

УДК 612.1

DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-1-123-129

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕМОСТАЗЕ,
НАРУШЕНИЯХ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИХ ДИАГНОСТИКЕ**

А.Б. Алымова, И.А. Цопова, И.Е. Кононец, Е.А. Кибец, Э.А. Джайлобаева

Аннотация. В данном обзоре литературы обобщены данные о системе гемостаза, которая поддерживает кровь в жидком состоянии, способна к купированию кровотечения и образованию тромбов в случае необходимости, а также их растворение после восстановления зоны повреждения; рассмотрены некоторые нарушения и основные лабораторные тесты, позволяющие оценить коагулологию крови. Лабораторные исследования системы гемостаза назначаются с целью определения риска кровотечений и/или тромбозов, диагностики возможных причин геморрагических или тромботических эпизодов, мониторинга течения заболевания и проводимой терапии. Перечень исследований для пациента, а также последовательность и регулярность мониторинга параметров гемостаза различны в зависимости от диагноза и предполагают выполнение как скрининговых, так и глобальных тестов. В случае получения результатов, находящихся в пределах референсных значений, которые свидетельствуют об отсутствии клинически значимых отклонений в содержании факторов свертывания, выполнение глобальных тестов не требуется. Обнаружение отклонений не исключает патологические процессы, в этом случае надо определить направление дальнейших исследований с целью выявления дефективного звена и провести глобальные тесты. Из литературных данных известно, что патология системы гемостаза широко распространена в современном мире и характеризуется высокой потенциальной опасностью. Актуальность данной проблемы требует проведения дальнейших исследований процессов, лежащих в основе нарушений системы гемостаза.

Ключевые слова: патология гемостаза; диагностика нарушений гемостаза; гиперкоагуляция; гипокоагуляция; тромбофилия.

**ГЕМОСТАЗ, ГЕМОСТАЗ СИСТЕМАСЫНЫН БУЗУЛУШУ ЖАНА
АНЫН ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӨНҮНДӨ ЗАМАНБАП ТҮШҮНҮКТӨР**

А.Б. Алымова, И.А. Цопова, И.Е. Кононец, Е.А. Кибец, Э.А. Джайлобаева

Аннотация. Адабияттын бул баяндамасында канды суук абалда кармап турган гемостаз системасы жөнүндө маалыматтар жалпыланган, зарыл болгон учурда кан агууну жана тромбдордун пайда болушун токтотууга жөндөмдүү, ошондой эле жабыркаган аймакты калыбына келтиргенден кийин алардын эриши; кээ бир бузулуулар жана кандын коагулологиясын баалоого мүмкүндүк берүүчү негизги лабораториялык тесттер каралган. Гемостаз системасына лабораториялык изилдөөлөр кан кетүү жана/же тромбоз коркунучун аныктоо, геморрагиялык же тромбоздук эпизоддордун мүмкүн болгон себептерин аныктоо, оорунун жүрүшүнө жана жүргүзүлүп жаткан терапияга мониторинг жүргүзүү максатында дайындалат. Бейтап үчүн изилдөөлөрдүн тизмеси, ошондой эле гемостаздын параметрлерине мониторинг жүргүзүүнүн ырааттуулугу жана үзгүлтүксүздүгү диагноздоо жараша айырмаланат жана скринингдик жана глобалдык тесттердин аткарылышын болжолдойт. Эгерде жыйынтыктар кан уюу факторлорунун мазмунунда клиникалык маанилүү аномалиялардын жоктугун көрсөткөн эталондук маанилердин чегинде алынса, глобалдык тесттер талап кылынбайт. Аномалияларды аныктоо патологиялык процесстерди жокко чыгарбайт, бул учурда дефективдүү звенону аныктоо жана глобалдык тесттерди жүргүзүү үчүн андан аркы изилдөөлөрдүн багытын аныктоо керек. Адабияттардан белгилүү болгондой, гемостаз системасынын патологиясы азыркы дүйнөдө кеңири таралган жана жогорку потенциалдуу коркунуч менен мүнөздөлөт. Бул көйгөйдүн актуалдуулугу гемостаз системасынын бузулушунун негизинде жаткан процесстерди андан ары изилдөөнү талап кылат.

Түйүндүү сөздөр: гемостаздын патологиясы; гемостаздын бузулушун диагностикалоо; гиперкоагуляция; гипокоагуляция; тромбофилия.

MODERN VIEWS ABOUT HEMOSTASIS, DISORDERS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AND DIAGNOSIS

A.B. Alytova, I.A. Tsopova, I.E. Kononets, E.A. Kibets, E.A. Dzhalobaeva

Abstract. This review of the literature summarizes the data on the hemostasis system, which maintains blood in a liquid state, is capable of relieving bleeding and the formation of blood clots if necessary, as well as their dissolution after restoring the damage zone; violations and main laboratory tests are considered to evaluate the coagulation of blood. Laboratory studies of the hemostasis system are prescribed to determine the risk of bleeding and/or thrombosis, the diagnosis of possible causes of hemorrhagic or thrombotic episodes, monitor the course of the disease and therapy. The list of studies for the patient, as well as the sequence and regularity of monitoring of hemostasis parameters, are different depending on the diagnosis and involve both screening and global tests. In the case of obtaining results located within the limits of reference values that indicate the absence of clinically significant deviations in the content of coagulation factors, the performance of global tests is not required. Detection of deviations does not exclude pathological processes, in this case it is necessary to determine the direction of further studies in order to identify a defective link and conduct global tests. From literary data it is known that the pathology of the hemostasis system is widespread in the modern world and is characterized by a high potential danger. The relevance of this problem requires further research of processes that underlie disorders of the hemostasis system.

Keywords: pathology of hemostasis; diagnosis of hemostasis disorders; hypercoagulation; hypocoagulation; thrombophilia.

Система гемостаза – это сложная система организма, изменение баланса которой является ключевым компонентом патогенеза многих заболеваний. Нарушения системы гемостаза значительно осложняют течение многих сердечно-сосудистых и инфекционно-токсических заболеваний, болезней крови, печени, почек, а также могут развиваться при различных видах шока, массивных хирургических вмешательствах, травмах, акушерской патологии. Следовательно, в клинической медицине патология системы гемостаза встречается наиболее часто и потенциально опасна для жизни пациентов. Так, по литературным данным, атеротромбозы, осложняющие течение атеросклероза, являются причиной смертности почти в 30 % случаев, а примерно 20 % больных, перенесших инсульт, становятся инвалидами и нуждаются в посторонней помощи. Ведущей причиной материнской смерти во время вынашивания плода и при родоразрешении является склонность к тромбообразованию с тромбозами у беременных. Также у женщин с тромботическим анамнезом отмечаются высокие риски преэклампсии, выкидышей и мертворождения из-за образования тромбов в пуповине, плаценте или сосудах плода [1]. В связи с этим понимание работы сложной системы гемостаза до сих пор остается актуальной проблемой медицины.

Гемостаз – это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой – предупреждение и купирование

кровотечений [2]. Знания о гемостазе начали накапливаться с обнаружения фибрина в сгустках крови итальянским ученым М. Malpighi в 1666 г. Однако научное обоснование феномена коагуляции было представлено немецким врачом П. Моравицем гораздо позже, в 1904 г. Он предложил описание процесса гемостаза с участием четырех факторов свертывания крови: тромбиназы, протромбина, фибриногена и ионов кальция. В дальнейшем были открыты плазменные факторы свертывания крови, определены роли тромбоцитов и эндотелия сосудов. Так, в 1964 г. Р. Макфарлейн, Э. Дэви и О. Ратнофф в своих работах описали каскадную модель гемостаза с выделением первичного (сосудисто-тромбоцитарного), вторичного (коагуляционного) процессов и определением внешнего, внутреннего и общего путей гемостаза, в которых принимают участие определенные факторы свертывания крови. По этой теории, первичный гемостаз включает в себя процесс агрегации тромбоцитов и формирование тромба, вторичный гемостаз – образование нерастворимого фибрина, который генерируется протеолитическими реакциями каскада свертывания. Нерастворимый фибрин образует сетку, в которую включены и тромбоциты.

На протяжении многих лет каскадная теория считалась одной из самых успешных моделей гемостаза, необходимой для трактовки процессов, изучаемых в лаборатории (*in vitro*). Внутренний и общий путь нашли свое отражение в таком лабораторном показателе, как

активированное частичное тромбопластиновое время, внешний путь характеризуется таким показателем, как протромбиновое время [3]. Однако эта модель оказалась несостоятельной для описания механизма остановки кровотечения *in vivo* и с накоплением новых сведений о роли различных клеточных структур в процессе формирования фибринового сгустка появилась насущная потребность в ее пересмотре.

Современная клеточная модель свертывания крови уделяет внимание не только происходящему во время коагуляции взаимодействию плазменных факторов свертывания, но и учитывает роль тромбоцитов как важных участников процессов свертывания. В основе данной модели лежит цепной четырехступенчатый каскад реакций (инициация, амплификация, пропация, терминация), заключающийся в последовательной активации плазменных факторов свертывания крови на поверхности клеток, несущих тканевой фактор и тромбоцитах. Клеточная теория наиболее точно отражает процесс гемостаза *in vivo*, а применение современных, так называемых «глобальных», методов диагностики позволяет отслеживать состояние системы гемостаза в динамике и в конкретной клинической ситуации [4].

В настоящее время под термином «система гемостаза» подразумеваются сложнейшие биологические и биохимические каскадные процессы разнонаправленного действия, которые обеспечивают поддержание текучего состояния крови, остановку кровотечения путем образования тромбов и лизис тромбов [5]. Эта система включает систему регуляции агрегатного состояния крови – систему РАСК, которая играет ключевую роль в сохранении гомеостаза организма, систему комплемента, калликреин-кининовую систему и систему иммунитета. Все эти системы объединены общими процессами активации и ингибирования. Они могут активизироваться в любом месте сосудистого русла, воздействовать на гемодинамику, проницаемость сосудистой стенки, принимать участие в заживлении ран, воспалительном ответе, иммунологических реакциях [2].

Общеизвестно, что многочисленные нарушения системы гемостаза подразделены на три

основные группы: гиперкоагуляция и развитие тромботического синдрома, гипокоагуляция и развитие геморрагических синдромов, фазное нарушение системы гемостаза – тромбгеморрагический синдром.

Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) характеризуется повышенной готовностью к тромбозу, с клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции и активации факторов свертывания крови, снижением фибринолиза (таблица 1). ГКС может осложнять течение заболеваний различной этиологии – атеросклеротической, травматической, воспалительной, злокачественных опухолей и др. Высокий риск развития ГКС существует при проведении экстракорпорального очищения крови, при проведении операций с применением аппаратов искусственного кровообращения, во время течения беременности и при акушерской патологии. Отсутствие коррекции патологических состояний, являющихся причиной ГКС, может привести к развитию острого тромбоза, инфаркта, инсульта, к летальному исходу [6].

ДВС-синдром характеризуется сменой фаз гиперкоагуляции и гипокоагуляции. В основе этого синдрома лежит неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, диссеминированным микросвертыванием крови, активацией и истощением плазменных протеолитических систем, потреблением физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, образованием в зоне микроциркуляции микросгустков и агрегатов клеток крови (см. таблицу 1). В последующем развиваются блокада микроциркуляции в органах-мишенях, гипоксия, дистрофия и выраженная дисфункция этих органов. Эти нарушения приводят к интоксикации организма продуктами тканевого распада и развитию бактериемии. В конечной фазе ДВС наблюдаются два противоположных процесса: тромбообразование и тяжелый геморрагический синдром, которые чередуются друг с другом в разных сосудистых зонах и в разное время. Прогноз при ДВС во многом зависит от своевременной диагностики и адекватности проводимой терапии [7].

Таблица 1 – Характерные признаки гиперкоагуляционного синдрома и различных фаз ДВС-синдрома

Коагуляционные проявления	Характерные лабораторные признаки
Гиперкоагуляционный синдром	Укорочение АЧТВ, протромбинового времени; повышенная активность тромбоцитов; кровь при заборе сворачивается в игле; в пробирке сгусток образуется быстро – сгусток рыхлый; фибринолиз умеренно снижен; острые тромбозы отсутствуют; гиперкоагуляция на тромбозластограмме. D-димер бывает немного повышен
Гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома	Укорочение АЧТВ, протромбинового времени; гиперактивность тромбоцитов. Лабораторные признаки потребления: снижение содержания тромбоцитов, факторов свертывания, фибронектина, АТIII, протеина С и S; фибринолиз резко снижен. Кровь при заборе сворачивается в игле. Клинические признаки: тромбозы, полиорганная недостаточность. В пробирке сгусток образуется быстро, нестойкий. В тесте пространственного роста сгустка – гиперкоагуляция. Резко повышен тромбиновый потенциал – гипертромбинемия. D-димер существенно повышен
Гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома	Клинически – резкое удлинение времени образования сгустка в пробирке, кровоточивость, полиорганная недостаточность. Лабораторно – снижение числа тромбоцитов, удлинение протромбинового времени, пониженная активность тромбоцитов, снижение концентрации факторов свертывания, фибронектина, АТIII, протеина С и S. Резкое повышение содержания ПДФ, D-димера. В тромбодинамическом тесте – резкое снижение свертываемости плазмы. Снижен тромбиновый потенциал

Одной из широко распространенных патологий гемостаза является тромбофилия. По утверждению некоторых авторов, теми или иными формами тромбофилии страдает около 40 % взрослого населения [8]. Они характеризуются предрасположенностью к внутрисосудистому свертыванию крови, к макро-, микротромбозам и, как следствие этого, к нарушению микроциркуляции. Согласно общепринятой классификации, представленной в 2013 г. J. Neit в руководстве «Consultative Hemostasis and Thrombosis» (таблица 2), различают наследственные и приобретенные формы тромбофилии. При наследственной тромбофилии предрасположенность к формированию тромбов обусловлена генетическими мутациями. К наиболее значимым полиморфизмам генов тромбофилии относятся дефицит антитромбина III, протеина С, резистентность к протеину С (мутация Лейден), мутация FII (G20210), генетически обусловленное повышение факторов VII, VIII, IX, XI, XIII, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (наследственная гипергомоцистеинемия). Наследственные тромбофилии изучаются достаточно интенсивно во многих клиниках мира, и полученные результаты позволяют предполагать наличие наследственной тромбофилии у любого пациента в том случае, если у него или его кровного родственника имелись тромботические проявления в молодом возрасте [9, 10]. Наиболее

частая форма приобретенной тромбофилии – антифосфолипидный синдром (АФС), ассоциированный с наличием антител к фосфолипидам. Антифосфолипидные антитела вызывают рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, патологию беременности и осложнения при родах, мультисистемные поражения органов и тканей с высокими рисками летальности и инвалидизации [11, 12].

Очевидно, что с учетом высокой частоты нарушений гемостаза проблема их своевременной диагностики, мониторинга и коррекции не теряет своей актуальности. Гемостазиологические исследования в клинической медицине являются одними из самых сложных, однако они позволяют выявить геморрагические заболевания, тромботические осложнения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и необходимы для контроля антикоагулянтной терапии. Практически во всех клинико-диагностических лабораториях широко используется следующий спектр исследований:

- оценка первичного гемостаза путем подсчета количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов на гематологических анализаторах; исследования агрегационной способности тромбоцитов с индукторами агрегации (аденозиндифосфат, коллаген, ристамицин, арахидоновая кислота и др);

Таблица 2 – Классификация тромбофилии

<i>Врожденные (семейные или первичные) тромбофилии</i>
Дефицит антитромбина III Дефицит протеина C Дефицит протеина S АПС-резистентность Мутация фактора V Лейден Мутация протромбина (20210A) Гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина Стойкое увеличение концентрации и/или активности факторов свертывания крови: фибриногена, факторов II, VIII, IX или X Дисфибриногенемия Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия Серповидно-клеточная анемия Снижение уровня витамина K-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA) Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu) Повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI)
<i>Приобретенная или вторичная тромбофилия</i>
Активный рак (включая миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания) Наличие антифосфолипидных антител в диагностическом титре (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные антитела) Аутоиммунные нарушения (синдром Бехчета, глютеиновая болезнь, иммуновоспалительное заболевание кишечника, первичная иммунная тромбоцитопения, тяжелая миастения, ревматическая полимиалгия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), системный склероз, тиреоидит, геморрагический микротромбоваскулит (болезнь Шенлейна – Геноха), гранулематоз Вегенера), Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Ночная пароксизмальная гемоглобинурия Инфекция (пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, ВИЧ-инфекция) Гипергомоцистеинемия Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Дислипидемия, ожирение Микроальбуминурия, нефротический синдром и вероятная хроническая почечная недостаточность Обезвоживание Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) Беременность, послеродовой период Химиотерапия при лечении злокачественных новообразований (прием L-аспарагиназы, антиангиогенная терапия, цитотоксическая и иммуносупрессивная терапия, применение эритропоэтина, иммуномоделирующая терапия) Терапия эстрогенами или прогестероном Прием селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена и ралоксифена)

- оценка коагуляционного гемостаза с помощью стандартных (рутинных) коагулологических тестов: активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, антитромбина III, фибриногена, Д-димера, протеина-С, протеина-S. Обязательно подтверждение качества исследований и правильности путем участия в программах внешней оценки качества и проведение внутреннего контроля, а также использование современных автоматических коагулометров;
- исследование крови на наличие полиморфизмов в генах тромбофилии (мутации гена F2:20210 G > A (протромбин); F5:1691G > A (коагуляционный фактор 5); F7:10976 G > A (коагуляционный фактор 7); F13A1:

103 G > T (коагуляционный фактор 13); FGB: -455 G > A (фибриноген); PAI-1: -675 5G > 4G (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа); ITGA2: 807 C > T (гликопротеин 3a); ITGB3: 1565 T > C (гликопротеин 1a) методом ПЦР в режиме реального времени.

В настоящее время общемировой опыт показал, что получение адекватной информации о функционировании всех звеньев на всех фазах гемокоагуляции (инициации, усиления, распространения) возможно только при проведении инструментального обследования. Рекомендуется использование таких интегральных методов, как тест калиброванной тромбографии (тест генерации тромбина), тромбоэластография, низкочастотная пьезотромбоэластография, тромбодинамика.

При проведении калиброванной тромбографии с высокой точностью прослеживается динамика образования и инактивации ключевого фермента свертывания крови тромбина. Основой тромбоэластографии и тромбодинамики является измерение вязкоупругих характеристик образующегося кровяного сгустка в динамике (зарождение, завершение образования тромба, состояние стабильности сгустка) и оценка качественных показателей (плотность сгустка) [2, 7, 9]. В ходе этих исследований ведется видеосъемка, позволяющая проводить анализ фибринообразования во времени и в пространстве. Результаты этих тестов используются для определения функционального состояния системы РАСК, прогноза ее устойчивости и контроля качества проводимой терапии в соответствии с типом патологии гемостаза. Такие «глобальные» инструментальные тесты обладают большей комплиментарностью с вышеупомянутой клеточной теорией гемостаза [2, 4] и считаются новым перспективным направлением, активно внедряющимся в медицинскую практику.

Следует отметить, что при изучении многокомпонентных систем, какой является система гемостаза, важное значение придается терминологии (дефиниции). По мнению многих исследователей, некоторые термины и понятия, такие как «агрегатное состояние крови», «внешний и внутренний механизмы свертывания крови», «коагулопатия потребления», «атромбия»,

«псевдогемофилия» не отвечают современным представлениям о механизмах развития гемостатических событий. Кроме этого, неоднозначность трактовки терминов «тромбофилия», «факторы тромбогенного риска» и «гиперкоагуляционный синдром» приводит к подмене понятий и гипердиагностике данной патологии.

Свой вклад вносит и неправомерное использование во врачебных заключениях слова «мутация» при определении результатов оценки носительства полиморфизмов генов – участников системы гемостаза и метаболизма метионина: PAI 1, МГТФР, фибриногена, рецептора тромбоцитов GРIIa и ряда других генов-кандидатов. При этом изменения в гемостазиограмме не всегда отражают реальные риски развития патологии. Соответственно, необходимо тщательное изучение генетической предрасположенности человека и влияния «факторов тромбогенного риска» для понимания этиопатогенетических механизмов свертывания крови с целью выработки эффективной терапии. До конца еще неизвестно, когда и под влиянием каких факторов данная патология проявится клинически [5, 13–15].

В целом, необходимо отметить, что несмотря на многолетнюю историю исследований, посвященных проблеме нарушений гемостаза, эта область медицинских знаний все еще находится в ходе интенсивного развития.

Поступила: 23.10.23; рецензирована: 09.11.23;
принята: 13.11.23.

Литература

1. *Момот А.П.* Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015. № 1. С. 36–48.
2. *Питкевич Э.С.* Система гемостаза: физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция: учебн.-метод. пособие / Э.С. Питкевич [и др.]. Гомель, 2007. 44 с.
3. *Баркаган З.С.* Методология диагностики и дифференцированной терапии антифосфолипидного синдрома / З.С. Баркаган, А.П. Момот, Г.В. Сердюк // Проблемы патологии системы гемостаза. 2007. С. 23–29.
4. *Счастливец И.В.* Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория /

- И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов, С.Н. Цаплин, Д.С. Мкртычев // Медицинский совет. 2019; (16):72–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.
5. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромбоцитической готовности / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко [и др.]. Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. 136 с.
 6. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия / А.И. Воробьев, С.А. Васильев, В.М. Городецкий [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2016. № 3. С. 256–267.
 7. Литвицкий П.Ф. Лекция «Патология системы гемостаза» / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 65–76.
 8. Бокарев И.Н. Что такое тромбофилии сегодня? / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова // Клиническая медицина. 2013. № 12. С. 4–8.
 9. Armstrong E.M., Bellone J.M., Hornsby L.B. et al. Acquired Thrombophilia // J Pharm Pract. 2014; 27 (3): 234–42. DOI: 10.1177/0897190014530424.
 10. Дуткевич И.Г. Основы клинической гемостазиологии: краткое руководство / И.Г. Дуткевич, Е.Н. Сухомлина, Е.А. Селиванов. СПб.: ООО ИПК «Коста», 2010. 144 с.
 11. Суконцева Т.А. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме / Т.А. Суконцева, О.Ю. Каплина // Акушерство, гинекология, репродукция. 2018. № 3. С. 72–80.
 12. Макаренко Е.В. Антифосфолипидный синдром / Е.В. Макаренко. // Вестник Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. 2017. № 4. С. 4–10.
 13. Марковский А.В. Частота полиморфизма генов наследственной тромбофилии у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья / А.В. Марковский // Специал. медицинский журнал «Атеротромбоз». 2018. № 1. С. 72–76.
 14. Kol J., Skerenova M., Biringer K., Simurda T., Kubisz P., Stasko J. Glycoprotein VI Gene Variants Affect Pregnancy Loss in Patients With Platelet Hyperaggregability // Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 2:1076029618802358.
 15. Wu H., Zhu P., Geng X. et al. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a metaanalysis // Arch Gynecol Obstet. 2017; 295 (5): 1105–11.