

УДК 616.151.512

Синдром липких тромбоцитов и осложнения беременности

П.О. Соцкий

*Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0001, Ереван, ул. Абовяна, 34/3*

Ключевые слова: синдром липких тромбоцитов (SPS), агрегация тромбоцитов, реакция высвобождения тромбоцитов, акушерские осложнения, полиморфизм генов, артериальные и венозные тромбозы, эмоциональный стресс, индукторы агрегации

Определение. Синдром липких тромбоцитов представляет собой наследственно обусловленную повышенную чувствительность рецепторов тромбоцитов к индукторам агрегации. Применительно к проблемам репродуктологии этот вопрос изучен фрагментарно. Тем не менее, в настоящее время существуют все основания говорить об участии SPS в акушерской патологии.

История вопроса. Время открытия SPS приходится на 1982 год, когда Маммен Е.Ф. впервые обнаружил эту патологию в своей лаборатории. По определению автора, SPS – это дисфункция тромбоцитов, ассоциируемая с артериальными и венозными тромбозами и наследуемая аутосомно-доминантным путем. Она характеризуется гиперагрегацией тромбоцитов в бедной тромбоцитами плазме в присутствии аденозиндифосфата (АДФ) и адреналина. Существуют три типа SPS : тип I , когда в качестве индукторов агрегации используется АДФ и адреналин, тип II – только адреналин и тип III – только АДФ. Точная этиология заболевания изучена недостаточно, но считается, что клинические симптомы, особенно артериальные тромбозы, часто появляются после эмоционального стресса. Повышенная чувствительность тромбоцитарных рецепторов к выбросу адреналина проявляется лишь в определенных условиях, о чем свидетельствует нормальный уровень тромбоцитарного фактора 4 (PF 4) и b-тромбоглобулина (b-TG). Автор пришел к выводу, что тромбоциты не всегда находятся в активированном состоянии, они становятся гиперактивными при добавлении АДФ или адреналина т.е. индукторов агрегации. В основу развития учения об SPS легло клиническое наблюдение 24-летней женщины, которая поступила в лабораторию Маммен для обследо-

вания на гиперкоагуляцию. У нее был диагностирован острый инфаркт миокарда (ОИМ) на 7-м месяце беременности без других идентифицируемых факторов риска. Признаков атеросклероза при коронарной ангиографии обнаружено не было. Семейный анамнез показал, что мать пациентки перенесла ОИМ во время одной из трех беременностей, а у 18-летнего брата наблюдались приступы стенокардии без сопутствующих заболеваний коронарных артерий. При обследовании установлены нормальные показатели базовых тестов коагуляции и исключены известные на то время дефекты гемостаза – дефицит антитромбина III (АТ III), протеина С (РС) и протеина S (PS). Рутинные исследования агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме (PRP) со стандартными концентрациями АДФ, коллагена, адреналина, арахидоновой кислоты, ристоцетина, тромбина отклонений не выявили. Поскольку агрегационные ответы на стандартные концентрации АДФ и адреналина (2,34 и 11 мкМ соответственно) составляли практически 100%, концентрации АДФ и адреналина были разбавлены. Дозозависимый ответ пациентки с SPS имел отличия по сравнению с контролем. Ниже приводятся типы кривых агрегатограммы по Маммен (рис. 1).

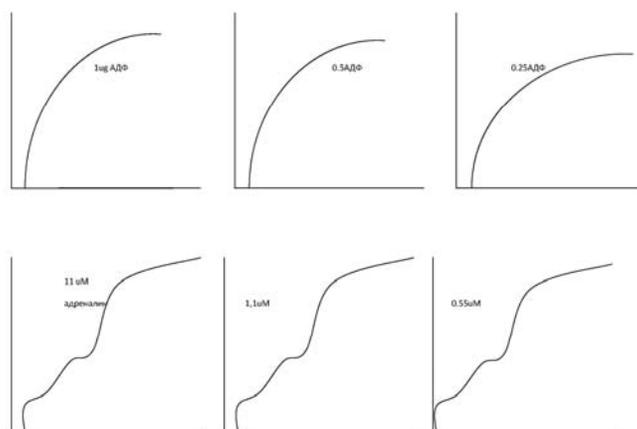


Рис. 1. Типичные модели агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином у пациентки с SPS

Сделано заключение, что гиперактивность тромбоцитов наблюдается при использовании АДФ и адреналина. Другие индукторы агрегации подобного воздействия не оказывали. Тестируя родителей, брата и сестру пациентки, Маммен обнаружил, что принципиально аналогичные типичные кривые агрегатограмм обнаружены у матери и брата пациентки с SPS. И они отличались от моделей агрегации отца и сестры, соответствующих норме. Симптомы заболевания у них отсутствовали тоже. Так был открыт

SPS. Исследования повторялись многократно с использованием различных агрегатометров и методик. Результаты всегда оказывались воспроизводимыми [23-25]. Пациентка и другие члены семьи получали лечение аспирином (81 мг/сут.), после назначения которого функциональная активность тромбоцитов приходила в норму. Отмена аспирина вновь вызывала появление типичных кривых агрегатограммы (рис. 2).

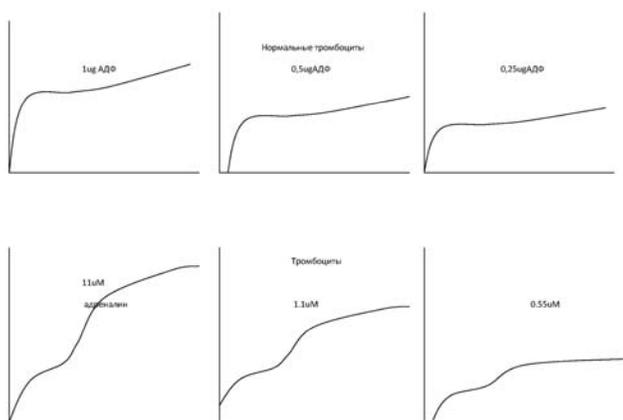


Рис. 2. Модели агрегации с АДФ и адреналином у здорового человека

Полученные результаты побудили создать группу для изучения, состоящую из 41 пациента со стенокардией или ИМ в анамнезе с нормальными показателями коронарной ангиографии; контрольная группа состояла из 71 человека. В основной группе у всех были обнаружены значительные различия в агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином ($p < 0,001$). Все пациенты получали низкие дозы аспирина, вследствие чего оставались асимптомными. Только у одного наблюдался фатальный массивный ИМ. Была изучена также группа пациентов моложе 45 лет с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и инсультами. У них обнаружена гиперактивность тромбоцитов и отягощенный семейный анамнез по ИМ, ТИА и инсультам. Большинство из пострадавших членов семьи показали те же лабораторные модели агрегации, как и при SPS. И тогда ауто-сомно-доминантный тип наследования стал очевидным. В сотрудничестве с офтальмологом автором изучено 20 пациентов с идиопатической ишемической невропатией зрительного нерва, которая давала временную или постоянную потерю зрения, как правило на один глаз. Были выявлены статистически достоверные различия в АДФ и адреналин-индуцированной агрегации по сравнению с контролем. К 1996 году Mammen обследовал уже 200 пациентов и определил 2 типа синдрома: один – классический с типичной моделью гиперагрегации на АДФ и адреналин, другой – с

повышенной склонностью к гиперагрегации на адреналин, обозначенный как тип II. Пациенты двух типов клинически были неразличимы, но в семьях наблюдался либо тип I, либо тип II. Смешанных типов в одних и тех же семьях не выявлено. SPS обнаружен также у больных с венозным тромбозом, рецидивирующим после приема оральных антикоагулянтов. В целом, большинство пациентов имели артериальные формы тромбозов, венозные – наблюдались сравнительно редко.

Диагностика функции тромбоцитов. Методы исследования функции тромбоцитов воспроизводят основные этапы фундаментальной реакции тромбоцитов, которые могут происходить в организме *in vivo*. Для оценки гемостатической функции тромбоцитов *in vitro* применяют: определение времени кровотечения, определение циркулирующих агрегатов тромбоцитов, количество тромбоцитов, объем тромбоцитов, адгезивность тромбоцитов, ретракцию кровяного сгустка, агрегацию тромбоцитов при стимуляции АДФ, коллагеном, адреналином, тромбином, арахидоновой кислотой, серотонином, ристоцетином, определение PF4 и b-TG, коагулянтную активность тромбоцитов на ТЭГ и т. д. [2,5,6,12,23-25].

Многие методы оценки функции тромбоцитов являются трудоемкими, дорогостоящими и не поддаются стандартизации. В первую очередь, это касается агрегации и адгезии тромбоцитов. Большой вклад в исследование тромбоцитарных функций внесли отечественные ученые Габриелян Э.С. и Акопов С.Э. [5]. Согласно их данным, изучение функции тромбоцитов представляет собой достаточно сложную задачу как в связи с тем, что функциональное состояние кровяных пластинок включает в себя много взаимосвязанных параметров, так и ввиду того, что на тромбоциты может оказывать влияние множество разнообразных факторов, затрудняя тем самым возможность адекватной оценки исследуемых параметров. При этом приходится учитывать все методические тонкости, начиная от способа забора крови, до приготовления богатой тромбоцитами плазмы и подсчета числа тромбоцитов. Адгезию тромбоцитов изучают с помощью методов, основанных на адгезии тромбоцитов не к чужеродной поверхности, а непосредственно к сосудистой стенке или ее компонентам. Методы изучения агрегации тромбоцитов используются как *in vivo*, так *in vitro*. Наиболее удачным методом оценки агрегатообразования *in vivo* считается метод Wu и Ноак (1974). Методы исследования агрегируемости тромбоцитов *in vitro* можно разделить на фильтрационные и нефелометрические [5]. Наиболее широко используемыми методами являются нефелометрические. Принцип этой группы методов основан на измерении рассеяния света (PRP) в ходе образования тромбоцитарных агрегатов (Born, 1962). Предложено большое количество вариантов этой методики, основанных на использовании различных серий оптических приборов: ФЕК (В.А. Люсов и соавт., 1976), СФ – 14 (А.П. Маркунена и соавт. 1980), Specord US VIS (Н. Е. Евлентева, Н. Б. Черняк, 1879). Система РЕА – 100

(Mammen E.F., 1998). Расчет агрегатограммы предусматривает выделение следующих основных параметров: амплитуда или степень агрегации (A1); степень дезагрегации (A2); время агрегации (T1); время дезагрегации (T2); скорость агрегации и дезагрегации. Не все эти параметры одинаково информативны и воспроизводимы. Анализ большого фактического материала позволил Avenarius and Deinhard (1980) сделать вывод, что воспроизводимость величин скорости агрегации очень низка. Наиболее информативной и воспроизводимой оказалась оценка степени агрегации, которую можно рекомендовать в качестве основного параметра при исследовании агрегации тромбоцитов, особенно в клинической практике [5]. Форма агрегатограммы и степень агрегации зависят не только от способности к ней тромбоцитов и концентрации агрегирующего фактора, но и от числа тромбоцитов и их перемешивания. Отсюда вытекает необходимость строгой стандартизации числа тромбоцитов и условий перемешивания проб при проведении исследований. Подробный отчет о методах исследования и порядке их выполнения представлен в первоисточниках [5,24,25]. Как и все остальные параметры функционального состояния тромбоцитов, реакция высвобождения исследуется *in vivo* и *in vitro*. Среди методов *in vivo* наиболее оптимальным в настоящее время считается определение в концентрации крови b-TG, являющегося избирательным маркером тромбоцитарной секреции (Zahavi, Kakkar, 1980). Показано, что при развитии реакции высвобождения, например при окклюзионных заболеваниях, содержание этого белка возрастает почти в 10 раз (Bender et al., 1980). Разработаны высокоэффективные методы радиоиммунологического определения b-TG, отличающиеся, однако, значительной сложностью (Rasi et al., 1980). Но необходимо отметить, что не все авторы признают абсолютную селективность данного метода оценки тромбоцитарной секреции. По-видимому, более правильно исследовать этот параметр не по одному секретлируемому веществу, а по их комплексу. Интересный подход такого плана разработали Kaplan and Owen (1981). Эти авторы предложили оценивать реакцию высвобождения одновременным определением b-TG и PF 4. При этом тромбоцитарная секреция характеризуется отношением этих веществ в плазме. Если наблюдается реакция высвобождения, их отношение повышается, в случае других причин оно понижается.

Методы исследования реакции высвобождения *in vitro* разнообразны и основаны на увеличении концентрации в пробе одного из многочисленных веществ, секретлируемых тромбоцитами, при стимуляции тромбоцитов индукторами (АДФ, коллаген, тромбин, адреналин и т.д.). Активация тромбоцитов представляет собой первичную реакцию под воздействием индукторов, являясь важным условием последующей агрегации. Агрегация зависит от дозы индуктора. В небольших концентрациях (ниже $1 \cdot 10^{-6}$ М) агрегация обратима и переходит в дезагрегацию через 8-12 минут. В случае более высоких концентраций индуктора первая фаза

агрегации сменяется второй – уже не обратимой. Она связана с реакцией высвобождения тромбоцитов. Двухфазная необратимая агрегация может быть индуцирована и гораздо меньшими концентрациями АДФ в случае сочетания его с адреналином или тромбином даже в очень малых концентрациях *in vivo* и *in vitro*. Таким образом, степень агрегации тромбоцитов под воздействием АДФ и других индукторов определяется большим количеством разнообразных факторов, исследование которых имеет большое значение в понимании механизмов расстройства тромбоцитарного звена гемостаза и тромбогенеза в патологии.

Диагностика активации системы гемостаза

Молекулярные маркеры в диагностике тромбофилических состояний. К основным маркерам относятся: неактивный энзимный комплекс тромбин- антитромбин III (ТАТ), фрагменты протромбина F1+2, Д-димер, фибринопептид А, b-TG и PF4, АТ III, PC, PS, тканевой активатор плазминогена (t-РА), РАI-1, фактор Виллебранда (FVW), продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФФ), агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, адреналином, а также другие коагулогические тесты, такие как: гиперфибриногенемия, укорочение АЧТВ, активированного времени рекальцификации, тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Значение тестов. ТАТ – прямая диагностика ДВС-синдрома, диагностика тромбофилических состояний, F 1+2 позволяет судить о нарастании ДВС-синдрома, нарастание b-TG и PF4 – значительная активация тромбоцитарного звена системы гемостаза. Уменьшение содержания АТ III до 70% – интенсивное потребление или повышенная метаболизация, высокий риск тромбоза, а также может быть следствием снижения синтеза, дефицит PC – рецидивирующие венозные тромбозы. Фактор Виллебранда–маркер дисфункции эндотелия. Чрезмерно высокий уровень приводит к патологической активации тромбоцитов. ПДФФ – маркер текущего ДВС-синдрома, Д- и Е-фрагменты, характерные для хронической формы, X- и У-фрагменты – для острой. Агрегация тромбоцитов с АДФ $1 \cdot 10^{-3}$ М – оценка интенсивности агрегации, АДФ $1 \cdot 10^{-7}$ М – оценка дезагрегации тромбоцитов, АДФ $1 \cdot 10^{-5}$ М и адреналин – позволяет судить о реакции высвобождения, секреторной функции тромбоцитов [6,12].

Диагностика полиморфизма генов тромбоцитарных гликопротеинов (рецепторов). Гиперчувствительность к индукторам агрегации обусловлена полиморфизмом гена A1/A2 рецептора тромбоцитов к гликопротеину Pб/Ша [1].

Клинические проявления. Клинически SPS может проявляться как стенокардия, острый инфаркт миокарда, инсульты, артериальные и венозные рецидивирующие тромбозы на фоне антикоагулянтной терапии. Клинические симптомы часто возникают после эмоционального стресса. С 2000г. в литературе появляются сообщения о связи SPS с такими аку-

шерскими осложнениями, как невынашивание, антенатальная гибель плода, гестозы, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), бесплодие, неудачи ЭКО, ранние преембрионические потери, тромбоэмболические осложнения на фоне приема оральных контрацептивов и заместительной гормонотерапии [6,16-18,20,26,29,30].

В 1998 г. Vick опубликовал свой опыт работы с SPS. Он начал исследование в 1995г. и через два года изучил 153 пациента с необъяснимыми артериальными и венозными тромбозами. У 21% пациентов с необъяснимыми артериальными тромбозами (ОИМ, ТИА, тромботический инсульт, тромбоз сетчатки и периферические артериальные тромбозы) этиологическим фактором являлся SPS. У 13,2% пациентов SPS являлся причиной необъяснимых венозных тромбозов. Ни в одном случае не был выявлен III тип SPS, характеризующийся чувствительностью к АДФ. Vick пришел к выводу, что SPS встречается довольно часто и является вторым дефектом, приводящим к венозному тромбозу, лишь немного уступающим APC-R и наиболее распространенным наследственным дефектом коагуляции, приводящим к артериальным тромбозам.

В 1997 г. в Германии появилось сообщение о двух случаях пациентов с цереброваскулярными тромбозами. Было отмечено, что низкие дозы аспирина нормализовали агрегатограммы больных. В публикациях был представлен также случай пациента с тромбозом глубоких вен во время приема оральных антикоагулянтов, дан обзор литературы. Подчеркнута связь между эмоциональным стрессом и развившейся клинической картиной.

Взаимосвязь с другими генетическими тромбофилиями. Комбинации множества дефектов гемостаза в настоящее время хорошо изучены и могут заметно увеличивать риск развития тромбоэмболических осложнений. Недавно было опубликовано сообщение, касающееся молодой женщины с двусторонним инсультом. У нее имел место не только SPS, но и дефицит протеина S (PS) и APC-R в гомозиготной форме. Этот случай показывает, что множественные генетические дефекты могут сопровождать SPS. В декабре 1998 г. Andersen сообщил на симпозиуме, состоявшемся на 40-м заседании Американского Общества Гематологов, о своем наблюдении 195 пациентов с артериальными, венозными и смешанными тромбозами в виде проспективного исследования. Из них – у 56 (28%) пациентов обнаружен SPS, наследуемый аутосомно-доминантным путем; 16% имели гипергомоцистеинемию; 16% – повышение концентрации PAI-1 и 15% – APC-R. У 18 пациентов SPS сочетался с другими дефектами, из чего автор делает вывод, что данная патология часто встречается у пациентов с тромбоэмболией, а также является весомой причиной развития тромбоэмболических осложнений [6,13,18].

Акушерские осложнения. Тромбогеморрагические и микроциркуляторные расстройства являются важным звеном акушерской патологии. Вопросы изучения гемостазиологических взаимосвязей в патогенезе осложнений беременности высокого риска имеют огромное научное и практическое значение. Революционное открытие в конце XX – начале XXI вв. генетической тромбофилии, антифосфолипидного синдрома (АФС), системных синдромов – метаболического синдрома (МС), синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) – привели к пересмотру взглядов на сущность патогенеза акушерских осложнений и к отказу от симптоматического подхода в их лечении [1-4,6,10-12,17,25]. Создание концепции взаимосвязи врожденных и приобретенных дефектов гемостаза с осложнениями в акушерско-гинекологической практике перевернуло мир. На сегодня известно, что причинами акушерской патологии в 75-80% случаев являются наследственные и приобретенные дефекты гемостаза [4,6]. При этом наиболее неблагоприятным фактором является наличие мультигенных или комбинированных форм тромбофилии. Исследования, посвященные роли тромбофилии, показали крайне высокую ее частоту у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями. Тромбоэмболические заболевания, являются наиболее распространенной причиной смерти в западном мире [16]. Насколько это актуально – следует из того факта, что тромбоэмболические осложнения занимают первое место и в структуре материнской смертности [6]. По наличию генетических заболеваний Армения занимает одно из первых мест в мире как древняя нация. Этническая принадлежность имеет большое значение [4]. С внедрением в клиническую практику новых технологий по выявлению скрытых генетических и приобретенных тромбофилий появилась возможность своевременной диагностики и профилактики тромбогеморрагических осложнений при таких акушерских патологиях, как синдром потери плода (СПП), гестоз, преэклампсия, преждевременные роды, ПОНРП, HELLP-синдром, эмболия околоплодными водами и т.д. Патогенетически обоснованная профилактика является и мерой предупреждения, но не лечения данных плацента-ассоциированных сосудистых осложнений беременности [3,4]. В отечественной литературе впервые появились исследования, посвященные адаптации и дизадаптации системы гемостаза при своевременных и преждевременных родах [2]. Хотя SPS известен уже более 30 лет, только недавно установлена его связь с СПП. В последнем исследовании Bick et al. (2000) 160 женщин с СПП, не имевших хромосомных, гормональных и анатомических дефектов, были обследованы на наличие дефектов системы гемостаза. У 150 (94%) женщин были обнаружены следующие дефекты: АФС – 67%; SPS – 21%; дефицит активатора тканевого плазминогена (t-PA) – 9%; фактор V мутация Leiden – 7%; высокий уровень PAI-1 – 6%; дефицит протеина S – 5%; высокий уровень липопротеина А – 3%; дефи-

цит антитромбина III – 2%; дефицит протеина C – 1%. У 38 пациенток обнаружено более одного дефекта. Таким образом, согласно Vick at al. (2000), SPS оказался причиной развития СПП у женщин в 20,6% случаев, уступив лидерство лишь АФС (67,3%). В более раннем исследовании тех же авторов (1995) SPS занял второе место среди дефектов гемостаза, как причин развития СПП, данный синдром обнаружен в 6,5% случаев. Все это указывает на значительную роль SPS в формировании риска по развитию СПП.

Основные принципы профилактики акушерских осложнений.

Многолетний опыт исследований в области тромбофилии и акушерских осложнений свидетельствует о том, что патогенетическая профилактика с применением низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантов, фолиевой кислоты, антиоксидантов, начиная с фертильного цикла и в течение беременности, позволяет в абсолютном большинстве случаев, предотвратить развитие акушерских осложнений [1-4,6,8-10,12]. Эффективность такой прегравидарной подготовки и профилактики в течение беременности составила 90% у пациенток с СПП в анамнезе, 96% – у пациенток с гестозами и ЗВРП, 100% – с ранее перенесенными артериальными и венозными тромбозами и 100% – с ПОНРП в анамнезе[6].

Хотелось бы отметить, что изучение роли разнообразных нарушений в системе гемостаза у пациенток с осложнениями беременности является новым перспективным направлением в акушерско-гинекологической практике. Обследование на генетические формы тромбофилии является обязательным у женщин с тяжелыми акушерскими осложнениями в анамнезе, включая ПОНРП, HELLP-синдром, тяжелые гестозы, антенатальную гибель плода, СПП, бесплодие, неудачи ЭКО, а также у женщин с тромбоэмболическими осложнениями в личном и семейном анамнезе, тромбозами на фоне приема гормональных препаратов. При планировании последующей беременности оптимально еще на этапах подготовки к ней провести консультацию специалистов, занимающихся проблемами гемостаза и их связи с осложнениями беременности.

Поступила 05.06.13

Կայուն թրոմբոցիտների համախտանիշը և հղիության բարդությունները

Պ.Օ. Սոցկիյ

Համակարգվել և ընդհանրացվել են կայուն թրոմբոցիտների համախտանիշի և հղիության բարդությունների միջև առկա փոխհարաբերությունների մասին եղած տեղեկությունները:

Քանի որ իմպլանտացիայի, տրոֆորլաստի ինվազիայի և ըն-

կերքի հետագա ձևավորման գործընթացն արյան մակարդման տարբեր գործոնների փոխազդեցության, արյան ձևավոր տարրերի, էնդոթելիոցիտների և տրոֆոբլաստի արդյունքն է, հեմոստազի գենետիկ արատների առկայությունը, որը հանգեցնում է թրոմբոցիտների հիպերագրեգացիայի և հիպերկոագուլյացիայի, մանկաբարձական բարդությունների առաջացման պատճառ է դառնում: Նրանցից ամենաբնորոշներն են պտղի կորստի համախտանիշը, ընկերքային անբավարարությունը, պտղի ներարագանդային զարգացման հապաղումը, գեստոզները, նորմալ տեղակայված ընկերքի վաղաժամ շերտազատումը, վաղ պրեէմբրիոնալ կորուստները:

Sticky platelet syndrome and pregnancy complications

P.O. Sotski

The data on interrelation of the sticky platelet syndrome with pregnancy complications are systematized and generalized in the review. As the process of implantation, trophoblast invasion and further formation of a placenta is a result of interaction of various factors of blood coagulation, blood corpuscles, endotheliocytes and trophoblasts, the existence of genetic defects of the hemostasis leading to hyperaggregation of platelets and hypercoagulation becomes the reason for obstetric complications. Most typical of them: the syndrome of loss of a fetus, placentary insufficiency, delay of prenatal development of a fetus, gestosis, a premature detachment of placenta, early preembryonic losses.

Литература

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М. Савельевой. М., 2009.
2. *Блбулян А.К.* Адаптация и дизадаптация системы гемостаза при своевременных и преждевременных родах. Автореф. дис... докт. мед. наук. Ереван, 2011.
3. *Баймурадова С.М.* Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии повторных потерь плода, обусловленных приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Дис... докт. мед. наук. М., 2006.
4. *Бицадзе В.О.* Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. Дис... докт. мед. наук. М., 2003.
5. *Габриелян Э.С., Акопов С.Э.* Клетки крови и кровообращение. Под. ред. О.М. Авакяна. Ереван, 1985.
6. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилия и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., 2003.
7. *Мари Э. Вуд М., Пол А. Банн,* Секреты гематологии и онкологии. М., 1997.

8. *Момод А.П., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Николаева М.Г.* Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности. Барнаул, 2010.
9. *Медяникова И.В., Гудинов Ж.В.* Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. *Акушерство и гинекология*, 2012, 4, с. 10-15.
10. *Путилова Н.В., Башмакова Н.В.* Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиции доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*, Екатеринбург, 2012, 6.
11. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М., 2002.
12. Тромбофилии в акушерской практике. Учебно-методическое пособие. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 2005.
13. *Andersen J.A.* Report. Bleeding and thrombosis in women. *Biomed. Progress*, 1999;12:40.
14. *Badimon L., Badimon J.J., Fuster V.* Pathogenesis of thrombosis. In: Verstraete M, Fuster V, Topal E.J., eds. *Cardiovascular Thrombosis. Thrombocardiology and Thromboneurology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998;23-44.
15. *Barnhart M.I., Gilroy J., Meyer J.S.* Dextran 40 in cerebrovascular thrombosis. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*, 1970;42(suppl):321-332.
16. *Berg-Damer E., Henkes H., Trobisch H., Kühne D.* Sticky platelet syndrome: A cause of neurovascular thrombosis and thromboembolism. *Intervent. Neuroradiol.*, 1997;3:145-154.
17. *Bick R.L.* Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 1998;4:77-81.
18. *Chaturvedi S., Dzieczkowski J.S.* Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in a young woman with bilateral strokes. *Cerebrovasc. Dis.*, 1999;9:127-130.
19. *Chittoor S.R., Elsehety A.E., Roberts G.F., Laughlin W.R.* Sticky platelet syndrome: A case report and review of the literature. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 1998;4:280-284.
20. *Comp P.C.* Congenital and acquired hypercoagulable states. In: Hull R., Pineo G.F., eds. *Disorders of Thrombosis*. Philadelphia, PA: Saunders; 1996;339-347.
21. *Holliday P.L., Mammen E., Gilroy J. et al.* Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Presented at the Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation; 1983; Phoenix, AZ.
22. *Jafri S.M., van Rollins M., Ozawa T. et al.* Circadian variations in platelet function in healthy volunteers. *Am. J. Cardiol.*, 1992;69:951-954.
23. *Mammen E.F., Barnhart M.I., Selik N.R. et al.* "Sticky platelet syndrome": A congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis? *Folia Haematol. (Leipzig)*, 1988;115:361-365.
24. *Mammen E.F., Comp R.C., Gosselin R. et al.* PFA-100™ system: A new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1998;24:195-202.
25. *Mammen E.F.* Ten years' experience with the "sticky platelet syndrome." *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 1995;1:66-72.
26. *Middledorp S., Briët E., Conard J.* Familial thrombophilia. In: Verstraete M., Fuster V., Topol E.J., eds. *Cardiovascular Thrombosis. Thrombocardiology and Thromboneurology*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998;59-75.
27. *Rodgers R.P.C., Levine J.* A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1990;16:1-20.
28. *Roswell H.C., Hegardt B., Downie H.G. et al.* Adrenalin and experimental thrombosis. *Br. J. Haematol.*, 1966;12:66-71.
29. *Rubenfîre M., Blevins R.D., Barnhart M.I. et al.* Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.*, 1986;57:657-660.
30. *Sinzinger H., Kaliman J., O'Grady J.* Platelet lipoxygenase defect (Wien-Penzing defect) in two patients with myocardial infarction. *Am. J. Hematol.*, 1991;36:202-205.
31. *Tofler G.H., Brezinski D., Schafer A.I. et al.* Morning increase in platelet response to ADP and epinephrine: Association with the time of increased risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.*, 1987;316:1514-1519.