

В.П. НЕФЕДОВ, Н.А. ЦИБУЛЬКИН, К.М. АБДРАШИТОВ, А.А. ГАРИН

616.16-005.6

Республиканская клиническая больница № 3, г. Казань

Тромбоз легочных сосудов в клинике внутренних болезней (эпидемиологические, патогенетические и патоморфологические аспекты)

Нефедов Валерий Петрович

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением РКБ № 3
420012, г. Казань, ул. Волкова, д. 18, тел. (843) 236-95-96

Статья содержит обзор данных литературы по эпидемиологии, патогенезу и патоморфологии тромбоза легочных сосудов, а также собственные результаты патологоанатомической диагностики 24 случаев тромбоза легочной артерии и сосудов микроциркуляторного русла легких.

Ключевые слова: тромбоз, легочная артерия, микроциркуляция.

V.P. NEFEDOV, N.A. TSIBULKIN, K.M. ABDRASHITOV, A.A. GARIN

Republican Clinical Hospital № 3

Thrombosis of the pulmonary vessels in the clinic of internal medicine (epidemiology, pathogenesis and pathomorphological aspects)

This article contains a review of the literature on the epidemiology, pathogenesis and pathomorphology of pulmonary vascular thrombosis, as well as their own results pathoanatomical diagnosis 24 cases of thrombosis of pulmonary artery and microvascular lung.

Keywords: thrombosis, pulmonary artery, microcirculation.

Тромбообразование уже несколько столетий занимает умы врачей самых разных специальностей, однако внутрисосудистые тромбы продолжают ежегодно уносить из жизни миллионы людей. Вступив в XXI век, мы осознаем, что тромбоземболические осложнения сердечно-сосудистых и других заболеваний остаются одной из актуальных проблем современной медицины. Наиболее частой причиной инфарктов миокарда и инсультов является тромбоз коронарных и церебральных сосудов. Велика частота тромбоземболий крупных и мелких ветвей легочных артерий, тромбозов мезентериальных сосудов и глубоких вен голени.

Данные о распространенности тромбоза легочных сосудов *in situ* среди различных групп пациентов до сих пор остаются противоречивыми и немногочисленными (8, 15, 22, 23). Чаще в качестве таковых диагностируются случаи острых и хронических тромбозов в легочном стволе, левой и правой легочных артериях, а также в долевых ветвях. При этом влияние тромба на кровоток в сосуде может рассматриваться как окклюзирующее или стенозирующее, что более характер-

но для длительно существующих, организованных, а иногда и кальцифицированных тромбов. Реже ставится диагноз тромбоза микроциркуляторного русла легких. За последние 10 лет в мировой литературе не появилось ни одной статьи, посвященной тромбозу легочной артерии. Вот почему мы решили обратиться к этой актуальной малоизученной проблеме и представить 24 случая тромбоза легочных сосудов, которые диагностированы нами по материалам вскрытий за 2000-2010 годы.

Основателем теории тромбообразования по праву считается Рудольф Вирхов. Концепция Вирхова о тромбозе и эмболии была изложена в 1856 году в его труде «Gesammelte Abhandlung». Вирхов великолепно описал морфологию тромба — как макро-, так и микроскопическую картину. Триада Вирхова часто упоминается в современной литературе. Триаду составляют: 1) поврежденный кровеносный сосуд, 2) замедление тока крови, 3) нарушение свертываемости крови.

Остановимся на факторах риска развития артериального тромбоза. Их можно разделить на три группы:



I. Наследственные:

- 1) снижение уровня протромбина Ш;
- 2) дефицит протеинов С и S;
- 3) мутация фактора V (FV Leiden).

II. Эндогенные:

- 1) возраст (свыше 50 лет — тромботический потенциал крови повышен);
 - 2) пол (артериальные тромбозы чаще возникают у мужчин, чем у женщин);
 - 3) группа крови (лица с группой крови O (I) менее предрасположены к тромботическим осложнениям);
 - 4) ожирение;
 - 5) уменьшение концентрации в крови комплекса холестерин-ЛПВП и увеличение холестерина, связанного с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП);
 - 6) артериальная гипертензия (анти тромботическая активность стенки сосудов снижается при гипертензии);
 - 7) атеросклероз сосудов (концентрация в крови фактора Виллебранда и PAI-1 увеличена, а также повышена концентрация фибриногена и фактора УП);
 - 8) повышение вязкости крови;
 - 9) гипергомоцистеинемия (риск тромбоза выше у женщин);
 - 10) сахарный диабет;
 - 11) антифосфолипидный синдром (при АФЛС венозный тромбоз возникает в 70%, артериальный тромбоз — в 30% случаев).
- III. Экзогенные:
- 1) эмоциональный стресс;
 - 2) массивное переливание крови;
 - 3) курение;
 - 4) хирургические операции;
 - 5) оральные (гормональные) контрацептивы;
 - 6) тромбогенные факторы ятрогенной природы;
 - 7) гиподинамия;
 - 8) инфекционно-аллергические заболевания;
 - 9) климатические факторы (жара, холод, магнитные бури).

Из всех перечисленных факторов риска наибольшее внимание клиницистов и патологов в последние годы привлек АФЛС. Важнейший вклад в понимание патогенеза тромбов был сделан G. Hughes (1983, 1993), который ввел понятие антифосфолипидного синдрома, а R. Asherson с соавт. (1998) описали катастрофический АФЛС. По мнению А.Д. Макацария (2000), АФЛС занимает первое место среди прочих причин тромбозов. АФЛС является системным заболеванием и может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных систем органов (мигрень, тромбозы коронарных, церебральных, почечных артерий и вен, легочная гипертензия, кардиомиопатия и др.). АФЛС может манифестировать разнообразными легочными осложнениями. Кроме легочной эмболии, инфаркта легкого и легочной гипертензии сюда входят тромбоз микрососудов легких и альвеолярное кровотечение (10, 12, 33). Клиницисты должны помнить об АФЛС, когда сталкиваются в своей практике с необъяснимым диспноэ, лихорадкой, затемнениями в легких при рентгенологическом исследовании. На аутопсиях выявляются фиксированные пристеночные тромбы в основном стволе и крупных ветвях легочной артерии, имеющие различную протяженность и проникающие в более дистальные отделы сосудистого русла (15, 21). В ряде случаев может наблюдаться слоистая внутренняя структура тромбов, иногда с явлениями очагового кальциноза, что может свидетельствовать о долговременности процессов формирования таких тромботических масс (30). Легочные сосуды, содержащие такого рода тромбы, бывают, как правило, умеренно дилатированы (13).

Природа изменений стенок артерий и вен, способствующих развитию тромбоза, различна. Нередко это воспалительные изменения — васкулиты (артерииты и флебиты). Часто к тромбозу приводит атеросклеротический процесс в артериях, особенно при изъязвлении бляшек. Повреждению стенки сосуда способствуют и ангионевротические расстройства — спазмы артерий и артериол (4, 6, 18).

По мнению ряда авторов (1, 14, 21), ведущими факторами риска для тромбоза сосудов являются гиперхолестеринемия, гиперфибриногенемия и ожирение. Следует отметить, что гиперхолестеринемия и ожирение с атеросклеротическими изменениями в стенке сосудов характерны в большей мере для лиц пожилого возраста. В большом числе случаев формирование крупных тромбов сочетается с явлениями атеросклеротических изменений в стенке легочной артерии и имеет с ними, по-видимому, прямую причинно-следственную связь (13, 25). У молодых пациентов основной вклад в формирование патологического процесса вносят нарушения эндотелиального барьера и изменения в системе коагуляции крови, приводящие к повышенному тромбообразованию (19). Анализ биохимических исследований (2, 3, 14, 29, 34) показывает, что повышение уровня ряда факторов свертывания крови, таких как фибриноген, фактор УП, фактор Виллебранда, фактор УШ, увеличение агрегационных свойств тромбоцитов, изменение содержания в крови компонентов фибринолитической системы являются факторами риска развития тромбоза сосудов. Данные изменения в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза генетически детерминируются (16).

Обсуждая патогенетические механизмы тромбообразования в артериальных и венозных сосудах, мы должны указать на ведущую роль повреждений эндотелиальных клеток за счет гиперлипидемии, действия токсинов, иммунных комплексов на интиму сосудов, что ведет к адгезии тромбоцитов, образованию пристеночных микротромбов, затем атеромы (бляшки); последняя приводит к турбулентности в просвете сосуда, агрегации тромбоцитов, выпадению фибрина, а далее к образованию тромба (21, 34). Одной из причин, лежащих в основе формирования тромбоза легочной артерии и ее ветвей, указывается аутоиммунная патология. Данное состояние может встречаться как самостоятельный процесс и как один из элементов клинической картины отдельных коллагенозов (31). Как правило, речь может идти об инфарктах легкого, связанных с тромбозами ветвей легочной артерии, что является наиболее типичным. В ряде случаев может наблюдаться картина распространенного тромбоза в микроциркуляторном русле малого круга. При этом, по данным гистологического исследования легочной ткани, выявляются изменения в стенках артериол в виде утолщения интимы, а также гипертрофии гладкомышечных элементов сосудистой стенки и пролиферации фибробластов, но без инфилтративных явлений.

Некоторые авторы указывают на этиологическую роль вирусной респираторной инфекции в генезе тромботических явлений в малом круге кровообращения. В частности, исторические данные свидетельствуют о том, что такая картина нередко встречалась при летальных исходах от печально знаменитой эпидемии гриппа начала XX века. По данным современных авторов, до 20% летальных исходов от вирусных инфекций нижних дыхательных путей содержат те или иные признаки тромбообразования в системе легочной артерии (32).

По литературным данным, тромбоз и эмболия сосудов являются непосредственной причиной смерти 14,1% всех умерших, и более 2/3 случаев тромбозов и эмболий наблюдается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (8). Артериальные тромбозы и эмболии, по материалам вскрытий, обнаружены в 4,6% (5). По данным В.Т. Лямцева (1960), на долю тромбоза



легочной артерии пришлось 2,15% случаев из общего числа вскрытий. Ряд авторов (7, 8, 11 и др.), изучавших тромбоз и эмболию легочной артерии, нашли, что большинство таких случаев возникает при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, пороки сердца, гипертония). Вместе с тем при тромбозах легочной артерии в 25% случаев развивается инфаркт миокарда без облитерации венечных сосудов за счет снижения давления в аорте и коронарных артериях, гипоксемии и гипоксии, отмечающихся при остром легочном сердце (11).

Хронические болезни легких осложняются тромбозом легочной артерии в 13,8% случаев, и на долю группы больных с хроническими заболеваниями легких пришлось 4,7% всех случаев тромбоза (8). Формирование хронического легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом протекает на фоне выраженных изменений функционального состояния системы гемостаза — повышения активности свертывающего звена системы, увеличения концентрации фибриногена и тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови при снижении активности антитромбина Ш (17).

Мы полагаем, что тромбозы и тромбоземболии ветвей легочной артерии имеют известное значение для развития легочной гипертензии (13). Легочная артериальная гипертензия является результатом, самое малое, двух патогенетических факторов: механическая закупорка одной или нескольких ветвей легочной артерии, а также артериальная легочная вазоконстрикция. Облитерация одной из ветвей легочной артерии тромбом или эмболом вызывает гипертензию легочной артерии, если ее просвет закрыт более чем на 65% (11). Легочная вазоконстрикция имеет большое значение в развитии острого легочного сердца, главным образом у лиц пожилого возраста и у сердечных больных. Расширение полостей правого сердца происходит, когда артериальное давление превышает 30 мм рт. ст. в малом круге кровообращения (23).

Нами проведен ретроспективный анализ 332 протоколов вскрытия больных, умерших в терапевтической клинике за последние 11 лет. Оказалось, что в патологоанатомических диагнозах тромбоз легочных сосудов встретился в 24 случаях, что составляет 7,2% от общего числа вскрытий. Только в половине случаев «тромбоз легочных сосудов» фигурировал в клиническом диагнозе. Одинаково часто данная патология встретилась у мужчин (12 человек) и у женщин (12 случаев). Важно отметить, что 79% случаев тромбоза легочных сосудов пришлось на лиц старше 50 лет. Изучая вопросы танатогенеза, мы отметили, что не все случаи тромбоза легочных сосудов явились непосредственной причиной смерти больных. В качестве основного диагноза (как причины смерти) тромбоз легочной артерии и ее ветвей выявлен в 12 случаях. Причем в 6 клинических случаях инфаркта миокарда (при неизмененных, неподтвержденных атеросклеротическому процессу венечных артериях) из 9, подтвержденных патологоанатомом, острый инфаркт миокарда был описан в донекротической стадии на фоне выраженного тромбоза легочной артерии, что свидетельствует в пользу вторичности данных инфарктов и согласуется с концепцией Г. Могоша (11). Количество таких инфарктов с интактными коронарными сосудами составило 3,6% от общего числа вскрытий с патологоанатомическим диагнозом «инфаркт миокарда».

По морфогенезу все случаи тромбоза легочных сосудов были разделены на 2 группы: 1) макротромбы, выявляемые невооруженным глазом у секционного стола в стволе легочной артерии и ее ветвях (13 случаев); 2) микротромбы (11 случаев), которые обнаруживались при микроскопическом исследовании легочной ткани в сосудах микроциркуляторного русла (прекапилляры, капилляры, венулы). Макротромбы по морфологическому строению отнесены нами к белым и смешанным,

а микротромбы по своей сути были красными и фибриновыми. Тромбоз легочных сосудов выявлен в основном у больных с сердечно-сосудистой патологией (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, артериит и атеросклероз легочной артерии составили 15 случаев из 24), причем в 8 случаях сопутствовали врожденные пороки развития (гипоплазия аорты, гипоплазия левой венечной артерии, дефект межпредсердной перегородки). В 11 случаях определялась гипертрофия левого желудочка сердца, в 11 случаях гипертрофия и левого, и правого желудочков, а в 2 случаях имела место гипертрофия только правого желудочка сердца. В 5 случаях легочный тромбоз развился на фоне хронических воспалительных процессов в легких; единичные случаи тромбоза легочных сосудов наблюдались при хроническом гепатите, злокачественной мезотелиоме перикарда и анемии. Следует отметить, что досуточная летальность была в 11 случаях из 13 при макротромбозе, в то время как при микротромбозе легочных сосудов 4 больных из 11 были меньше суток в стационаре. Обратил на себя внимание факт, что при макротромбозе у 7 больных (из 13) в патологоанатомическом диагнозе фигурируют общее ожирение и жировой гепатоз, в то время как у большинства больных с микротромбозом легочных сосудов отмечено пониженное питание и в 4 случаях фоновым процессом был хронический гепатит.

В качестве примера приводим выписку из протокола вскрытия № 37 от 22 ноября 2004 г. Больная Ш-на, 65 лет, пенсионерка, поступила в терапевтическое отделение РКБ № 3 21.11.04 г. в тяжелом состоянии, с жалобами на одышку, боли в области сердца. Смерть наступила через 4 часа после поступления в стационар при нарастающей легочно-сердечной недостаточности. Клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца, острый крупноочаговый нижне-боковой инфаркт миокарда, кардиогенный шок, стенозирующий атеросклероз венечных сосудов, гипертоническая болезнь, отек легких, возможно, тромбоземболия легочной артерии.

При вскрытии обнаружено, что у женщины повышенного питания большое сердце (вес 500 г) с гипертрофией стенки левого желудочка (толщина миокарда 1,7-1,8 см), толщина стенки правого желудочка 0,3 см; сердечная мышца плотная, серо-красного цвета с желтоватым оттенком в межжелудочковой перегородке. Сухожильные нити задней створки трикуспидального клапана прикреплены к эндокарду задней стенки правого желудочка, а задняя папиллярная мышца срослась с передней папиллярной мышцей, образовав тяж посередине полости правого желудочка. Интима венечных артерий и аорты гладкая (без единой атеросклеротической бляшки). Интима легочной артерии гладкая, но в устье левой легочной артерии локализовался белый тромб (головка), а красные хвосты тромба опускались в долевые артерии и частично закрывали просвет правой легочной артерии. Легкие (весом 520 и 400 г) мягкой консистенции, розовой окраски, сухие; в левом легком определялись 4 очага геморрагического инфаркта (диаметром 2-3 см), а в правом легком — 1 очаг (1,5х2,5 см) в нижней доле. Печень (1300 г) плотная, гладкая, красной окраски на разрезе с желтоватым оттенком. Почки (по 120 г) чуть дрябловаты на ощупь, гладкие, на разрезе розовой окраски без четкой границы между слоями. В надпочечниках мозговой слой расплавлен.

Микроскопическое исследование показало следующее. Миокард: крупное рубцовое поле под эндокардом в передней стенке левого желудочка, гипертрофия и липофуциновая дистрофия мышечных волокон, выраженный липоматоз в интерстиции межжелудочковой перегородки. Легкие: резкая гиперемия, очаги кровоизлияний (кровоизлияния выявлены также в стенке крупных бронхов и в перибронхиальном лимфатическом узле), в очагах геморрагических инфарктов часть межальвеолярных перегородок разрушена; поля эмфиземы;



в просвете артериальной веточки (диаметром около 2 мм) тромб, прикрепленный к интиме, в которой имелись признаки пролиферации эндотелия. Стенка легочной артерии: в месте прикрепления тромба к стенке артерии интима утолщена, эрозирована, склерозирована, инфильтрирована лимфоцитами с примесью эритроцитов. Печень: очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, липофусциновая дистрофия гепатоцитов в центре долек. Поджелудочная железа: липоматоз стромы.

Патологоанатомический диагноз: тромбоз ветвей легочной артерии на почве продуктивного эндартериита. Геморрагические инфаркты, кровоизлияния и эмфизема в легких. Гипертрофия, липофусциновая дистрофия и липоматоз миокарда. Врожденный порок развития хордальных нитей и папиллярных мышц в правом желудочке сердца. Жировой гепатоз и липофусциновая дистрофия печени, липоматоз поджелудочной железы. Общее ожирение I степени.

Таким образом, тромбоз in situ в бассейне легочной артерии является полиэтиологическим состоянием, имеющим целый ряд различных патогенетических механизмов своего формирования, а также неодинаковую патоморфологическую картину. Прижизненная диагностика тромбоза легочной артерии и ее крупных ветвей, микротромбоза в сосудах микроциркуляторного русла легких, а также указание этого процесса в качестве фактора танатогенеза являются редкостью в клинической практике. Наши патологоанатомические исследования показали, что тромбоз легочных сосудов наблюдался в 7,2% случаев от общего числа вскрытий. Причем в тех случаях, когда тромбоз легочной артерии сочетался с инфарктом миокарда, в 2/3 случаев инфаркт миокарда развивался при интактных коронарных артериях. Возможно, более частый учет потенциального риска формирования легочного тромбоза при перечисленных состояниях позволит повысить частоту его своевременной диагностики и назначения необходимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. Москва — Амстердам: Зеркало. — 1999.
2. Балуда М.В., Деянов И.И. Факторы риска возникновения и профилактика венозных тромбозов у больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом головного мозга. — Кардиология, 1996. — № 5. — С. 63-64.
3. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты. — Клиническая медицина, 1991. — № 8. — С. 11-17.
4. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. — Медгиз, 1958. — С. 57-59.
5. Дудко Н.Е., Безверхий В.Д. О частоте тромбозэмболических осложнений по материалам патологоанатомических вскрытий. — Советская медицина, 1962. — № 12. — С. 3-8.
6. Кеннет М., Мозер. Тромбозы. Вашингтон — Москва, 2004.
7. Люсов В.А. Патогенез тромбообразования у больных ишемической болезнью сердца. — Современные проблемы тромбозов и эмболий. — М., 1978. — С. 15-29.
8. Лямцев В.Т. Тромбоз и эмболия по секционным данным. — Советская медицина, 1960. — № 12. — С. 48-56.
9. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. — Руссо, М., 2000.
10. Макацария А.Д., Бацадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбозэмболии в акушерско-гинекологической клинике. — Медико-информационное агентство. — М., 2007.
11. Могош Г. Тромбозы и эмболии при сердечно-сосудистых заболеваниях. — Научное и энциклопедическое изд-во. — Бухарест, 1979.
12. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунопатологическая характеристика. — Клиническая медицина, 1989. — № 1. — С. 5-13.
13. Нефедов В.П., Цибулькин Н.А. Легочная гипертензия и патология легочной артерии. — Казанский мед. журнал, 2004. — № 4. — С. 249-251.
14. Орлова В.Н., Васильева Е.А., Шпектор А.В. и др. Особенности нарушения гемостаза и липидного обмена у больных с различными патогенетическими формами стенокардии. — Кардиология, 1990. — № 8. — С. 14-17.
15. Серов В.В., Кодолова И.М., Попов М.С. и др. Структура тромбозэмболических осложнений (по материалам прозекутуры кафедры патологической анатомии I Московского медицинского института с 1962 по 1979 г.). — Архив патологии, 1980. — № 9. — С. 16-23.
16. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические основы развития предрасположенности к артериальным тромбам. — Автореф. ... канд. биол. наук. — С.-Петербург, 2003.
17. Соколов Е.И., Полкова А.М., Медведев С.Н. и др. Динамика показателей системы гемостаза у больных хроническим легочным сердцем при хроническом обструктивном бронхите. — Кардиология, 1996. — № 5. — С. 59-62.
18. Струков А.И., Пауков В.С., Орехов О.О. Морфология, патогенез, классификация интерстициальных заболеваний легких. — Архив патологии, 1984. — № 7. — С. 3-14.
19. Струкова С.М., Струков А.И. Морфологические и молекулярные аспекты взаимодействия тромбоцитов с элементами сосудистой стенки. — Архив патологии, 1989. — № 6. — С. 3-12.
20. Ферстрате М., Фермиллен Ж. Тромбозы. — М., 1986.
21. Чазов Е.И. Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. — М.: Медгиз, 1966.
22. Шмаков С.А., Калинин А.В., Патрушев Р.К. Тромбозы легочных сосудов по данным секционных исследований в Ленинграде и Ленинградской области. — Архив патологии, 1962. — № 8. — С. 25-30.
23. Яковлев В.Б. Тромбозэмболия легочной артерии в многопрофильном клиническом стационаре. — Автореф. ... докт. мед. наук. — М., 1995. — 47 с.
24. Asherson R., Cervera R., Piette J. C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Medicine (Baltimore), 1998. — V. 77 (3). — P. 195-207.
25. Hansell D.M. Small vessel disease of the lung: strathologic correlates. — Radiology, 2002. — V. 225. — P. 639-653.
26. Haque A.K., Gadre S., Taylor J. et al. Pulmonary and cardiovascular complications of obesity: an autopsy study of 76 obese subjects. Arch. Pathol. Lab. Med. 2008; V. 132 (9). — P. 1397-1404.
27. Hughes Y.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. Brit. Med. Y., 1983. — V. 287. — P. 1088-1089.
28. Hughes Y.R.V. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet, 1993. — V. 324. — P. 341-344.
29. Lip G.Y.H. Fibrinogen and cardiovascular disorders. Q. Y. Med. 1995. — V. 88. — P. 155-165.
30. Manson J.J., Isenberg D.A. Antiphospholipid syndrome. Int. J. Biochem. Cell Biol., 2003. — V. 35. — P. 1015-1020.
31. Piette J.C., Hunt B.J. Pulmonary hypertension and antiphospholipid antibodies. In: Khamashta M.A. (ed) Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. — Springer, London, 2000. — P. 96-104.
32. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. 2003. — V. 289 (2). — P. 179-186.
33. Triplett D.A. Clinical syndromes associated with antiphospholipid-protein antibodies. Thrombosis Current Med. Liter, 1996. — V. 6. — P. 31-36.
34. Tripodi A., Coppola R., Mannucci P.M. Fibrinogen and factor as risk factor for arterial thrombosis. Thrombosis and its management. — Edinburgh — London — Madrid — New-York — Tokyo, 1993. — P. 77-83.