

Наследственные тромбофилии: Влияние на репродуктивную функцию и качество жизни женщины

З.С. ХОДЖАЕВА,
ФГУ «НЦ АГиП
имени В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития
России

Наследственными тромбофилиями называются состояния, при которых существует риск возникновения и рецидивирования тромбозов кровеносных сосудов (преимущественно венозных) различной локализации, в том числе в молодом возрасте, при этом степень выраженности риска зависит от конкретного вида генетического дефекта системы гемостаза, обусловившего нарушения состава и свойств крови.

Система гемостаза, как известно, является полифункциональной и многокомпонентной, ответственной не только за регуляцию агрегатного состояния крови (реологическая, антитромботическая, гемостатическая, фибринолитическая функции), но и обладающей протективной, ангиотрофической, репаративной функциями. Поэтому система гемостаза реагирует на воздействие любых экзогенных и/или эндогенных факторов и отражает любое неблагополучие организма.

В течение беременности тромбогенный потенциал крови повышается в связи с физиологическими изменениями некоторых компонентов системы гемостаза, ведущих к гиперкоагуляции (23), а именно:

- повышением резистентности к активированному протеину С во II и III триместре;

- снижением активности протеина S вследствие уменьшения общего количества протеина S под действием эстрогенов и повышения уровней протеина, связывающего компонент комплемента 4b, который взаимодействует с протеином S;

- повышением уровней фибриногена и факторов II, VII, VIII и X;

- увеличением уровней и активности ингибиторов фибринолиза, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI), PAI-1 и PAI-2.

На фоне замедленного кровотока вследствие гормональных, механических воздействий подобные изменения нарушают функциональное равновесие всех звеньев системы гемостаза и создают предпосылки к тромботическим состояниям. Даже при физиологическом течении беременности приблизительно в 6 раз повышается риск венозных тромбозов за счет обструкции венозного возврата растущей маткой, венозной атонии. Нормализация параметров системы гемостаза происходит в течение 4–6 недель после родов (8).

Понятно, что в условиях индуцированной беременности гиперкоагуляции вклад генетически обусловленных тромбофилических дефектов гемостаза становится более значимым.

Семейные случаи венозных тромбозов и тромбозов были описаны еще в самом начале XX века. Однако только с развитием молекулярной биологии и детального изучения системы гемостаза и фибринолиза реализовались исследования в этом направлении и

подтвердили гениальное предположение Рудольфа Вирхова (1856) о том, что сама кровь и ее компоненты могут обуславливать тромбоэмболические осложнения.

Однако, несмотря на относительно невысокую частоту носительства среди европейцев (8–15%), перечисленные наследственные дефекты гемостаза в какой-то мере обуславливают до половины случаев материнских венозных тромбозов и тромбозов. Так, около 40% тромбозов и около 30% акушерских осложнений связаны с наследственными тромбофилиями (17). Согласно данным А.Д. Макацария и соавт. (2003), наследственные формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10–30%. По данным Coulam С.В. и соавт. (2006) (9) наследственные тромбофилии имеют значение, только в тех случаях, когда имеется 3 и более мутации, причем гомозиготная мутация принимается за две мутации, а гетерозиготная считается как одна.

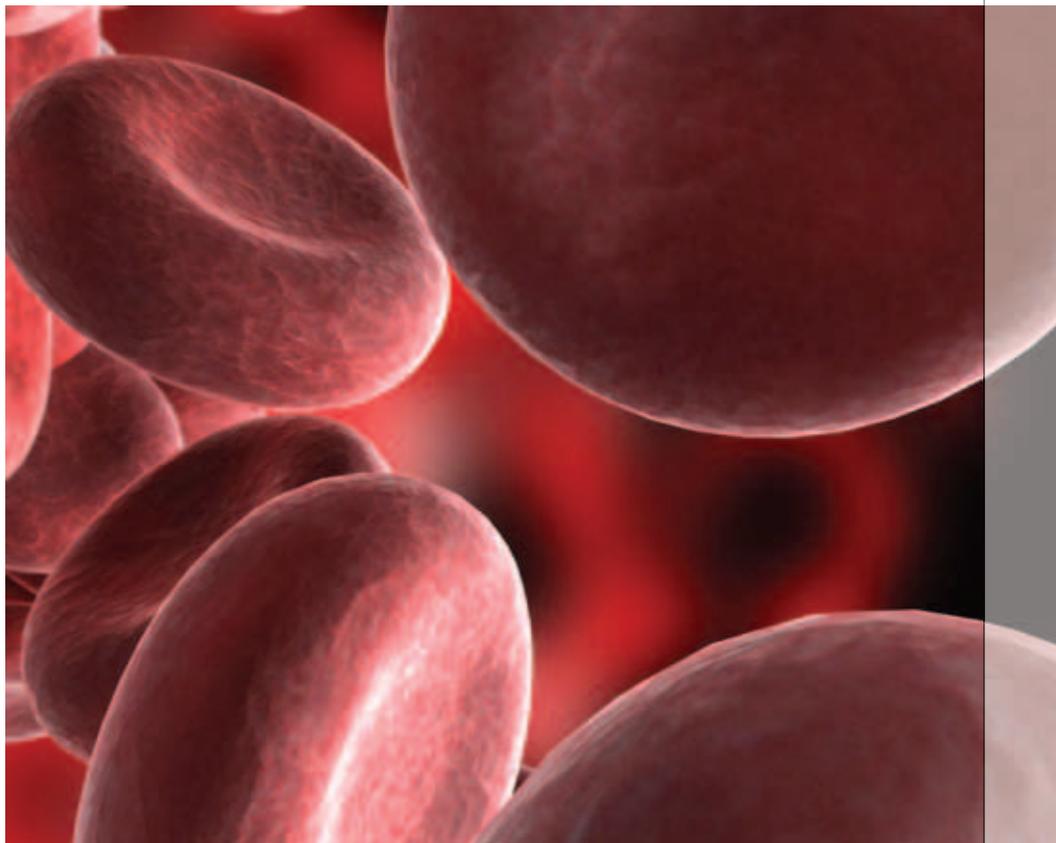
Среди генетически обусловленных тромбогенных дефектов гемостаза наибольшее значение имеют резистентность к активированному протеину С (APC резистентность) в результате гетерозиготной мутации гена фактора V (Leiden) (FVL) mutation, повышение протромбиновой активности, связанной с гетерозиготной мутацией гена протромбина G20210A. Отдельная роль принадлежит мутации гена MTHFR и гипергомоцистемии. Меньшую роль играют дефицит антитромбина III, дефицит протеинов С и S.

Механизмы реализации наследственной тромбофилии при потере беременности точно не установлены. Необходимо также подчеркнуть связь свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма с иммунной и кинин-калликреиновой системой, системой комплемента, факторами ангиогенеза и воспаления (6), которые претерпевают значительную перестройку во время беременности и могут вовлекаться в процессы патогенеза невынашивания беременности при разных формах тромбофилии.

Активированный протеин С (APC) ингибирует факторы свертывания VIII (при участии протеина S) и V путем протеолитического расщепления. Особую роль он играет в предотвращении тромбообразования в неповрежденных сосудах. Лейденская мутация обуславливает устойчивость молекулы фактора V к протеолитическому воздействию APC; передается по аутосомно-доминантному типу. Средняя популяционная частота гетерозиготной мутации гена FV (Leiden) составляет 3–7% среди европейцев; в 18–20% она ответственна за развитие венозных тромбоэмболических осложнений (7). Случаи гомозиготного носительства данной мутации чрезвычайно редки.

APC-резистентность может вызывать различные симптомы тромбоза; наиболее часто – тромбоз глубоких вен; встречается у 3–7% европейцев и у 20–30% пациентов с тромбозами. Хотя APC-резистентность может быть приобретенной, например, при антифосфолипидном синдроме, в большинстве случаев она связана с мутацией фактора V (FVL).

Установлена различная степень связи мутации FVL с повторными репродуктивными потерями, наиболее выраженная в поздние сроки беременности. Так, по данным Rey E. и соавт. (2004) (30), в ранние сроки (до 13 нед. беременности) отношение шансов (OR) составило (2.01 при 95% CI 1.13-3.58), а в поздние (после 22 нед.) – (OR 7.83, 95% CI 2.83-21.7). В то же время связь мутации FVL с однократными потерями после 19 недель беременности была также достоверно



выше, чем в контрольной группе (OR 3.26, 95% CI 1.82-5.83). Кроме того, Preston EE и соавт. (1996) (26) выявили связь данной мутации с антенатальной гибелью плода (OR 2.0, 95% CI 0.5-7.7). Американское общество акушеров и гинекологов сообщает о 2,4-кратном увеличении частоты встречаемости мутации гена FVL, главной детерминанты APC-резистентности, среди женщин с тяжелым гестозом. Также имеются данные о том, что среди женщин с мутацией FVL отмечается статистически более высокая распространенность HELLP-синдрома по сравнению с женщинами без данной мутации (11). В то же время имеются сведения о связи данной мутации с уменьшением кровопотери в родах (22).

Исследования Gopel W. и соавт. (2001) (14) установили, что среди носительниц лейденской мутации частота успешной имплантации при проведении ВРТ вдвое выше. Объяснением этому может служить факт эффективного тромбообразования сосудов на самых ранних сроках беременности – при по-

верхностном контакте эмбриона/бластоцисты с эндометрием, для последующей успешной имплантации. Кстати, в более поздние сроки (после 10 недель) это тромбообразование потребует лечебно-профилактических мероприятий для благоприятного течения беременности и ее исхода.

Мутация гена протромбина FII G20210A локализована в 3-концевой не кодирующей части гена протромбина, что означает, что никаких химических изменений самого протромбина при данной мутации не возникает, но имеет место почти двухкратное повышение концентрации нормального протромбина (18), что повышает риск венозных тромбоэмболических осложнений и ишемических инсультов.

Мутация гена протромбина FII G20210A наследуется по аутосомно-доминантному типу. Гетерозиготными носителями данной мутации являются 1–3% представителей европейцев. Гомозиготный вариант встречается крайне редко. Также данная мутация редко встречается среди представителей



монголоидной расы и африканцев. Риск возникновения венозных тромбозов и тромбоэмболий у носителей мутации гена протромбина FII G20210A в 2–4 раза выше, чем у лиц без данной мутации (19).

Результаты мета-анализа выявили связь мутации гена протромбина FII G20210A с ранними повторными потерями беременности (OR 2,56, 95% CI 1,04-6,29) и однократной поздней потерей плода (OR 2,30, 95% CI 1,09-4,87) (30).

Связь мутаций генов F II G20210A и FVL с повышенным риском тромбоэмболий во время беременности и родов в настоящее время является неоспоримой. Более того, этот риск среди женщин с сочетанием данных мутаций пропорционально выше (12).

Имеются данные о повышенной частоте в 2,3 раза мутации FV (Leiden) у женщин с повторными выкидышами; отмечено также, что мутации FII G20210A и FVL связаны с трехкратным повышением частоты мертворождений (24). Мутация гена протромбина FII G20210A была намного чаще распространена у женщин с задержкой роста плода, отслойкой плаценты, потерей плода во втором триместре, а не у женщин с антенатальной гибелью плода и привычными потерями беременностями (16).

Частота полиморфизма PAI-1 4G/5G в общей популяции составляет около 50%, при этом 20–25% являются гомозиготными носителями с «тром-

богенным» генотипом 4G/4G. Кроме того вариант 4G/4G предрасполагает к ожирению и повышению уровня холестерина.

Glueck C.J. (2001) (13) выявил связь полиморфизма PAI-1 с различными акушерскими осложнениями, при этом более тесную – гомозиготного полиморфизма PAI-14G/4G с тяжелой преэклампсией. Кроме того, имеются данные о том, что риск преэклампсии выше в 2 раза при генотипе 5G/4G по сравнению с носительницами генотипа 5G/5G и ниже также в 2 раза по сравнению с гомозиготными носительницами полиморфизма PAI-1 4G/4G (36). В связи с этим исследование полиморфизма 5G/4G стало обязательной составной частью обследования при наличии в анамнезе осложнений течения беременности (остановки развития на малых сроках, тяжелые гестозы, внутриутробная смерть плода, гипотрофия и задержка внутриутробного развития, хроническая внутриутробная гипоксия плода, преждевременное созревание плаценты).

Надо сказать, что роль полиморфизма PAI-1 в развитии различных осложнений беременности закономерна, поскольку в их основе лежит неполноценная инвазия трофобласта. В условиях гипофибринолиза, обусловленного данным генным полиморфизмом, происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразова-

ния при имплантации, что впоследствии обуславливает неполноценную 1 волну инвазии бластоцисты вследствие недостаточной выработки металлопротеиназ для разрушения экстрацеллюлярного матрикса.

В настоящее время оспаривается связь мутации гена MTHFR C677T и гипергомоцистеинемии (3). В эпидемиологических исследованиях высокого уровня доказательности достоверного повышения риска венозных тромбозов и тромбоэмболий гомозиготных носителей мутации гена MTHFR не было выявлено (28). Наличие связи полиморфизмов MTHFR с различными осложнениями беременности нуждается в доказательных исследованиях (29). Имеются данные о том, что гомозиготная мутация этого гена связана с потерями беременности (6), а сочетание гетерозиготной мутации с приобретенными тромбофилиями, а также сочетание нескольких наследственных тромбофилий повышают риск невынашивания беременности (27). Установлено, что носительницы гомозиготной мутации гена MTHFR C677T имеют удвоенный риск формирования дефект нервной трубки (33).

В настоящее время гипергомоцистеинемия рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции, что выражается угнетающим влиянием на эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов и ведет к снижению ее атромбогенных свойств, антилипопротеидной активности и синтеза тромбомодулина. Гипергомоцистеинемия является самостоятельной причиной, ведущей к тромбоэмболическим осложнениям. Концентрация гомоцистеина снижается при добавлении в рацион фолиевой кислоты, что является общепринятой рекомендацией для беременных с целью профилактики дефектов нервной трубки у плода. Вместе с тем, отсутствуют доказательства, что препараты фолиевой кислоты снижают риск венозных тромбозов и тромбоэмболий (1). В то же время авторы не упоминают о витаминах группы B, играющих важную роль в метаболизме гомоцистеина, хотя позднее появились публикации о влиянии витаминов группы B на снижение уровня гомоцистеина и о вторичной профилактике тромбозов глубоких вен и легочных тромбоэмболических осложнений.

Другим не менее распространенным является полиморфизм гена MTHFR 1298 с заменой глутамина на аланин. Сочетание гетерозиготных форм двух мутаций генов MTHFR соответствует по своему эффекту гомозиготной форме мутации гена MTHFR C677T.

Дефицит антитромбина III наследуется по аутосомно-доминантному типу. Этот белок является кофактором гепарина и основным ингибитором тромбина, Ха, IXa, XIa и XPa факторов и калликреина. Это самый мощный естественный антикоагулянт, на его долю приходится 75% антикоагуляционного потенциала крови. Большинство пациентов с дефицитом АТ-Ш являются гетерозиготами, уровень АТ-Ш у них составляет 45–75%. Гомозиготный тип несовместим с жизнью, за исключением дефицита, связанного с дефектом гепаринсвязывающего домена молекулы АТ-Ш. Больные с наследственным дефицитом АТIII имеют высокий риск не только венозных, но и артериальных тромбозов. В общей популяции частота дефицита АТ-Ш – 1:2000-5000. Количественный дефицит АТ-Ш выявляется у 3–8% людей с тромбозами и ТЭЛА. В семьях с наследственным дефицитом АТ-Ш тромбозы возникают у 50% родственников. Пик тромбозов приходится на 15–35 лет. В целом риск тромбозов, обусловленных дефицитом АТ-Ш, превышает таковой

при дефиците протеинов С, S, APC-резистентности.

Протеин С и его кофактор – протеин S синтезируются в печени при участии витамина К и являются основными ингибиторами факторов V и VIII. Дефицит протеина С наследуется чаще всего по аутосомно-доминантному типу и клинические проявления его во многом сходны с дефицитом АТ-III. Риск венозных тромбозов у гетерозигот по дефициту протеина С повышается в среднем в 7 раз (15).

Связь наследственных тромбофилий с поздними, а не с ранними потерями беременности подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, Roque, H. и соавт. (2004) (32) при обследовании женщин с различными неблагоприятными исходами беременности в анамнезе показали, что наличие наследственной тромбофилии (тромбофилий) было связано с повышением риска потери плода в сроке беременности более 14 недель (OR 3,41, 95% CI 1,9-6,1 для изолированной тромбофилии, OR 3,86, 95% CI 2,26-6,59 для сочетанных тромбофилий). Наличие одной или более тромбофилий было связано с меньшей вероятностью привычной потери беременности в сроке до 10 недель (OR 0,55, 95% ДИ 0,33-0,92 для изолированной тромбофилии, OR 0,48, 95% ДИ 0,29-0,78). В противоположность этому, присутствие у женщины одной или

большого числа тромбофилий было связано с повышением риска потери беременности в срок более 10 недель (OR 1,76, 95% ДИ 0,15-2,94 для изолированной тромбофилии, OR 1,66, 95% ДИ 1,03-2,68 для сочетания тромбофилий).

Приведенные данные свидетельствуют о парадоксальном «протективном» эффекте генетических тромбогенных дефектов гемостаза на становление ранней беременности. Хорошо известно, что в физиологических условиях беременность ранних сроков протекает в условиях гипоксии и замедленного маточно-плацентарного кровотока. Кислород может оказывать отрицательное влияние на эмбриональном этапе развития. Возможно, этим и объясняется, что неблагоприятное влияние наследственных тромбофилий матери на маточно-плацентарный кровоток и транспорт кислорода реализуется в поздние, а не в ранние сроки беременности. Вместе с тем имеются сведения об отрицательном влиянии наследственных тромбофилий и в ранние сроки беременности (31).

В таблице приведены данные о вкладе каждого вида из разобранных наследственных дефектов гемостаза в развитие гестационных осложнений.

Таким образом, наследственные тромбофилии являются причиной тромбоэмболических состояний и связаны с повышенным риском



Риск осложнений беременности при наследственных тромбофилиях(31)

Вид тромбофилии	Ранние потери, OR, 95%CI	Поздние потери, OR, 95%CI	Преэклампсия, OR, 95%CI	ПОНРП, OR, 95%CI	ЗРП, OR, 95%CI
FVLeiden (гомозиготная мутация)	2.71 (1.32–5.58)	1.98 (0.40–9.69)	1.87 (0.44–7.88)	8.43 (0.41–171.20)	4.64 (0.19–115.68)
FVLeiden (гетерозиготная мутация)	1.68 (1.09–2.58)	2.06 (1.10–3.8)6	2.19 (1.46–3.27)	4.70 (1.13–19.59)	2.68 (0.59–12.13)
FII G20210A (гетерозиготная мутация)	2.49 (1.24–5.00)	2.66 (1.28–5.53)	2.54 (1.52–4.23)	7.71 (3.01–19.76)	2.92 (0.62–13.70)
MTHFR C677T (гомозиготная мутация)	1.40 (0.77–2.55)	1.31 (0.89–1.91)	1.37 (1.07–1.76)	1.47 (0.40–5.35)	1.24 (0.84–1.82)
Дефицит АТ	0.88 (0.17–4.48)	7.63 (0.30–196.36)	3.89 (0.16–97.19)	1.08 (0.06–18.12)	нет данных
Дефицит протеина С	2.29 (0.20–26.43)	3.05 (0.24–38.51)	5.15 (0.26–102.22)	5.93 (0.23–151.58)	нет данных
Дефицит протеина S	3.55 (0.35–35.72)	20.09 (3.70–109.15)	2.83 (0.76–10.57)	2.11 (0.47–9.34)	нет данных

различных осложнений беременности: репродуктивными потерями, ПОНРП, задержкой роста плода тяжелой степени, ранним началом преэклампсии тяжелой степени. Развитие тромбозов и тромбоэмболических осложнений у носителей тромбофилических генетических мутаций в большой степени зависит от возраста, факторов окружающей среды и наличия иных тромбофилических мутаций. Носители аллеля, предрасполагающего к тромбофилии, могут не иметь клинической симптоматики заболевания до появления внешних провоцирующих факторов. К последним относятся: беременность, послеродовый период, иммобилизация, хирургическое

вмешательство, травма, опухоли, курение, ожирение, прием гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной терапии. Риск венозных тромбозов и тромбоэмболий дополнительно возрастает у женщин с сочетанными тромбофилическими дефектами гемостаза (10).

Тем не менее риск тромботических осложнений во время беременности при различных тромбофилиях неодинаков. Вклад в развитие тромбоза вносят и другие факторы риска, например, недавняя перенесенная операция, возраст старше 35 лет, число родов в анамнезе, высокие значения ИМТ, курение и длительная неподвижность. Однако наиболее значимым

фактором риска является венозный тромбоз или тромбоэмболия в анамнезе у самой пациентки и у родственника первой линии.

Приведенные литературные данные убедительно свидетельствуют о тромбогенном эффекте описанных выше наследственных тромбофилических дефектов гемостаза. Учитывая, что беременность с ранних сроков развивается в условиях гиперкоагуляции, которая прогрессирует за счет повышения коагуляционного потенциала крови, аддитивное влияние наследственных тромбофилий усугубляет течение гестационного процесса и вызывает разнообразные осложнения беременности, нередко приводящие к ее досрочному прерыванию.



Литература

1. Кашежева А.З., В.С. Ефимов. Гемокоагуляционные аспекты развития гипергомоцистеинемии // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. №4(4). С. 32–33
2. Кашежева А.З., В.С. Ефимов. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии // Тромбоз, гемостаз и реология. 2001. № 1(5). С. 14–18.
3. Калашникова, Е.А., С.Н. Кокаровцева. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции // Медицинская генетика. 2005. Том 4. № 8. С. 386–390.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 235с.
5. Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З. Осложнения течения беременности и гипергомоцистеинемия // Акушерство и гинекология. 2000. № 3. С. 3–5.
6. Altomare I., Adler, L.M. Aledort The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature // Thrombosis Journal. 2007. P. 5–17.
7. Bertina R.M. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // Nature. 1994. 369:64–67.
8. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy (text) / B. Brenner // Thromb Res. 2004. 114:409.
9. Coulam, C. B. Multiple Thrombophilic Gene Mutations Rather than Specific Gene Mutations are Risk Factors for Recurrent Miscarriage // American Journal of Reproductive Immunology. 2006. 360–368.
10. Folkeringa, N, Brouwer, J.L, Korteweg, FJ, et al. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects // Br J Haematol. 2007. 138: 110.
11. Georg–Friedrich von Tempelhoff et al. Incidence of the Factor V Leiden-mutation, Coagulation Inhibitor Deficiency, and Elevated Antiphospholipid-antibodies in Patients with Preeclampsia or HELLP–Syndrome // Thrombosis Research. 2000. 363–365.
12. Gerhardt A. et al. Prothrombin and Factor V Mutations in Women With a History of Thrombosis During Pregnancy and the Puerperium. // N Engl Med. 2000. 342. 374–380.
13. Glueck C.J. et al. Increased Frequency of the Hypofibrinolytic 4G/4G Polymorphism of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene in Women with Obstetric Complications // Obstet Gynecol. 2001. 97:44–48.
14. Gopel W., Ludwig M., Junge AK, et al. Selected pressure for factor V Leiden mutation and embryo implantation / Lancet-2001-v.13, N 358 (Abstr.9289). 1238–1239.
15. Hessmer M. et al. Prevalence of prothrombin G20210A factor, FV G1691A (Leiden) and MTHFR C677T in seven different population determined by multiplex allele-specific risk // Thromb. Haemost. 1999. 81:733.
16. Kupfermink M.J. et al. A Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilia // Hypertens Pregnancy. 2001. 20: 35–44.
17. Kujovich, J.L. Thrombophilia and pregnancy complications // Am J Obstet Gynecol. 2004. 191:412–424.
18. Kutteh, W.H, Triplett DA: Thrombophilias and recurrent pregnancy loss // Semin Reprod Med. 2006. 24 (1):54–66.
19. Kyrle, P.A. et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998. 18:1287–1291.
20. Leroyer C. et al. Prevalence of the 20210A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients // Thrombosis and Haemostasis. 1998. 80:49–51.
21. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia. A meta-analysis // Obstet Gynecol. 2005. 105:182–192.
22. Lindqvist, P.G. et al. Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss—a possible evolutionary selection mechanism // Thromb Haemost. 1998. 79:69–73.
23. Lockwood, C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:754.
24. Martinelli I. et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. // Thromb Haemost. 2001. 86:800–803.
25. Nelen W.L.D.M. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. // Fertil Steril. 2000. 74:1196–1199.
26. Preston, FE, Rosendaal, FR, Walker, ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // Lancet. 1996. 348:913.
27. Rath W. Heilmann L. Therapie von Gerinnungsstörungen in der Schwangerschaft // Gynäkologe. 2005. P.791–798.
28. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. Pathophysiol Haemost Thromb 2002. 32:51.
29. Ren A., Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // Fertil Steril. 2006. 86:1716.
30. Rey E, Kahn SR, David, M, Shrier, I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003. 361:901.
31. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al for The Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (Treats) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2005. 132:171–196.
32. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss // Thromb Haemost. 2004. 91:290.
33. Strain, J.J. et al. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. // Nutrition Society. 2004. 63. P.597–603.
34. Svensson, P.J., Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. // N Engl J Med. 1994. 330:517–552.
35. Unfried G. et al. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage // Obstet Gynecol. 2002. 99:614–619.
36. Yamada, N. et al: The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia // J. Hum. Genet. 2000. 45:138–141.