



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.13:616.14-005.5-036.1

И.Н. БОКАРЕВ, Л.В. ПОПОВАПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2**Современные проблемы тромбозов артерий и вен****Бокарев Игорь Николаевич** — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией проблем тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, тел. (495) 471-33-59, e-mail: bokarevin@yandex.ru**Попова Людмила Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1, тел. (495) 471-27-20, e-mail: mila_foka@mail.ru

В настоящее время тромбы в артериях, венах, полостях сердца и их эмболия в разные органы являются причиной развития инфарктов миокарда, инсультов, тромбоэмболии легочной артерии. Тромбы и тромбоэмболии ежегодно являются причиной смертности почти 25 миллионов человек и многие миллионы людей делают инвалидами. Проведение своевременных и правильных профилактических мероприятий может предотвратить преждевременную смерть, увеличить продолжительность жизни, улучшить ее качество, а также снизить экономические затраты общества на лечение и реабилитацию.

Ключевые слова: артериальные тромбозы, венозные тромбозы, профилактика тромбозов.

I.N. BOKARYOV, L.V. POPOVASechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., building 2, Moscow, Russian Federation
119991**Modern problems of arteries and veins thromboses****Bokaryov I.N.** — D. Med. Sc., Head of the Laboratory for Thrombosis, Thrombophilia and Haemostasis Pathology, Professor of the Department of Hospital Therapy № 1, tel. (495) 471-33-59, e-mail: bokarevin@yandex.ru**Popova L.V.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Hospital Therapy № 1, tel. (495) 471-27-20, e-mail: mila_foka@mail.ru

Formation of thrombus in arteries, veins, heart cavities and thromboembolism in different organs causes myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism. Thrombus and thromboembolism are the cause of death of almost 25 mln people a year, while a lot more become invalids. Proper and due prophylactic measures can prevent unexpected death, increase life duration, improve its quality and decrease the society's economic burden for the treatment and rehabilitation.

Key words: arterial thrombosis, venous thrombosis, thrombosis prevention.

Тромбозы, или тромботический синдром, представляют собой патологические состояния, вызываемые формированием кровяных сгустков — тромбов — внутри сосудов как артерий, так и вен, а также внутри полостей сердца. Тромбы образуются из фибрина, тромбоцитов и оседающих в их структурах эритроцитов и лейкоцитов.

Какова причина тромбозов? Еще в середине XIX века великим Рудольфом. Вирховым была определена знаменитая «тромботическая триада». Ученый считал, что образование тромбов вызывают замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки, а также предполагал существование в отдельных случаях повышенной склонности самой крови к свертыванию. К настоящему времени уже известно очень многое о механизмах формирования тромбов и факторах, определяющих процесс свертывания крови. Расшифро-

ваны молекулярные структуры отдельных факторов гемокоагуляции, известны даже гены, которые ответственны за их синтез. Тромбы артерий, как правило, связаны со стенкой сосудов и в той или иной степени способны обтурировать их просвет. Именно степень обтурации определяет тяжесть поражения органа, который кровоснабжается пораженным сосудом. Полное закрытие просвета артериального сосуда вызывает острую ишемию органа, которая часто приводит к развитию инфаркта, т.е. омертвения той или иной части органа, которая была полностью лишена доступа крови. При медленной обтурации сосуда возможно развитие коллатерального кровообращения, которое в какой-то степени может ограничить размеры и степень ишемии тканей органа.

Знания о причинах возникновения тромбозов позволили создавать лекарственные препараты, кото-

рые направлены на борьбу с процессом тромбообразования. На фармакологическом рынке они представлены в большом количестве. Тем не менее именно тромбирование артерий и вен остается ведущей причиной смертности и инвалидизации населения всего мира. Ежегодно один из 250 человек, живущих на земле, т.е. почти 25 миллионов погибают от тромбозов. Трое из тысячи живущих умирают от артериальных тромбов, являющихся причиной острой ишемии жизненно важных органов. У больных крупноочаговым инфарктом миокарда тромбоз коронарных артерий выявляется в 95-97% случаев. Ишемическая природа, вызываемая тромбами и тромбозами, в 85-90% случаев обнаруживается при нарушениях мозгового кровообращения с развитием клинической картины инсульта [1]. От тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), развивающейся на фоне венозного тромбоза, ежегодно погибает один человек из каждой тысячи населения планеты [2].

Особая опасность внутрисосудистого образования тромбов заключается в том, что проявления острой ишемии обычно возникают внезапно, вызывая клиническое проявление заболевания на фоне предшествующего благополучия. Почти в 30% случаев причиной гибели человека является впервые возникший артериальный тромбоз, уносящий человека из жизни в течение 25-30 минут от начала проявления болезни. Почти 50% больных с массивной тромбозом легочной артерии, развившейся в результате тромбоза вен, также умирают в течение 30 минут от момента ее возникновения.

Артериальные, внутрисердечные и особенно часто венозные тромбы способны эмболировать, т.е. перемещаться по сосудистому руслу и вызвать ишемию органов, которая определяет характер расстройств, зависящий от места и объема окклюзируемого ими сосуда.

Тромбозы артерий

Основной причиной формирования тромбов в артериях является поражение стенок данных сосудов путем образования в них атеросклеротической бляшки-атеромы. Само наличие данной бляшки в подавляющем большинстве случаев является практически бессимптомным и не оказывает существенного влияния на самочувствие больного человека. Нарушение целостности поверхности атероматозной бляшки представляет собой наиболее драматический момент, так как именно он является пусковым механизмом для образования тромба на месте надрыва бляшки, который и приводит к окклюзии сосуда и определяет клиническую картину заболевания. Данный процесс недавно получил название атеротромбоза. Данный термин, отражает новую концепцию в клинической медицине. Он официально был провозглашен в начале 1998 г. в городе Фениксе (штат Аризона, США), где прошла первая конференция, посвященная данному вопросу. Создание концепции атеротромбоза четко обосновал один из ведущих патологов мира П. Морено (Р. Moreno) [3]. Он обобщил имеющиеся в распоряжении медиков факты, сказав следующее: «атеросклероз — системное заболевание, которое поражает артериальные сосуды во всем организме... Фактически атеросклероз является доброкачественным заболеванием до тех пор, пока он не осложнится тромбозом». По мнению авторов, концепция атеротромбоза призвана довести до сознания врачей следующие положения:

1. Атеросклеротическое поражение артерий в организме больного всегда бывает распространенным, но клиническое проявление атеросклероза определяется лишь тромботическим феноменом.

2. Патогенез клинических проявлений атеротромбоза сходен независимо от его локализации.

3. Наличие атеротромботического поражения артерий одного органа является доказанным предсказателем вероятности возникновения аналогичного поражения артерий иной локализации.

4. Главной опасностью для жизни человека является не сам атеросклероз, в подавляющем большинстве случаев протекающий с очень слабой клинической симптоматикой или же без всяких симптомов, а наслаивающийся на него тромбоз артерий, приводящий к острой ишемии жизненно важных органов, которая часто заканчивается летально.

Создатели концепции атеротромбоза своей главной целью ставили объединение врачей различных специальностей на борьбу с ним, будучи уверенными в том, что достижения, которые имеются в лечении атеротромбоза у представителей той или иной медицинской специальности, должны стать достоянием всех врачей мира. Локализация атеротромбоза в коронарных артериях является причиной ишемической болезни сердца, в том числе и острого коронарного синдрома (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). Наличие данного патологического процесса в артериях, кровоснабжающих головной мозг, может вызвать ишемическую болезнь мозга и ее крайнюю степень — ишемический инсульт. Атеротромбоз периферических артерий приводит к ишемии конечностей, вплоть до развития гангрены.

Статистика атеротромбоза угрожающая. По данным Американской ассоциации сердца (ААС), только в США в 1998 г. 1,1 миллиона человек были госпитализированы с острым коронарным синдромом, а около 30% из них погибло [4]. От сердечно-сосудистого заболевания каждые 37 секунд погибает 1 человек, при этом острый коронарный синдром возникает каждые 26 секунд, а острое нарушение мозгового кровообращения — каждые 40 секунд [4]. Приблизительно 30% смертей в Северной Америке и Западной Европе вызывается инсультом, причиной которого в 85% является острая ишемия мозга [1]. В течение первого месяца смертность от инсульта составляет 57%, и в отдаленные сроки 14% [5]. По данным ААС, в отдаленный период смертность от инсульта даже выше и зависит от возраста пациента [4]. В России официально регистрируется «цереброваскулярная болезнь», смертность от которой в 2 раза выше, чем в Европе и в 8 раз выше, чем в Америке. В острый период смертность от инсульта в РФ составляет 35% [6]. Нарушение мозгового кровообращения является также и одной из ведущих причин инвалидизации взрослого населения. На его долю приходится 80% частичной и 10% полной нетрудоспособности [5]. После перенесенного инсульта к труду в нашей стране возвращается только каждый четвертый пациент [6]. Экономические затраты (прямые и косвенные), вызываемые клиническими проявлениями атеротромбоза огромны: в Северной Америке за 2008 г. на лечение больших инсультов было затрачено 65,5 миллиарда долларов, а на лечение больных ишемической болезнью сердца — 156,4 миллиарда долларов США [4].

Ишемическая болезнь ног поражает 2-3% мужчин и 1-2% женщин старше 60 лет. При этом в 70-80% случаев она протекает бессимптомно, в 20-30% случаев имеет прогрессирующее течение, а 10% случаев заканчиваются ампутацией конечности [2].

Сопоставление различных видов острой сосудистой ишемии, проведенное в США в группе людей



старше 62 лет, показало, что признаки ИБС отмечались в 44% случаев, инсульт перенесли 27% пациентов, а болезнью периферических артерий страдало 26% обследованных [7].

Какова же тактика борьбы с данным заболеванием? Во-первых, это совершенствование первичной профилактики, то есть борьба с факторами риска атеротромбоза, к которым относятся: малоподвижный образ жизни, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, курение, гиперхолестеринемия. Европейское общество кардиологов с учетом перечисленных факторов риска предлагает следующую стратегию, получившую название — **0-3-5-140-5-3-0** [8], где:

- **0** — избегать курения табака;
- **3** — ежедневная физкультура в течение 30 минут или ходьба на 3 км;
- **5** — употреблять в пищу фрукты и овощи ежедневно;
- **140** — сохранять артериальное давление менее 140/90 мм рт. ст.;
- **5** — показатель общего холестерина менее 5 ммоль\л;
- **3** — уровень холестерина низкой плотности менее 3 ммоль\л;
- **0** — индекс массы тела менее 25 кг\м².

Кроме этого, рекомендуется избегать центрального ожирения, а уровень глюкозы крови натощак должен быть менее 6 ммоль\л.

Во-вторых, следует упорно осуществлять вторичную профилактику в тех случаях, когда уже имели место клинические проявления атеротромбоза. Целью этой вторичной профилактики является предотвращение надрывов атеросклеротических бляшек и препятствие формированию на них тромбов. Ее рекомендуется осуществлять путем обязательного назначения определенных лекарственных препаратов. К ним относятся статины, ингибиторы гидроксиглютарил-коэнзима А, сохраняющих целостность бляшек, и антиагреганты, которые угнетают функциональную активность тромбоцитов и тем самым предотвращают оседание тромбоцитов в местах повреждения атером и образование на них тромбов [9].

Венозные тромбозы

Развитие тромбозов в венах реже, чем в артериях, проявляется клинической симптоматикой, так как венозная система обычно имеет множество коллатералей — параллельных путей кровотока. Однако чем больше диаметр вены, тем меньше возможностей для развития коллатерального кровообращения. При окклюзии крупных вен клиническая картина бывает более яркой, а последствия такой ишемии более тяжелыми. Клиника венозного тромбоза определяется не только замедлением кровотока, но и степенью сдавливания окружающих тканей застойной кровью. Такому сдавливанию могут подвергаться и артерии, находящиеся в зоне поражения, что вызывает и нарушения притока крови к органу. Самая главная опасность от формирования венозных тромбозов состоит в том, что они в большей степени, чем артериальные тромбы, являются источником тромбоэмболов. Оторвавшиеся от основной массы тромба его частички, называемые тромбоэмболами, приносятся током крови в правые отделы сердца и, продвигаясь дальше, попадают в систему легочной артерии и являются причиной развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей, что может нередко приводить к гибели пациента.

Ежегодно от ТЭЛА гибнет 6,5 миллиона человек. У 300 лиц из каждых 100 000 живущих на земле, име-

ет место развитие трофических язв нижних конечностей, причиной которых являются перенесенные ранее венозные тромбозы. Предполагается, что почти 25% населения мира в тот или иной период жизни страдали венозными тромбозами или перенесли тромбоэмболию легочной артерии. Данные заболевания в настоящее время объединены в следующее понятие — венозный тромбоэмболизм (ВТЭ). Несмотря на совершенствование медицинской помощи, которое произошло при лечении больных с данной патологией за последние 25 лет, уменьшения частоты ВТЭ у мужчин не произошло, а частота данных заболеваний у женщин даже увеличилась (данные клиники Мэйо, полученных в ходе специального исследования Rochester epidemiology project). По оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно венозный тромбоз возникает у 240 000 человек, а у 100 000 развивается ТЭЛА.

Актуальность проблемы тромбоэмболии легочной артерии и венозных тромбозов обусловлена не только тяжестью заболевания и высокой летальностью, но и трудностями диагностики. По данным патологоанатомических исследований крупнейшей больницы США, ТЭЛА в 50-80% не диагностируется вообще, а во многих случаях врачами ставится только предположительный диагноз. Бельгийские исследователи М. Ферстрате и Д. Фермилен показали, что правильный диагноз тромбоэмболии легочной артерии имеет место лишь в 33% случаев. Естественно, что неправильно поставленный диагноз, является причиной того, что пациент получит неправильную медицинскую помощь. Неверное лечение в свою очередь приводит к ухудшению качества жизни пациента, является причиной инвалидизации и даже смерти многих людей.

Особенностью венозных тромбозов является то, что их формирование в большей степени, чем при образовании тромбов в артериях, определяется врожденной предрасположенностью к ним, наличием так называемой тромбофилии. Начало учению о тромбофилиях было положено Р. Вирховым еще в 1867 г., но лишь в 1965 г. их выявление стало реальностью. Это случилось после того, как норвежскому ученому О. Эгебергу удалось доказать, что в одной из семей норвежских рыбаков частые тромбозы были связаны с выраженным снижением в их организме антитромбина III, естественного противотромботического фактора человека. Дальнейшие исследования привели к тому, что сегодня человечеству уже известны многие тромбофилические состояния, при которых образование тромбов возникает в результате дефекта тех или иных противотромботических факторов, естественных защитников организма от тромбов. Наиболее распространенными формами тромбофилий являются: дефицит-резистентность к активированному протеину Си, антифосфолипидный синдром, дефект протромбина 20210, дефекты антитромбина III, протеина Си, дефицит протеина S, дефект метилен-тетрагидрофолат-редуктазы и вызванная этим дефектом гипергомоцистеинемия [10].

Все перечисленные тромбофилические состояния характеризуются повышенной возможностью организма к развитию внутрисосудистых тромбов. Известно, что наличие тромбофилий является ведущей причиной формирования тромбов в венах. В то же время носительство данных предрасположенностей к тромбообразованию не всегда проявляется образованием тромба. Предполагается, что для этого нужны какие-то добавочные факторы.

Наиболее значимыми из них считаются повреждение сосудистой стенки или замедление кровотока. Существует множество факторов риска венозных тромбозов. Наиболее значимыми среди них являются: перелом бедра, эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, большая хирургическая операция, крупные травмы, повреждение спинного мозга, хирургия коленного или тазобедренного суставов, химиотерапия, хронические заболевания легких, сердечная недостаточность, гормональная заместительная терапия, прием контрацептивов, злокачественные опухоли, инсульты с развитием паралича, беременность и роды, иммобилизация более трех дней, путешествия на длительные расстояния, возраст более 60 лет, лапароскопические хирургические вмешательства, ожирение, варикозное расширение вен. Сочетание нескольких из перечисленных факторов приводит к существенному увеличению риска развития тромбозов [11].

Для того чтобы не допустить формирования тромбов в венах, необходимо осуществлять комплекс мероприятий, направленных на предотвращение их образования. Объем данных мероприятий зависит от степени риска венозных тромбозов в каждой конкретной ситуации. При невысокой степени риска достаточно применение механических средств профилактики. К ним относятся ношение эластичных чулок, бинтование ног. Во всех остальных случаях требуется применение фармакологических средств — назначение гепаринов или оральных антикоагулянтов [11].

Наиболее высоким риском развития венозных тромбозов сопровождаются хирургические оперативные методы лечения пациентов. Объем профилактических мероприятий должен зависеть от объема оперативного вмешательства, его продолжительности, а также от риска развития кровотечений (табл. 1) [2].

Таблица 1.

Профилактика венозного тромбообразования в зависимости от степени риска его возникновения

Уровень риска ВТЭ	Методы профилактики
Низкий риск • Минимальное хирургическое вмешательство у активных пациентов • Терапевтические пациенты, сохраняющие полную активность	Ранняя и агрессивная иммобилизация
Средний риск • Большинство операций в общей, торокальной хирургии, открытые гинекологические и урологические операции, большие сосудистые в сочетании с иными факторами риска (ФР), лапароскопические операции при наличии иных ФР, АКШ • Терапевтические пациенты, находящиеся на постельном режиме, ослабленные больные	НМГ или низкие дозы НФГ (2-3/сут) или фондапаринукс
Средний риск + высокий риск кровотечения	Механические методы
Высокий риск Эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, перелом бедра, большая травма, повреждение спинного мозга, сочетание факторов риска	НМГ или фондапаринукс или ОАК (МНО 2.0-3.0)
Высокий риск + высокий риск кровотечения	Механические методы

Сокращения: ВТЭ — венозный тромбоз, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ФР — факторы риска, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — оральные антикоагулянты

Для того чтобы правильно оценить степень риска развития тромбозов, пациенту надо обязательно произвести генетическое исследование на предмет выявления тромбофилий. Это очень важно, так как наличие тромбофилий значительно повышают риск тромбообразования. Так, в случае назначения пациенткам терапии эстрогенами (контрацептивы или гормональнозаместительную терапию) частота венозных тромбозов увеличивается в 2-3 раза, если же прием данных препаратов осуществляется при наличии тромбофилии, то степень данного риска возрастает в 35 раз [12].

Еще одним фактором риска венозных тромбозов являются путешествия на дальние расстояния. Во избежание тромбозов в таких ситуациях человек, который будет путешествовать, должен соблюдать следующие правила [2]:

1. Должна проводиться адекватная гидратация — рекомендуется обильное питье.

2. Необходимы частые и регулярные занятия физическими упражнениями, в ходе которых должны активизироваться мышцы нижних конечностей во время перелетов, рекомендуется хождение во время полета. Это особенно важно при нахождении в кресле самолета, особенно при перелетах в эконом-классе.

3. Не рекомендуется принимать снотворные и алкоголь в больших дозах.

4. Не следует надевать сдавливающую одежду, которая может препятствовать оттоку крови по венам.

5. При наличии факторов риска венозных тромбозов в полете необходимо использовать: эластичные чулки, которые должны оказывать давление в 20-25 мм рт. ст. на уровне лодыжек. Тем лицам, у которых были выявлены тромбофилии, или которые имели венозные тромбозы в анамнезе, рекомендуется назначение профилактических доз низкомолекулярного гепарина. Их следует вводить в течение трех дней — за сутки до вылета, в день перелета и сутки после приземления.



Таблица 2.
Факторы риска развития ишемии мозга [13]

Малый риск	Умеренный риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> • женский пол • возраст 65-74 года • ИБС • Тиреотоксикоз 	<ul style="list-style-type: none"> • возраст более 75 лет • артериальная гипертензия • сердечная недостаточность • снижение фракцией выброса левого желудочка менее 35% • сахарный диабет 	<ul style="list-style-type: none"> • перенесенный инсульт или преходящие нарушения мозгового кровообращения • митральный стеноз • протезированные клапаны сердца

6. Не следует принимать аспирин в качестве средства профилактики венозных тромбозов.

В случаях развития у пациентов венозных тромбозов помимо лечения данного заболевания деятельность врачей должна быть направлена на вторичную профилактику венозного тромбоза, которая включает и ношение эластичных чулок и применение оральных антикоагулянтов или гепаринов.

Тромбообразование в полостях сердца

Кроме сосудов, тромбы могут образовываться и в полостях сердца. Особенно часто это бывает при расширении предсердий или желудочков, а также при нарушениях внутрисердечной гемодинамики. Это бывает у лиц, перенесших обширный передний инфаркт миокарда, имеющих аневризму сердца, при дилатационной кардиомиопатии. Тромбы могут формироваться в ушках предсердий, что часто бывает при мерцательной аритмии, на клапанах при их ревматических пороках, а также протезах клапанов. Тромбоэмболы могут попадать в любые органы, в том числе и в мозг, и в кишечник, и в конечности. У лиц, страдающих мерцанием предсердий, тромбоэмболия в мозг поражает 4,5% больных ежегодно [2]. В 15-18% инсульт вызывается тромбоэмболией в область сосудов головного мозга из полостей сердца.

Для предотвращения тромбообразования в полостях сердца используются оральные антикоагулянты или аспирин. Применение данных препаратов также зависит от степени риска тромбообразования, то есть от наличия факторов риска. Европейское общество кардиологов предлагает следующую тактику ведения больных при наличии у них мерцательной аритмии. Она определяется наличием факторов риска, представленных в табл. 2 [9, 13].

- Нет факторов риска — аспирин в дозе 75-325 мг/сут
- Один умеренный фактор риска — аспирин (75-325 мг/сут) или оральные антикоагулянты с поддержанием МНО в пределах от 2,0 до 3,0 единиц. Данные препараты дают одинаковый профилактический эффект. Выбор между этими препаратами осуществляется на основании риска развития кровотечений.

- Один высокий фактор риска или наличие более одного умеренного фактора риска обязывают назначать лечение оральными антикоагулянтами, лучшим из которых является варфарин, с поддержанием показателя МНО в пределах от 2,0 до 3,0 единиц.

Правильное и своевременное применение профилактических мероприятий при образовании тромбов в артериях, венах или полостях сердца, которое производится с учетом всех факторов риска развития как тромбозов, так и кровотечений, приводит к значительному снижению частоты данного патологического процесса. Это позволяет увеличить продолжительность жизни больных и улучшить ее качество. Кроме того, профилактические мероприятия позволяют значительно снизить и экономические затраты на лечение пациентов. Так, профилактика тромбозов вен при оперативных вмешательствах позволяет снизить экономические затраты в 2 раза. Все вышесказанное является основанием для того, чтобы деятельность каждого врача была направлена именно на внедрение в медицинскую практику рекомендаций международных организаций, занимающихся изучением проблемы тромбозов, которые снабжают практикующих врачей современной информацией о достижениях медицинской науки, направленных на лечение и профилактику тромбообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hacke W. Stroke: A Disease, that has become treatable. — 1998.
2. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. Eighth Edition. BC Decker Inc, 2008.
3. Moreno P. Pathohysiology of atherothrombosis. In atherothrombosis: The global approach for a Global Disease. Highlights monograph from an international expert meeting on atherothrombosis. — 1998 January 26-27, Phenix. — P. 1-4.
4. Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics — 2008 update. A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. — 2008. — P. 146.
5. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // Lancet. — 1990. — Vol. 335 (8692). — P. 765-774.
6. Суслина З.А., Танащян М.М. Анти тромботическая терапия в ангионеврологии. — М.: Медицинская книга, 2004. — 109 с.
7. Canon C. Contemporary diagnosis and management of the acute coronary syndrome / Published by handbooks in Health Care Co. — New York, 2007.
8. Graham I. Cardiovascular disease prevention in clinical practice. 2007. ESC guidelines desk reference. ESC committee for practice guidelines. To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. Cardiovascular medicine. Compendium of abridged ESC guidelines. — 2008. — P. 1-15.

9. Patrono C., Bachman F., Baigent C., Bode C., De Caterina R., Charbonnier B., Fitzgerald D., Hirsh J., Husten S., Kvasnicka J., Montalescot G., Rodriguez L.A.G., Verheugt F., Vermylen J., Wallentin L. Expert consensus on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // European heart journal. — 25, 2004. — P. 166-181.
10. Heit J.A., Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management // Hematology. 2007. American Society of Hematology Education program Book. — 2007. — P. 127-35.
11. Torbicki A. The Task Force on acute Pulmonary embolism of the European Society of Cardiology, 2008. ESC guidelines desk reference. ESC committee for practice guidelines. To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. Cardiovascular medicine // Compendium of abridged ESC guidelines. — 2008. — P. 301-13.
12. Rosendal F.R., van Hylckama V., Lieg A. et al. Estrogens, progesterone and thrombosis // Thrombosis and Haemostasis. — 2003. — Vol. 1 (7). — P. 1321-80.
13. Ryden L., Fuster V. Artrial fibrillation 2006. ESC guidelines desk reference. ESC committee for practice guidelines. To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. Cardiovascular medicine // Compendium of abridged ESC guidelines. — 2008. — P. 237-57.