G/4G реєструвались у 5,4 раза частіше в О групі ($p < 0,05$, OR=7,57; 95 % DI 1,7–33,38). Щодо поліморфізму гену фібриногену β -455 G → A, то носії генотипу -455 AA в 8,55 раза частіше реєструвались в О групі ($p < 0,05$,

OR=10,87, 95 % DI 1,42–83,27). Носії нормальної гомозиготи -455 GG мають менший ризик виникнення звичного невиношування вагітності ($p < 0,05$, OR=0,19, 95 % DI 0,08–0,45).

Аналіз частот генотипів MTHFR 677 C → T виявив зниження частоти нормального генотипу CC у групі О (табл. 1). Його частота знижена в 2,1 раза порівняно з К групою ($p < 0,001$, OR=0,18, 95 % DI 0,07–0,43). Кількість гетерозигот 677 CT MTHFR в О групі перевищувала значення К групи в 1,9 раза ($p < 0,05$, OR=2,56; 95 % DI 1,0–6,15). Носії патологічної гомозиготи 677 TT реєструвались лише в О групі ($p < 0,05$, OR=8,26; 95 % DI 1,07–63,76).

Аналіз поліморфізму генів, що відповідають за рівень артеріального тиску (ангіотензиноген) та перекисне окислення ліпідів, не виявив значущих відмінностей. Хоча жінки О групи частіше мали ожиріння (19,3 % vs 2,9 % $p < 0,021$, OR=7,88; 95 % DI 1,02–60,91), гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію за гіпертонічним типом (20,2 % vs 0,0 % $p < 0,004$, OR=8,74; 95 % DI 1,13–67,36). При гемостазіологічному обстеженні визначали рівень молекулярного маркера тромбофілії – Д-димеру. У пацієток О групи його значення вдвічі перевищували показник контрольної групи ((1,085±0,086) мкг/мл vs. (0,462±0,024) мкг/мл, $p < 0,001$).

Таблиця 1. Частота різноманітності аналізованих генотипів у вагітних досліджуваних груп, n (%)

Генотип	Основна група (n=109)	Контрольна група (n=34)	t-критерій Фішера	OR	95 % DI
Протромбін 20210 G → A					
GG	76 (69,7) *	34 (100,0)	<0,001	0,03	0,00–0,56
GA	30 (27,5) *	0 (0,0)	0,0002	13,04	1,71–99,51
AA	3 (2,8)	0 (0,0)	1,0	1,12	0,12–10,66
Leiden 1691 G → A					
GG	71 (65,1)*	31 (91,2)	0,004	0,18	0,05–0,63
GA	37 (33,9)*	3 (8,8)	0,004	5,31	1,52–18,53
AA	1 (0,9)	0 (0,0)	1,0	0,95	0,04–23,96
PAI-1 5G/4G					
5G/5G	18 (16,5)*	19 (55,9)	<0,001	0,16	0,07–0,36
5G/4G	56 (51,4)	13 (38,2)	0,24	1,71	0,78–3,75
4G/4G	35 (32,1)*	2 (5,9)	0,0015	7,57	1,72–33,38
Фібриноген β -455 G → A					
GG	38 (34,9)*	25 (73,5)	0,0001	0,19	0,08–0,45
GA	44 (40,4)	8 (23,5)	0,1019	2,2	0,91–5,3
AA	27 (24,8)*	1 (2,9)	0,0052	10,87	1,42–83,27
MTHFR 677C → T					
CC	40 (36,7)*	26 (76,5)	0,0001	0,18	0,07–0,43
CT	48 (44,0)*	8 (23,5)	0,04	2,56	1,06–6,15
TT	21 (19,3)*	0 (0,0)	0,0039	8,26	1,07–63,76
Параоксоназа 1 192 Q → R					
QQ	71 (65,1)	25 (73,5)	0,4	0,61	0,29–1,59
QR	30 (27,6)	7 (20,6)	0,3	1,46	0,58–3,72
RR	8 (7,3)	2 (5,9)	1,0	1,27	0,26–6,28
ANG 235 M → T					
MM	34 (31,2)	15 (44,1)	0,21	0,57	0,26–1,26
MT	59 (54,1)	17 (50,0)	0,68	1,18	0,55–2,55
TT	16 (14,7)	2 (5,9)	0,24	2,75	0,6–12,64

Примітка.* – різниця показників статистично вірогідна з К групою ($p < 0,05$).

Аналізуючи родинний тромботичний анамнез, було встановлено, що він був частіше ускладнений у жінок О групи (інфаркт міокарда, порушення мозкового кровотоку за ішемічним типом, тромбоз периферійних судин) – 39,4 % vs 2,9 % ($p < 0,001$, $OR = 21,5$; 95 % DI 2,83–163,08). Родинний анамнез серед жінок О групи також частіше був ускладнений невиношуванням вагітності порівняно з групою К (45 % vs. 17,6 %, $p < 0,004$, $OR = 3,81$; 95 % DI 1,46–9,94).

На підставі отриманих даних можна припускати, що поліморфізм у генах системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції створює несприятливий фон для виношування вагітності. Ми припускаємо, що це пов'язано з тим, що відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу і фібриноутворення при імплантації [1]. У цьому випадку протеїназ, синтезованих бластоцистою, стає відносно недостатньо, щоб зруйнувати матрикс в ендометрії і впровадитися на достатню глибину, що призводить до недостатньої інвазії трофобласта, і може призвести до переривання вагітності.

Оскільки ЗНВ є багатофакторіальним захворюванням, остільки в її виникненні відіграють роль не лише патологічні поліморфізми окремих генів, але і їх сумісний вплив, за якого виявляють потенціювання їхньої дії. В якості поєднань несприятливих генотипів розглядалися: гомо- і гетерозиготні мутації гена протромбіну 20210 GA, AA, гена FV Leiden 1691 GA, AA, гомо- і гетерозиготні поліморфізми генів PAI-1 5G/4G, 4G/4G, гена FGB 455GA, AA, монозиготні поліморфізми PON-1 192RR, MTHFR 677 TT. Одночасне існування двох та більше патологічних поліморфізмів визначено у 88 (80,7 %) жінок О групи проти 8 (23,5 %) групи К ($p < 0,001$, $OR = 13,6$, 95 % DI 5,4–34,3). Наявність трьох патологічних поліморфізмів збільшує шанси розвитку ЗНВ у 6,36 раза ($p < 0,05$, 95 % DI 1,4–28,2), чотирьох – в 13,05 раза ($p < 0,01$, 95 % DI 0,76–223,2). Було

виявлено вірогідну різницю поєднань алельних варіантів генів PAI-1 5G/4G, 4G/4G та фібриногену β -455 GA, -455 AA між жінками зі ЗНВ та контрольною групою, які окремо (25,7 % проти 14,7 %) або в комбінації з іншими патологічними поліморфізмами у жінок О групи (55,9 %) зустрічались вірогідно частіше, ніж у К групі (26,5 %, $p < 0,05$, $OR = 3,5$, 95 % DI 1,5–8,3).

Отже, існування патологічних генних поліморфізмів, що потенціюють взаємні ефекти через одні й ті ж механізми, при цьому самі мають менші тромбогенні властивості або поєднання таких форм, при яких задіяні різні механізми виникнення невиношування вагітності, збільшують ризик її виникнення та мають бути враховані при обстеженні вагітних або при плануванні вагітності.

ВИСНОВКИ. 1. Проведене дослідження показало, що прогностичну цінність щодо ЗНВ має наявність спадкових дефектів у системі гемостазу (мутації генів факторів V Leiden, протромбіну 20210 G → A, поліморфізм гена PAI-1 5G/4G, фібриногену β -455 G → A) та фолатного циклу (поліморфізм гена MTHFR 677 C → T).

2. Виявлена висока частота мультигенних форм тромбофілії (два і більше дефекти) у пацієток зі звичним невиношуванням вагітності – 80,7 %. При цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що обумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією.

3. Пацієнткам, що мають генетично обумовлені фактори тромботичного ризику, показано динамічне дослідження стану системи гемостазу з визначенням рівня маркерів тромбінемії (Д-димер).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ полягають у розробці диференційного підходу до ведення вагітних зі ЗНВ та профілактики цього ускладнення вагітності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидельникова В. М. Невиношивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М., 2010. – 536 с.
2. Osman O. M. Inherited Thrombophilia and Early Recurrent Pregnancy Loss among Egyptian Women / O. M. Osman, N. N. Abulata // Open Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – N. 5. – P. 251–258. – <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.55037>.
3. Веропотвелян Н. П. Наследственные тромбофилии у женщин со спорадическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности / Н. П. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 1. – С. 64–72.
4. Венцовская И. Б. Прогнозирование невынашивания беременности на основе оценки генетических предикторов / И. Б. Венцовская, О. Н. Проценко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (37). – С. 27–34.
5. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности : методические рекомендации / [В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, А. С. Глотов и др.]; под ред. В. С. Баранова и Э. К. Айламяяна. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 68 с.
6. Профилактика повторных осложненных беременности в условиях тромбофилии : руководство для врачей / [А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова и др.]. – М. : Триада – X, 2008. – 152 с.
7. Роль мутаций в генах FII, FV и MTHFR у пациенток с привычным невынашиванием / М. Б. Шаманова, И. К. Гоголевская, Е. Г. Лебедева, М. А. Курцер // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 104–107.
8. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes / Y. Cao, Z. Zhang, Y. Zheng [et al.] // Genes and Nutrition. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 1–8.
9. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? / G. Larciprete, F. Rossi, T. Deaibess [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2010. – Vol. 36, No. 5. – P. 996–1002.
10. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях : метод. рекомендации / С. А. Максимов, С. Ф. Зинчук, Е. А. Давыдова, В. Г. Зинчук. – Кемерово, 2010. – 28 с.
11. Турчин В. Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В. Н. Турчин. – Днепропетровск : ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.

REFERENCES

1. Sidelnikova, V.M., & Sukhikh, G.T. (2010). *Nevynashivanie beremennosti [Miscarriage]*. Moskva: MIA [in Russian].
2. Osman, O.M. & Abulata, N.N. (2015). Inherited Thrombophilia and Early Recurrent Pregnancy Loss among Egyptian Women. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 5, 251-258. <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.55037>
3. Veropotvelyan, N.P. (2014). Nasledstvennyie trombofilii u zhenshchin so sporadicheskimi i privyichnyimi reproduktivnymi poteryami v pervom trimestre bremennosti [Hereditary thrombophilia in women with sporadic and habitual reproductive losses in the first trimester of pregnancy]. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa – Reproductive Health. Eastern Europe*, 1, 64–72 [in Russian].
4. Ventskovskaya, I.B., & Proshchenko, O.N. (2015). Prognozirovaniye nevyinashivaniya beremennosti na osnove otsenki geneticheskikh prediktorov [Prediction of miscarriage based on the evaluation of genetic predictors]. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa – Reproductive Health. Eastern Europe*, 1 (37), 27-34 [in Russian].
5. Baranov, V.S., Ivashchenko, T.E., & Glotov, A.S. (2009). Opredeleniye nasledstvennoy predraspolozhennosti k nekotorym chastim zabolevaniyam pri beremennosti. Geneticheskaya karta reproduktivnogo zdorovya [Determining genetic predisposition to certain diseases common in pregnancy. The genetic map of reproductive health]. St.Petersburg: N-L [in Russian].
6. Makatsariya, A.D., & Bitsadze, V.O. (2008). *Profilaktika povtornyih oslozhneniy beremennosti v usloviyah trombofilii: rukovodstvo dlya vrachey [Prevention of recurrent pregnancy complications in the conditions of thrombophilia: a Guide for physicians]*. Moscow: Triada-H [in Russian].
7. Shamanova, M.B., Gogolevskaya, I.K., Lebedeva, E.G., & Kurtser, M.A. (2009). Rol mutatsiy v genah FII, FV i MTHFR u patsientok s privyichnyim nevyinashivaniem [The role of mutations in the genes of the FII, MTHFR and FV in patients with recurrent pregnancy loss]. *Problemy reproduksii – Problems of Reproduction*, 1, 104-107 [in Russian].
8. Cao, Y., Zhang, Z., Zheng, Y., Yuan, W., Wang, J., Liang, H., Shen, Y. (2014). The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes. *Genes & Nutrition*, 9 (3), 402. <http://doi.org/10.1007/s12263-014-0402-x>.
9. Larciprete, G, Rossi, F., Deaibess, T., Brienza, L., Barbati, G., Romanini, E., ... Gioia, S. (2010). Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 36(5), 996-1002.
10. Maksimov, S.A., Zinchuk, S.F., Davydova, E.A., Zinchuk, V.G. (2010). *Riski i ih otsenka v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh: metod. rekomendatsii [Risks and evaluation in biomedical research: method. recommendations]*. Kemerovo [in Russian].
11. Turchin, V.N. (2012). *Teoriya veroyatnostey i matematicheskaya statistika. Osnovnyie ponyatiya, primery i zadachi [Theory of probability and mathematical statistics. Basic concepts, examples and exercises]*. Dnepropetrovsk: IMA-PRESS [in Russian].

Отримано 02.02.17