

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

И.В. Медяникова

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Ирина Владимировна Медяникова mediren@gmail.com

По мере течения гестации во всех звеньях системы гемостаза происходят изменения, направленные на компенсацию затрат в связи с развитием плода. Активация системы гемостаза при беременности создает преморбидный фон для тромбогеморрагических осложнений. Одним из обязательных этапов диспансерного ведения беременных является гемостазиологическое исследование. Алгоритм диагностики гестационных нарушений системы гемостаза направлен на решение следующих задач: выявление причин гемокоагуляционных расстройств, определение риска тромбогеморрагических нарушений, профилактика акушерских осложнений, контроль противотромботической терапии. Мониторинг системы гемостаза у беременных строится от оценочных методов к специальным и включает 3 этапа: начальный, расширенный и дифференциальный. Сначала определяется необходимость расширенного исследования системы гемостаза и в зависимости от выявленных изменений конкретизируется направление поиска дефектного звена. Интерпретация лабораторных тестов с учетом анамнеза женщины и гестационного срока беременности лежит в основе своевременной диагностики, адекватной лечебной тактики и эффективной профилактики гестационных осложнений.

Ключевые слова: система гемостаза, беременность, коагулограмма, лабораторная диагностика

HEMOSTASIOLOGICAL MONITORING DURING PREGNANCY

I. V. Medyannikova

Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

As gestation progresses, all hemostatic components show changes aimed at compensating for the expenditures associated with fetal development. Activation of the hemostatic system during pregnancy creates a premorbid background for thrombotic and hemorrhagic complications. Hemostasiological examination is one of the compulsory dispensary management stages for pregnant women. An algorithm for the diagnosis of pregnancy-associated disorders in the hemostatic system is to solve the following problems: to identify the causes of hemocoagulation disorders, to determine the risk of thrombotic and hemorrhagic disorders, to prevent obstetric complications, and to monitor antithrombotic therapy. Hemostatic monitoring in pregnant women is based on rating and special methods and includes 3 stages: early, extended, and differential. The need for extended hemostatic examination is first determined and the direction of a search for a defective component is concretized in relation of the changes found. Interpretation of laboratory test values in terms of a female medical history and gestational age underlies the timely diagnosis, adequate treatment policy, and effective prevention of gestational complications.

Key words: hemostatic system, pregnancy, coagulogram, laboratory diagnosis

Введение

Активация системы гемостаза во время беременности создает преморбидный фон для тромбогеморрагических осложнений. Нарушения гемостаза повышают риск тяжелых кровотечений при родах и кесаревом сечении. При хирургических вмешательствах на фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии (даже при тщательной остановке кровотечения) возможны кровотечения, в том числе отсроченные. То же наблюдается и при дефиците факторов свертывания. Кроме того, после травм у пациенток с нарушениями гемостаза могут развиваться отсроченные кровотечения, нередко появляются обширные гематомы [1, 2].

Известно, что осложнения второй половины беременности являются следствием реализации плацентарной ишемии с нарушением функционирования

эндотелия и мультисистемным ответом материнского организма. В основе дезадаптации плацентарного кровообращения лежит развитие генерализованной микроангиопатии и тромбофилии вследствие сердечно-сосудистых, инфекционно-септических, иммунных, метаболических и генетических факторов [3].

Открытие в 1987 г. антифосфолипидного синдрома (АФС) и целого ряда генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, привело к пересмотру патогенеза многих акушерских осложнений, включая невынашивание беременности, замедленный рост плода, антенатальную гибель, преэклампсию, преждевременную отслойку плаценты [4].

В акушерской практике наибольшую опасность представляют скрытые дефекты гемостаза, которые, будучи недиагностированными, вполне могут стать

причиной неблагоприятного исхода гестации. Беременность у женщин с наследственными дефектами гемостаза может протекать без выраженных тромбогеморрагических нарушений. Однако присоединение вирусных инфекций, обострение хронических экстрагенитальных заболеваний, сопровождающихся синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, могут привести к истощению коагуляционного потенциала [5, 6].

Одним из обязательных этапов обследования во время беременности является гемостазиологическое исследование. Интерпретация лабораторных тестов с учетом гестационного срока лежит в основе своевременной диагностики и адекватной лечебной коррекции акушерских осложнений. В настоящее время отсутствуют оценивающие нормативы физиологической гестации, существует потребность в обобщении и дополнении разрозненных данных по лабораторным показателям. Эти знания необходимы для оптимизации диспансерного наблюдения беременных и эффективной профилактики гестационных осложнений.

Гестационные изменения гематологических показателей

Изменения в системе гемостаза во время беременности являются физиологическими и связаны с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения. По мере прогрессирования гестации во всех звеньях свертывающей системы крови происходят изменения, направленные на поддержание равновесия в системе гемостаза. Данный процесс обусловлен различными факторами и представляет собой приспособительную реакцию организма беременной на компенсацию затрат в связи с развитием плода. У беременных со сроком гестации увеличивается потенциал свертывания крови, что способствует качественной подготовке женщины к возможным нарушениям системы гемостаза во время беременности, родов и раннего послеродового периода [7, 8].

Гестационный период сопровождается усилением кроветворения, увеличением объема плазмы в 3 раза, а также изменением содержания форменных элементов и гемоглобина. Увеличение объема циркулирующей крови и количества эритроцитов обеспечивает достаточное кровоснабжение фетоплацентарной системы и улучшает переносимость кровопотери при родах.

Большой по сравнению с увеличением массы эритроцитов прирост плазмы приводит к снижению уровня гемоглобина и гематокрита. Развивается так называемая физиологическая анемия беременных – снижение уровня гемоглобина (до 110 г/л) и гематокрита (до 32 %). Увеличение гематокритного числа выше 38 % свидетельствует об относительной гиповолемии, а его снижение ниже 32 % требует оценки самих эритроцитов. При беременности изменяется не только количе-

ство красных клеток крови, но и их форма и размер. Насыщаемость эритроцитов гемоглобином при этом существенно не меняется. Увеличение размера самих клеток и усиление их агрегации изменяет реологические свойства крови, повышая ее вязкость.

Увеличение объема циркулирующей крови у беременных сопровождается повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30–40 мм/ч. В I триместре беременности СОЭ в среднем составляет 15 мм/ч, во II триместре – 25 мм/ч, в III триместре – 40 мм/ч. Значительное увеличение СОЭ при этом зависит от изменения соотношения белковых фракций плазмы крови и относительного увеличения концентрации глобулинов. Учитывая это, данный показатель теряет свое клинико-диагностическое значение в качестве маркера острого воспаления у беременных.

При беременности возможно повышение уровня лейкоцитов в среднем на 20 %. Определенные изменения происходят при этом и в лейкоцитарной формуле: снижается число и процент эозинофилов, увеличивается абсолютное число и процент миелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, умеренно снижается процентное содержание и число лимфоцитов, возрастает абсолютное число сегментоядерных нейтрофилов.

Количество тромбоцитов во время физиологической беременности меняется неоднозначно, в 5–7 % случаев имеет место умеренная тромбоцитопения. Уменьшение числа тромбоцитов может быть связано со снижением продолжительности их жизни и повышенным потреблением в периферическом кровообращении.

Прогрессирование физиологической гестации сопровождается ростом содержания прокоагулянтов и снижением активности факторов фибринолитической системы. К моменту родов удваиваются концентрации фибриногена, протромбина, проконвертина, фактора VIII, фактора Хагемана. Уровни проакцелерина и фактора IX во время гестации остаются неизменными, а показатели ряда антикоагулянтов (альфа-2-макроглобулина и антитромбина III (АТ III)) повышаются незначительно.

Концентрация протромбина в начале беременности не претерпевает выраженных изменений. В конце III триместра беременности отмечается повышение протромбинового времени (ПВ), что свидетельствует о повышении генерации тромбина и активации внешнего пути свертывания крови. Этот процесс прогрессивно растет с увеличением сроков беременности, сохраняется высоким во время родов и снижается в течение первых нескольких суток послеродового периода.

Параллельно повышению концентрации фибриногена и активности внешнего пути коагуляции во II и III триместре повышается активность внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение

в укорочении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Плацента является богатым источником ингибиторов тканевого активатора плазминогена, которые тормозят активность фибринолиза, их уровень особенно увеличивается в III триместре беременности и при родах.

К концу беременности наблюдается резкое снижение фибринолитической активности, но, несмотря на это, по мере развития беременности повышается содержание в плазме основного фактора фибринолиза — плазминогена. Увеличение концентрации плазминогена возникает в результате снижения активности его активаторов. Снижение синтеза и высвобождения активаторов плазминогена приводит к снижению фибринолиза.

Изменения в звене ингибиторов свертывания и фибринолиза отражают процессы, происходящие в остальных звеньях системы гемостаза. К основным ингибиторам относятся АТ III, альфа-2-антиплазмин, альфа-1-антитрипсин, протеин С. Все ингибиторы являются белками, обладающими способностью ингибировать 2 или более факторов свертывания фибринолиза и систему комплемента. Наибольшей активностью обладает АТ III. По мере развития беременности происходит постепенное снижение активности АТ III.

Повышение в III триместре беременности уровня дериватов фибриногена — продуктов деградации фибрина (ПДФ) и фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) указывает на интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови, по-видимому, в маточно-плацентарном кровотоке. Содержание D-димера в сыворотке крови растет по мере увеличения срока гестации, а также при родах и остается повышенным в течение 3–4 суток после родов.

Таким образом, физиологически протекающая беременность с возрастанием гестационного срока сопряжена с адаптационной перестройкой в системе гемостаза, характеризующейся повышением общего коагуляционного потенциала крови и напряжением состояния антикоагулянтной защиты. Данные гемостазиологические изменения создают условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Различные патологические состояния (инфекционно-воспалительные, аутоиммунные и др.) являются дополнительными факторами, способствующими прогрессированию гемостазиологических изменений [8, 9].

Алгоритм диагностики нарушений системы гемостаза у беременных

На основании установленных с учетом гестационного срока перцентильных диапазонов нормативов гемостазиограммы (таблица) предложен метод оценки, анализа и интерпретации результатов ис-

следования гемостаза у беременных. За границы статистической нормы приняты показатели (10–90-го перцентиля) системы гемостаза женщин с неосложненным течением беременности, родов, дети которых имели удовлетворительное состояние при рождении и физиологическое течение неонатального периода.

Цель анализа — определить, попадают ли те или иные данные пациента (группы пациентов) в интервал статистической нормы. Если исследуемые значения попадают в интервал «выше нормы» (> 90-го перцентиля) или «ниже нормы» (< 10-го перцентиля), то эти показатели являются отличающимися для данной популяции и в первую очередь нуждаются в изучении и/или коррекции.

Мониторинг системы гемостаза у беременных включает 3 этапа: начальный, расширенный и дифференциальный.

Начальный этап — скрининг гемостазиологического контроля включает показатели вязкости и скрининговые тесты коагулограммы: уровень гемоглобина, гематокрита, число тромбоцитов, эритроцитов, СОЭ, время кровотечения, протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена.

Цель — определить необходимость расширенного исследования системы гемостаза у беременных.

Уровень лаборатории: клинические лаборатории родовспомогательных учреждений всех уровней, лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) I–III уровней.

Показания: выполняют всем беременным до 12 нед, в 20–22 нед, 30–32 нед и перед родоразрешением.

Интерпретация результатов:

1. Значения всех показателей не отличаются от нормы, отсутствие жалоб, анамнестических указаний и клинических симптомов, отражающих угрозу прерывания беременности, — нет нарушений гемостаза, способных оказать влияние на течение беременности.

2. Значения всех показателей не отличаются от нормы при наличии жалоб, анамнестических указаний или клинических симптомов, отражающих угрозу прерывания беременности, — необходимо в плановом порядке расширить объем исследований.

3. Значения всех показателей отличаются от нормы, независимо от наличия жалоб, анамнестических указаний и клинической симптоматики — расширение объема исследований гемостаза по экстренным показаниям, имеются нарушения, которые могут привести к репродуктивным потерям.

4. Значения 1, 2, 3 или 4 показателей отличаются (или не отличаются) от нормы — плановое расширение объема исследований, имеющейся информации недостаточно для принятия диагностического решения и определения объема корригирующей терапии.

Расширенный этап дополняет скрининговое исследование гемостазиологического контроля, включа-

Центильные таблицы основных показателей гемостаза у женщин в течение неосложненного гестационного периода

Показатели	M	Confidence		Me	Min	Max	Percentile				SD
		-95 %	+95 %				10 %	25 %	75 %	90 %	
I триместр											
Гемоглобин	123	123	124	124	103	134	115	121	127	130	5,3
Тромбоциты	264	262	267	263	216	313	220	256	268	280	22
АЧТВ	33,3	33	33,5	33,2	28	38,9	30	31	35,2	36	2,7
ПВ	11,9	11,8	11,9	11,8	10,7	13,2	11	11,5	12,3	13	0,5
ТВ	14,5	14,4	14,6	14,4	12,2	17	13	13,5	14,5	15	0,8
Фибриноген	3	3	3,1	3	2,3	4,1	2,5	2,8	3,2	3,5	0,3
РФМК	2,5	2,5	2,6	2,5	0,5	4,9	1,5	1,8	3,2	3,5	1,8
II триместр											
Гемоглобин	118	118	119	119	100	132	110	116	123	125	6,5
Тромбоциты	265	264	267	262	224	308	240	255	278	290	18
АЧТВ	32,1	31,8	32,3	32,1	26	38,2	28	30,1	33,5	35	2,6
ПВ	11,1	11,1	11,2	11,2	10	12,3	10	10,8	11,5	12	0,5
ТВ	14,6	14,5	14,7	14,7	12,1	17,6	13	14	15,1	16	1,2
Фибриноген	3,7	3,7	3,8	3,7	2,9	4,8	3	3,2	3,7	4	0,4
РФМК	4	3,9	4,1	3,6	2,5	7,3	3,5	4,5	5,6	7	1,1
III триместр											
Гемоглобин	113	113	114	114	95	126	105	111	118	120	6,5
Тромбоциты	267	266	269	268	223	305	230	250	271	280	17
АЧТВ	30,6	30,4	30,9	30,3	25,2	37,4	26	28,4	32,8	34	2,9
ПВ	10,6	10,5	10,6	10,5	9,5	11,9	9	10,1	10,9	11	0,5
ТВ	15,8	15,7	15,9	15,8	12,7	18,8	14	15,2	16,3	17	1,6
Фибриноген	4	3,9	4	4	2,9	5,2	3	3,5	4,1	4,5	0,5
РФМК	7	6,8	7,1	6,8	3,5	11,8	4,5	5	8,2	10	1,8

Примечание. M – среднее; Confidence – доверительный интервал; Me – медиана; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; SD – среднеквадратическое отклонение; Percentile – процентиля.

ет результаты начального этапа, а также показатели внутреннего и внешнего механизмов свертывания (АЧТВ, ПВ, международное нормализованное отношение, тромбиновое время (ТВ)) и маркеры активации внутрисосудистого свертывания и фибринолиза (ПДФ, РФМК, D-димер).

Цель – исключить выраженные отклонения системы гемостаза или конкретизировать направление поиска дефектного звена.

Уровень лаборатории: клинические лаборатории родовспомогательных учреждений, ЛПУ II–III уровней.

Показания:

- отклонение от нормы значений показателей начального этапа;
- наличие состояний, указывающих на нарушение системы гемостаза: пароксизмальная ночная гемоглобинурия; тромбоцитопения или тромбоцитоз; циркуляция антител, ассоциированных с АФС; наличие личного (или наследственного) тромботического (или геморрагического) анамнеза;
- сопутствующая экстрагенитальная патология: онкопатология; заболевания крови и гепатобилиарной си-

стемы; инфекционные заболевания (острые или 3 и более очагов хронической инфекции); заболевания сердечно-сосудистой системы; заболевания эндокринной системы;

– отягощенный акушерский анамнез: бесплодие, привычное невынашивание беременности; перинатальные потери; преждевременная отслойка плаценты; преэклампсия;

– осложнения настоящей беременности: индуцированная беременность, экстракорпоральное оплодотворение; синдром гиперстимуляции яичников; неразвивающаяся беременность; ранний токсикоз средней и тяжелой степени; рецидивирующая угроза прерывания беременности; предлежание плаценты; многоводие; крупный плод; перенашивание; многоплодная беременность; преэклампсия; замедленный рост плода; преждевременные роды; антенатальная гибель плода; преждевременная отслойка плаценты;

– другие состояния: возраст беременной старше 35 лет; никотиновая, алкогольная, наркотическая зависимость; гормональная терапия; длительная иммобилизация; послеоперационный период; противотромботическая терапия.

Интерпретация результатов:

1. Нет значительных дефектов большинства плазменных компонентов гемостаза (за исключением фактора XIII, дефицит которого в этих тестах не проявляется) – значения показателей АЧТВ и ПВ не отличаются от нормы.

2. Геморрагические нарушения: а) показатель времени кровотечения удлинён и снижена агрегация тромбоцитов – после исключения приема ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) необходимо исследовать уровень фактора Виллебранда (vWF); б) показатель АЧТВ изолированно удлинён – необходимо измерить уровень факторов VIII, IX, XI, XII, а также их ингибиторов; в) показатель ПВ изолированно удлинён – дефицит фактора VII; г) показатели АЧТВ и ПВ удлинены при нормальном уровне фибриногена, ТВ, тромбоцитов – необходимо измерить уровень витамин К-зависимых факторов II, X, V.

3. Тромботические состояния: а) показатели АЧТВ, ПВ, ТВ укорочены – гиперкоагуляция (за исключением случаев циркуляции антител, ассоциированных с АФС); б) показатель фибриногена повышен – активация свертывания крови; в) показатели ПДФ, РФМК повышены, что свидетельствует о тромбинемии; г) показатель D-димера повышен – маркер тромбинемии и плазминемии.

Дифференциальный этап дополняет коагулограмму, включает результаты расширенного этапа, а также показатели в зависимости от изменений, выявленных на предыдущих этапах: уровень плазменных коагуляционных факторов (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII), физиологических антикоагулянтов (АТ III, протеины С и S), показатели функциональной активности тромбо-

цитов (индуцированная агрегация тромбоцитов, vWF), маркеры аутоиммунных и метаболических дисфункций (АФС, ревматоидный артрит, сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гипергомоцистеинемия). По показаниям проводится молекулярно-генетическое исследование [3, 5, 6].

Цель – уточнить причины и механизмы нарушений системы гемостаза.

Уровень лаборатории: специализированные лаборатории гемостаза родовспомогательных учреждений, ЛПУ III уровня.

Показания: диагностика причин геморрагических или тромбофилических состояний; определение объема корригирующей терапии.

Интерпретация результатов:

1. Геморрагические нарушения: а) характерно сочетание отдельных нарушений компонентов системы гемостаза, которые, потенцируя друг друга, способствуют развитию геморрагического синдрома; б) основные причины связаны с наследственным или приобретенным дефицитом плазменных коагуляционных факторов и/или нарушением функции тромбоцитов; в) могут быть спровоцированы приемом лекарственных препаратов (оральные антикоагулянты, гепарин, фибринолитики, ацетилсалициловая кислота, НПВС).

2. Тромботические состояния: а) характерны нарушения в системе протеина С (дефицит протеина С, мутация Лейдена), дефицит протеина S, дефицит АТ III, циркуляция антител, ассоциированных с АФС, гипер-агрегация тромбоцитов, гипервязкость крови, гипер-активность фактора VIII, нарушения фибринолитической активности плазмы крови; б) основные причины связаны с наследственной или приобретенной недостаточностью ингибиторов свертывания и/или аномалией коагуляционных протеинов; в) могут быть вторичны по отношению к системным нарушениям – инфекционный процесс, аутоиммунные состояния, метаболические расстройства (АФС, ревматоидный артрит, сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гипергомоцистеинемия) [5, 10, 11].

Контроль антикоагулянтной терапии

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами включает определение концентрации D-димера и/или РФМК. Также необходим регулярный контроль других показателей крови: фибриноген, число тромбоцитов, АТ III, печеночные трансаминазы, протеины крови. При нормальных показателях гемостаза контроль выполняют каждые 4 нед, при их отклонении от нормы – ежедневно до нормализации. При назначении низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах контроль хронометрических показателей, отражающих степень гипокоагуляции, как правило, не проводят.

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином осуществляют

через 30 мин после внутривенного введения или через 4 ч после подкожного введения препарата. Уровень АЧТВ определяют каждые 4 ч, пока дважды не будет обнаружено его удлинение в 1,5–2 раза, после этого АЧТВ исследуют 1 раз в сутки. Каждые 3 дня необходим контроль числа тромбоцитов крови. Контроль АТ III в плазме помогает установить причину недостаточной эффективности нефракционированного гепарина при дефиците АТ III.

Заключение

Таким образом, алгоритм диагностики нарушений гемостатических функций строится от простого к сложному, от оценочных методов к специальным. Гемостазиологический контроль во время беременности должен быть направлен на решение следующих задач: 1) мониторинг функционального состояния системы гемостаза в динамике гестационного процесса; 2) скрининг и выделение беременных группы высокого риска по развитию тромбгеморрагических осложнений; 3) определение причин коагуляционных нарушений при настоящей беременности; 4) профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с АФС

и тромбофилическими состояниями (невынашивание беременности, замедленный рост плода, преэклампсия, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода); 5) контроль безопасности и эффективности терапии антикоагулянтами, антиагрегантами и средствами заместительной терапии.

Не следует забывать, что нарушения системы гемостаза часто протекают бессимптомно и могут развиваться на уровне разных звеньев свертывающей системы. В связи с этим у беременной выясняют, не было ли кровотечения после операций или травм, требовалась ли трансфузионная терапия. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия обычно проявляются кровотечениями, например носовым, желудочно-кишечным, меноррагией. Такие кровотечения возникают самопроизвольно или после незначительных повреждений. Поэтому при отсутствии тщательно собранного анамнеза результаты коагулограммы могут быть малоинформативны.

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ и при государственной поддержке молодых российских ученых, МК-163.2011.7.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.— Тверь: Триада, 2005.
2. Момот А.П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики нарушений гемостаза. Барнаул: АГМУ, 2004.
3. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: Триада-Х, 2007.
4. Макацария А.Д. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА, 2011.
5. Медяникова И.В., Гудинова Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. Акуш гинекол 2012;(4):10–5.
6. Маринкин И.О., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А. Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода. Вестн Новосибир гос ун-та. Биология, клин мед 2011;9(4): 106–10.
7. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
8. Яшук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии. Рос вестн акуш-гинекол 2010;4(10): 17–9.
9. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике. М.: МИА, 2010.
10. Медяникова И.В., Кравченко Е.Н. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития осложнений беременности. Журн акушерства и женских болезней 2010;LIX(6):108–13.
11. Озолина Л.А., Лапина И.А., Игнатченко О.Ю. и др. Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция. Вестн Рос гос мед ун-та 2010;(4):46–9.