

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКІВ ВІДШАРУВАННЯ ХОРІОНУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА ЖІНКИ

Дука Ю.М.

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
кафедра акушерства, гінекології та перинатології
факультету післядипломної освіти, доцент*

PREDICTING THE RISKS OF THE HORION BALANCE IN PREGNANCY WOMEN WITH THREATENING OF PREVENTION OF PREGNANCY DEATH FROM WEIGHT OF WOMEN'S BODY

Duka Y.M.

*State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine",
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Faculty of Postgraduate Education, Associate Professor*

АНОТАЦІЯ

Стаття присвячена питанням розробки математичної моделі прогнозування розвитку відшарування хоріону у вагітних жінок залежно від їх маси тіла на підставі розширеного алгоритму діагностики системних порушень у цієї категорії вагітних жінок. На базі обстеження 175 вагітних жінок із різною масою тіла (120 жінок із надмірною вагою та ожирінням й 55 вагітних – із нормальною масою тіла) уточнено механізми розвитку акушерських ускладнень залежно від маси тіла з огляду на їх генетичну детермінованість, гормональний статус, обмінні та цитокинові особливості. Визначено основні генотипи-агресори розвитку гестаційних ускладнень та перинатальних втрат. Запропонований в процесі виконання роботи діагностичний алгоритм, дозволив побудувати адекватну, зручну для застосування в практичній медицині, прогностичну модель щодо оцінки імовірності виникнення відшарування хоріону.

ABSTRACT

The article is devoted to the development of a mathematical model for predicting the development of horion balance in pregnant women depending on their body weight based on an extended algorithm for diagnosing systemic disorders in this category of pregnant women. On the basis of inspection of 175 pregnant women with various body weight (120 women with the excess body weight and obesity, and also 55 pregnant women – with normal body weight) mechanisms of development of obstetric complications depending on body weight are specified. The main genotypes aggressors of development of gestational complications and perinatal losses are defined. The diagnostic algorithm proposed during the execution of the work, allowed to construct an adequate, convenient for use in practical medicine, a prognostic model for assessing the probability of occurrence of horion balance.

Ключові слова: ожиріння, вагітність, тромбофілія, генетична детермінованість, цитокиновий статус, передчасні пологи.

Keywords: obesity, pregnancy, trombofiliya, genetic determinancy, status of tsitokin, premature births.

Вступ.

З'ясування можливої ролі жирової тканини у формуванні ускладнень вагітності у жінок, поєднання його з поліморфізмом генів тромбофілії, циркулюючою сироватковим маркерів, що кодуються вищезгаданими генами, залишається складним і до кінця не з'ясованим завданням. Маловивченими залишаються і ті методи прогнозування гестаційних ускладнень, які характеризували б антропометричні особливості жінок з надмірною масою тіла і ожирінням, і в той же час були б загальнодоступними і інформативними [6,8,9,10,11,12,15].

Зміни в згортальній системі при вагітності, що перебігає фізіологічно, представлені слабкою локальною активацією згортання в матковому руслі, з підвищенням синтезом фібриногену та інших факторів згортання в сполученні зі слабким зниженням рівня природних інгібіторів згортання крові. Однак, навіть в умовах фізіологічної вагітності, імплантація плодового яйця, інвазія трофобласта та плацентация – надзвичайно «інвазивні» процеси I та початку II триместру вагітності, які можливо порівняти із відкритою раневою поверхнею та запальною відповіддю. У цей період ембріон, імплантуючись,

«проривається» крізь епітеліальний шар ендометрію матки, пошкоджуючи при цьому ендотелій, гладком'язовий шар судин матері, змінюючи кровоток. На місці імплантації утворюються продукти відмерлих та ушкоджених клітин. У такій ситуації абсолютно необхідна злагоджена робота – адекватна ефективна реакція епітелію матки для усунення «клітинного сміття». Організм матері при цьому випробує стрес та продукує адекватні механізми для покращеної адаптації до присутності плоду. Ці механізми адаптації не притаманні жінкам із надмірною вагою та ожирінням, у яких активація прозапального статусу залежить від значення ІМТ, що призводить до подальшого потенціювання схильності до гіперкоагуляції з боку системи гемостазу [4,7,8,9,10,14,15,16,17]. Недооцінюється значущість діагностики спадкової схильності до обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, яка зростає при оцінці взаємодії генотип-фенотип. Більшість асоціативних генетичних досліджень не враховують таких феноменів генетичної архітектури, як локусна гетерогенність, фенкопії, ген-середовищні й міжгенні взаємодії [1,2,3,6,9].

Дослідження, які проводяться, доводять необхідність переходу від оцінки ефектів ожиріння з "ІМТ-орієнтованого підходу" до оцінки на підставі наявності або відсутності пов'язаних з ожирінням захворювань – "підхід, орієнтований на ускладнення" (ВООЗ, 2014 р.) [5,11,12,14].

Саме тому, вважаємо актуальним виконання науково-дослідної роботи, яка ґрунтувалася на індивідуалізації підходу до обстеження та лікування гестаційних процесів та ускладнень у вагітних жінок з урахуванням їх індексу маси тіла та дозволила довести важливість своєчасного відокремлення в спостереженні із загальної групи вагітних жінок із надлишковою вагою та ожирінням.

Мета дослідження: побудова адекватних, зручних для застосування в практичній медицині, прогностичних моделей щодо оцінки імовірності виникнення відшарування хоріону у жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від маси тіла.

Матеріали та методи дослідження.

Згідно з метою та завданнями, дослідження проводилось серед 175 вагітних жінок із загрозою невиношування вагітності, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плоду і патології ранніх термінів вагітності КЗ "Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром "ДОР" і надалі спостерігалися увесь гестаційний період до моменту пологів.

Загальний алгоритм створення моделей був таким:

- розподіл усіх пацієнток на 2 групи: основну групу жінок з наявністю досліджуваної ознаки (випадків невиношування вагітності) і контрольну групу жінок з гладким перебігом вагітності і пологів;
- визначення за результатами кореляційного аналізу і розрахунку показників відношення шансів (ВШ) чинників (предикторів), які мають зв'язок з досліджуваною ознакою. Показник ВШ розраховували за формулою [Реброва О.Ю., 2002]:

$$ВШ = \frac{a \cdot d}{c \cdot b}, \quad (1)$$

де a – кількість випадків з наявністю ефекту в основній групі, b – кількість випадків з наявністю ефекту в контрольній групі, c – відсутність ефекту в основній групі, d – відсутність ефекту в контрольній групі.

Якщо значення ВШ від 0 до 1, то це відповідає зниженню ризику; при показниках ВШ рівних 1 – відсутність ефекту; при ВШ вищих за 1 – підвищений ризик.

- за допомогою ROC- аналізу визначення точки розмежування значень обраного чинника, яка забезпечує його максимальну прогностичну цінність за показниками чутливості і специфічності. Дані ROC аналізу представляли як середнє

значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованою за показниками чутливості (ЧТ) і специфічності (СП), і межі 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Точкою розмежування вважалось значення, найближче до ідеальної точки, де специфічність та чутливість = 1. Чим вище AUC, тим більшу прогностичну (діагностичну) цінність має тест. При значенні AUC, рівному 0,5, прогностична цінність відсутня;

- з використанням методу логістичної регресії оцінка імовірності виникнення ускладнення внаслідок дії окремого чинника шляхом побудови однофакторних регресійних моделей;
- розрахунок коефіцієнтів інформативності Кульбака (I) для кожного чинника для прогнозування ризиків (формула 2):

$$I = 10 \lg \frac{P_1}{P_2} \cdot 0,5 \cdot (P_1 - P_2), \quad (2)$$

де I – інформативність показника для прогнозу; P_1 , P_2 – відносна частота реєстрації показника у групах;

- обчислення вагових прогностичних коефіцієнтів (ПК) для кожного чинника за допомогою послідовного аналізу Вальда;
- розрахунок сумарного балу ПК для кожного спостереження в основній і контрольній групах;
- оцінка імовірності виникнення ускладнення внаслідок сумісної дії чинників шляхом побудови багатофакторних регресійних моделей з визначенням граничних значень сумарного балу, що дозволяють класифікувати вибірку на групи з низьким, помірним і високим ризиком. Високий ризик визначався якщо обчислена імовірність (P) перевищувала 0,5 або 50 %;

- перевірка адекватності побудованих регресійних моделей і розрахунок показників ефективності методу прогнозування: чутливість (ЧТ), специфічність (СП), точність/ безпомилковість прогнозу (ТП), відтворюваність/ валідність (ВП) [13].

Результати досліджень та їх обговорення.

Створення математичних моделей прогнозування імовірності відшарування хоріону у жінок з анамнестичною загрозою переривання вагітності проводили на двох вибірках. До основної групи увійшла 61 жінка з клінічними ознаками відшарування (наявність кров'янистих виділень під час вагітності, УЗ-ознаки наявності ретрохоріальної гематоми). Інші 114 жінок без таких ознак склали контрольну групу.

За даними кореляційного аналізу і розрахунку показника відношення шансів було відібрано 11 чинників, які підвищували ризик відшарування хоріону у жінок із загрозою невиношування вагітності з $p < 0,10$ (табл. 1).

Показники, відібрані для моделі прогнозування ризику відшарування плодових оболонок та/ або хоріону

Чинник ризику	Точка розмежування	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ/СП (%)	ВШ (95% ДІ)	p
Демографічні і анамнестичні показники					
Вік, років	> 31	0,618 (0,541-0,690)	57,4/ 65,8	2,59 (1,36-4,92)	0,003
Безпліддя	так	0,598 (0,522-0,671)	44,3/ 72,8	2,13 (1,10-4,10)	0,023
Гінекологічні операції	так	0,588 (0,511-0,662)	62,3/ 55,3	2,04 (1,08-3,87)	0,026
Гіперкоагуляцій-ний синдром	так	0,555 (0,501-0,630)	19,7/ 91,2	2,55 (1,02-6,34)	0,043
Клінічні показники					
Рівень плацентациї низький	так	0,660 (0,584-0,729)	57,4/ 74,6	3,95 (2,03-7,67)	<0,001
Генетичні маркери					
Поліморфізм гену ITGB3-β інтегрін	> 0	0,575 (0,499-0,650)	44,3/ 69,3	1,79 (0,94-3,43)	0,076
Мутація 1 синтази окису азоту 3 (NOS3 C786T)	2	0,620 (0,516-0,716)	55,8/ 67,3	2,60 (1,13-5,98)	0,022
Мутація гену F ₅	2	0,545 (0,508-0,620)	9,8/ 99,1	12,3 (1,43-106,5)	0,004
Лабораторні маркери					
Ат до ТПО, МЕ/мл	> 12,6	0,611 (0,523-0,694)	47,9/ 74,4	2,68 (1,26-5,68)	0,009
ТТГ, мкМО/мл	> 2,05	0,635 (0,553-0,712)	38,5/ 85,7	3,75 (1,68-8,36)	<0,001
TNF-α, пг/мл	> 0,31	0,626 (0,520-0,723)	73,2/ 54,7	3,30 (1,35-8,02)	0,006

Примітки: 1. ЧТ/ СП – показники чутливості/ специфічності;

2. ВШ (95% ДІ) – відношення шансів (95% довірчий інтервал);

3. p – рівень діагностичної значимості показника.

Встановлено, що шанси виникнення цього ускладнення вірогідно (від $p < 0,05$ до $p < 0,01$) зростають у жінок старше 31 року в 2,59 рази (95% ДІ 1,36-4,92), $r = 0,195$; за наявності діагностованого первинного або вторинного безпліддя – в 2,13 рази (95% ДІ 1,10-4,10), $r = 0,173$; тенденції до гіперкоагуляції в системі гемостазу – в 2,55 рази (95% ДІ 1,02-6,34), $r = 0,157$; гінекологічних оперативних втручань в анамнезі – в 2,04 рази (95% ДІ 1,08-3,87), $r = 0,167$ (табл. 1). Низький рівень плацентациї підвищує відносний ризик відшарування хоріону майже вчетверо (ВШ=3,95; 95% ДІ 2,03-7,67; $r = 0,316$; $p < 0,001$).

Підвищений ризик відшарування хоріону асоціювався з патологічною мутацією в генах F₅-Лейден (ВШ=12,3; 95% ДІ 1,43-106,5; $r = 0,218$; $p < 0,01$) і синтази окису азоту 3 (ВШ=2,6; 95% ДІ 1,13-5,98; $r = 0,173$; $p < 0,05$), а також з наявністю гетерозиготних або патологічних поліморфізмів гену ITGB3-β інтегрін (ВШ=1,79; 95% ДІ 0,94-3,43; $r = 0,135$; $p < 0,10$).

Серед лабораторних маркерів важливе значення для прогнозування ризику виникнення цього

ускладнення у жінок із загрозою переривання вагітності мали 3 показники: збільшена продукція гормонів щитовидної залози – ТТГ понад 2,05 мкМО/мл (ВШ=3,75; 95% ДІ 1,68-8,36; $r = 0,275$; $p < 0,001$) і Ат до ТПО понад 12,6 МЕ/мл (ВШ=2,68; 95% ДІ 1,26-5,68; $r = 0,227$; $p < 0,01$), а також прозапального цитокіну TNF-α понад 0,31 пг/мл (ВШ=3,3; 95% ДІ 1,35-8,02; $r = 0,207$; $p < 0,01$).

Результати прогнозування ризиків відшарування хоріону за однофакторними логістичними регресіями, представлені в табл. 7.10, свідчать, що імовірність ускладнення у жінки з анамнестичними випадками самовільного абортів перевищує 50 % (високий ризик) за наявності гомозиготного поліморфізму за алелем 2 генів F₅-Лейден ($P = 0,857$ або 85,7 %) і синтази окису азоту 3 ($P = 0,571$), низькому розташуванні плаценти ($P = 0,547$), схильності до гіперкоагуляції ($P = 0,545$) та підвищеному рівні виділених лабораторних показників – ТТГ ($P = 0,588$), TNF-α ($P = 0,556$), Ат до ТПО ($P = 0,511$). Водночас, при відсутності цих маркерів або значеннях показників нижче граничного рівня, ризик перевищує 20 % (Рмін. від 0,234 до 0,339), що пояснюється дією інших факторів.

Ранжування виділених чинників ризику за показником інформативності показало, що найвищу значущість мають: низький рівень плацентациї ($I = 0,64$), рівень ТТГ понад 2,05 мкМО/мл ($I = 0,48$) і наявність патологічної гомозиготи гену F₅-Лейден

(I=0,45).

Водночас, прогнозування ризику відшарування хоріону тільки за одним показником здебільшого має відносно низьку чутливість (ЧТ від 9,8 %

до 38,5 %), але високу специфічність (СП від 85,7 % до 99,1 %) (див. табл. 2), що вимагає оцінювати ризик ускладнення за сукупністю чинників.

Таблиця 2

Показники оцінки ризику відшарування плодових оболонок та/ або хоріону в залежності від основних чинників

Чинник ризику	Точка розмежування	Рмін./ Рмакс.	I	ПК	Ранг
Демографічні і анамnestичні показники					
Вік, років	> 31	0,257/ 0,473	0,23	2	6
Безпліддя	так	0,291/ 0,466	0,17	2	9
Гінекологічні операції	так	0,267/ 0,427	0,09	1	11
Гіперкоагуляцій-ний синдром	так	0,320/ 0,545	0,22	4	8
Клінічні показники					
Рівень плацентазії низький	так	0,234/ 0,547	0,64	4	1
Генетичні маркери					
Поліморфізм гену ITGB3-β інтегрін	> 0	0,301/ 0,435	0,14	2	10
Мутація 1 синтази окису азоту 3 (NOS3 C786T)	2	0,339/ 0,571	0,23	2	7
Мутація гену F5	2	0,327/ 0,857	0,45	10	3
Лабораторні маркери					
At до ТПО, МЕ/мл	> 12,6	0,281/ 0,511	0,28	3	5
ТТГ, мкМО/мл	> 2,05	0,276/ 0,588	0,48	4	2
TNF-α, пг/мл	> 0,31	0,275/ 0,556	0,34	2	4

Примітки: 1. Рмін./ Рмакс. – імовірність ризику невиношування вагітності при відсутності / наявності таких чинників ризику;

- 2. I – інформативність чинника ризику;
- 3. ПК – прогностичний коефіцієнт.

Побудовані за допомогою послідовного аналізу Вальда, логіт-регресійного і ROC-аналізу багатофакторні моделі (адекватність з $p < 0,001$ за критерієм χ^2) дозволили оцінити імовірність розвитку ускладнення за сукупною дією чинників (табл. 3, 4). Зокрема, високий ризик ($P > 50\%$) відшарування хоріону, розрахований за клініко-анамnestичними показниками, прогнозується, якщо Σ ПК за всіма складовими дорівнює або перевищує 6 балів. При

Σ ПК ≥ 13 балів – ризик дуже високий ($P > 90\%$).

Додавання до клініко-анамnestичних показників ПК генетичних маркерів сприяло підвищенню показників специфічності відповідної прогнозувальної моделі до СП=91,2 %, але показник чутливості залишився низьким (ЧТ=42,6 %). Прогнозування ризику відшарування плодових оболонок та/ або хоріону за 3 лабораторними маркерами також має високу специфічність (90,4 %), але низьку чутливість (31,1 %).

Таблиця 3

Показники оцінки ризику відшарування плодових оболонок та/ або хоріону за сукупною дією окремих чинників

Показники	Точка розмежування	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ/СП (%)	ВШ (95% ДІ)
Клініко-анамnestичні	≥ 6	0,736 (0,664-0,800)	45,9/ 83,3	1,33 (1,19-1,49)
Клініко-анамnestичні, генетичні	≥ 8	0,771 (0,701-0,831)	42,6/ 91,2	1,31 (1,19-1,46)
Лабораторні	≥ 4	0,702 (0,625-0,772)	31,1/ 90,4	1,37 (1,18-1,58)
В цілому (всі чинники)	≥ 11	0,833 (0,766-0,888)	62,3/ 89,5	1,36 (1,23-1,51)

Примітки: 1. ЧТ/ СП – показники чутливості/ специфічності;

2. ВШ (95% ДІ) – відношення шансів (95% довірчий інтервал).

Групи ризику даного ускладнення у жінок із загрозною переривання вагітності за 11 вище переліченими чинниками склали відповідно (рис. 1, табл. 4): якщо Σ ПК =0 балів, то ризик дуже низький (імовірність відшарування $P < 3,8\%$), при сумі ПК від 1

до 6 балів – ризик низький ($P \leq 20,2\%$), при сумі ПК від 7 до 10 балів – ризик помірний ($P \leq 50\%$), від 11 до 17 балів – ризик високий ($P > 50\%$), Σ ПК ≥ 18 балів – ризик дуже високий ($P > 90\%$).

Таблиця 4

Характеристики моделей прогнозування ризику відшарування плодових оболонок та/або хоріону за сукупною дією окремих чинників

Показники	Ступінь ризику при ΣПК					Ефективність моделі (ТП/ВП)
	дуже низький (P≤5%)	низький (P≤25%)	помірний (P≤50%)	високий (P>50%)	дуже високий (P>90%)	
Клініко-анамнестичні	–	0 - 3	4 - 5	6 - 12	≥13	70,3/ 35,0%
Клініко-анамнестичні, генетичні	–	0 - 4	5 - 7	8 - 15	≥16	74,3/ 36,6%
Лабораторні	–	0-1	2 - 3	4 - 9	≥10	69,7/ 26,4%
В цілому (всі чинники)	0	1 - 6	7 - 10	11 - 17	≥18	80,0/ 52,1%

Примітка. ТП/ВП – показники точності прогнозу/ валідності.

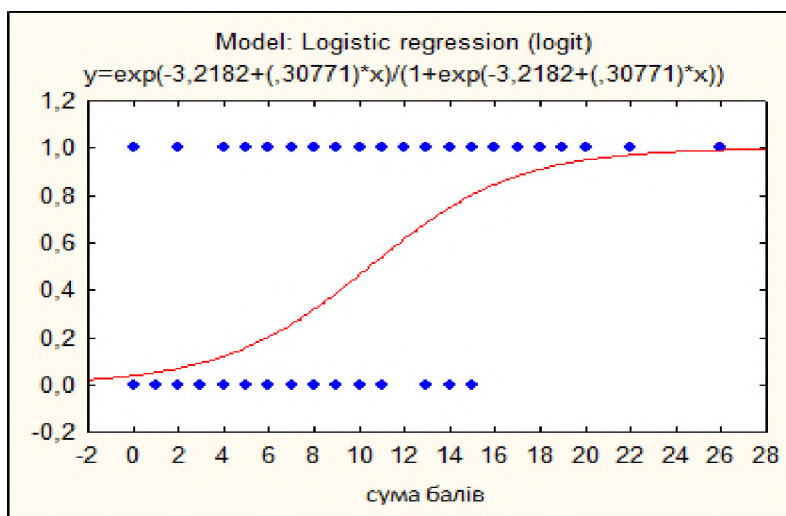


Рис. 1. Залежність теоретичної імовірності ризику відшарування плодових оболонок та/або хоріону від сумарного балу ПК, розрахованого за 11 показниками.

Порівняння окремих моделей між собою показало відсутність вірогідних розбіжностей (від $p=0,119$ до $p=0,491$ між ROC-кривими). Найменшу точність для прогнозування імовірності відшарування хоріону має модель, отримана тільки за лабораторними показниками (площа під кривою AUC до-

рівнює 0,702), а найвищу – загальна модель, побудована з урахуванням всіх виділених чинників ризику (AUC=0,833). Остання вірогідно відрізняється від усіх моделей, побудованих за окремими групами показників, – від $p=0,033$ до $p=0,005$ між ROC-кривими (рис. 2).

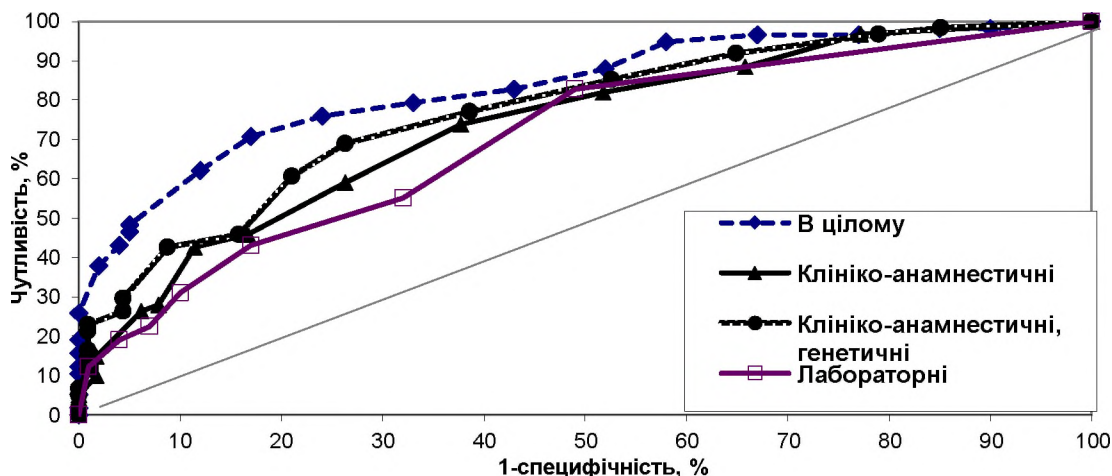


Рис. 2. Порівняння ROC-кривих для прогнозування ризику відшарування плодових оболонок та/або хоріону за сукупною дією окремих чинників.

Висновки.

Таким чином, показники ефективності методу прогнозування відшарування хоріону у жінок із загрозою переривання вагітності за 11 чинниками склали: чутливість – 62,3 %, специфічність – 89,5 %, точність прогнозу – 80,0 %, валідність – 52,1 %, що відповідає критеріям помірної (середньої) оцінки.

Література

1. Абашева И.Ш. Полиморфизм генов, predisposing к развитию воспаления и тромбозов, у беременных женщин с синдромом потери плода в анамнезе / И.Ш. Абашева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т.9, №6. – С.87-89.
2. Айламазян Э.К. Наследственная тромбозофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. - №3. – С.3-9.
3. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикторной медицины / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Е.В. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
4. Баркаган З.С. Руководство по гематологии. - 3-е изд. Т.3 / З.С. Баркаган, А.И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2005. - 416 с.
5. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением / Р.Р. Бериханова, Г.И. Хрипунова // Акушерство и гинекология. – 2007. - №6. – С.9-12.
6. Бондарь Т.П. Генетические факторы развития тромбозофилии у беременных / Т.П. Бондарь, А.Ю. Муратова // Вестник РУДН. Серия «Медицина», 2012. – Т.1, №1. – С. 119-120.
7. Ведение беременности и родов у больных с метаболическим синдромом и тромбозофилией / А.Д. Макацария, С.М. Баймурадова, Е.Б. Передеряева, Т.Б. Пшеничникова // Врач. – 2006. - № 14. – С. 45-47.
8. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова. – М.: Триада-Х, 2005. – 216 с.
9. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы тромбозов у женщин в акушерской патологии в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Верейна // Акушерство и гинекология. – 2011. - №3. – С. 27-31.
10. Зайнулина М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза / М.С. Зайнулина // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 1. – С.73-82.
11. Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, А.В. Акиншина – М.: МИА, 2006. – 448 с.
12. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария. – М.: МИА, 2011. – 1056 с.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
14. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2007. - №5. – С. 24-27.
15. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Second Advanced Training Course in Thrombosis and Haemostasis / R. Arya // Br. J. Haematol. – 2011. – Vol. 153. – P. 698-708.
16. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus / E. Banoo, F. Shnili, Z. Badamchizadeh [et al.] // J. Diabetes. Metab. Disord. – 2013. – Vol.12, N 3. – P. 186-194.
17. Hemostasis alterations in metabolic syndrome / I. Palomo, M. Alarcon, R. Moore-Carrasco, J.M. Argiles // Inter. J. Molecular Medicine. – 2006. – Vol. 18. – P. 969-974.