

**Нарушение функции тромбоцитов, как причина геморрагического
диатеза у женщин
(обзор литературы)**

Сапаркина М.В.¹, Колосков А.В.^{1,2}, Филиппова О.И.², Столица А.А.¹

¹ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова»
Федеральный специализированный перинатальный центр, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, т. (812) 702-68-54
sapamariya@yandex.ru

²ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия
196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко д. 2, т. (812) 415-18-72
avkoloskov@inbox.ru

Резюме: Понятие «геморрагический диатез» объединяет группу заболеваний и синдромов, отличительным признаком которых является патологическая кровоточивость (самопроизвольная и/или спровоцированная), которая может быть обусловлена различными патогенетическими механизмами. Для женщин геморрагический диатез (за исключением, диатеза обусловленного гемофилией) является более актуальной проблемой, нежели для мужчин, в связи с физиологическими особенностями (наличие ежемесячных менструальных кровопотерь и функции деторождения, которая может быть сопряжена с обильной кровопотерей). Наиболее распространенным проявлением нарушения свертывающей системы крови у женщин является меноррагия. Женщины с нарушениями свертываемости крови подвержены более активным кровотечениям при эндометриозе, доброкачественных патологиях, таких как миома, гиперплазия эндометрия и полипы, и геморрагические кисты яичников и, как следствие, развитию хронической анемии, обусловленной дефицитом железа. При наличии коагулопатии у женщин существует риск развития таких осложнений, как самопроизвольные аборты и акушерские кровотечения, особенно в послеродовом периоде. Проявления геморрагических симптомов усиливается на фоне приема антикоагулянтов, дезагрегантов, нестероидных противовоспалительных средств и уменьшаются при приеме комбинированных оральных контрацептивных препаратов. В обзоре рассмотрены патологические состояния, связанные с нарушением функции тромбоцитов - тромбоцитопатии.

Ключевые слова: геморрагический диатез, тромбоцитопатия, нарушение функции тромбоцитов, меноррагия

Platelets dysfunction as the cause of hemorrhagic diathesis in women

Saparkina M.V.¹, Koloskov A.V.^{1,2}, Philippova O.I.², Stolitsa A.A.¹

¹Almazov federal heart, blood and endocrinology centre

²City Hospital № 26, St.Petersburg, Russia

Federal specialized perinatal center, St.Petersburg, Russia

Abstract: The concept of "hemorrhagic diathesis" unites a group of different diseases and syndromes, the hallmark of which is pathological bleeding (spontaneous and provoked), which may be due to different pathogenetic mechanisms. For women, this disease is a more pressing problem than for men, due to their physiological characteristics (availability of monthly menstrual blood loss and the function of reproduction, which may be associated with profuse blood loss). The most common manifestation of bleeding disorders in women are menorrhagia, as women with bleeding disorders susceptible to chronic anemia with iron deficiency, more active bleeding with endometriosis, bleeding in benign conditions such as fibroids, endometrial hyperplasia and polyps, and hemorrhagic ovarian cysts. Also available are a variety of obstetric complications, including spontaneous abortion, obstetric hemorrhage, especially postpartum. Most bleeding manifestations are not unique to women with bleeding disorders, they are just more serious and more evident. In this review highlight a fairly common condition that leads to the symptoms of abnormal bleeding in women - thrombocytopathies.

Keywords: hemorrhagic diathesis, thrombocytopathies, platelets dysfunction, menorrhagia

Понятие «геморрагические диатезы» объединяет обширную группу заболеваний и синдромов, отличительным признаком которых является повышенная (патологическая) кровоточивость (спонтанная и/или спровоцированная), которая может быть обусловлена различными патогенетическими механизмами.

Актуальность вопроса геморрагических диатезов у женщин обусловлена тем, что в отличие от мужчин они чаще (за исключением гемофилии) ощущают на себе негативные последствия данных недугов в силу своих физиологических особенностей (наличие ежемесячных менструальных кровопотерь и функции деторождения, которая может быть сопряжена с обильной кровопотерей).

Основными проявлениями геморрагических диатезов у женщин являются следующие симптомы:

1. Меноррагия. В 2006 году Американский колледж акушерства и гинекологии и Американская академия педиатрии дала определение понятию нормальной менструации у женщин и подростков : 1) начало в возрасте 11 и 14; 2) продолжительность цикла от 21 до 45 дней; 3) продолжительность менструаций не более семи дней; 4) использование от 3 до 6 гигиенических прокладок или тампонов в день.

К понятию обильной менструации (меноррагии) относится наличие сгустков от одного дюйма (2,54 см) в диаметре, низкий уровень ферритина и «обильное кровотечение» к которому относится такое менструальное кровотечение, при котором приходится менять гигиеническую прокладку или тампон чаще одного раза в час [1].

Объективно (при использовании щелочного гематинового метода) меноррагия определяется как общая потеря менструальной крови более 80 мл за один менструальный цикл [2]. По данным других авторов, патологической кровопотерей считается потеря более 120 мл крови за один менструальный цикл [3]. Данная методика (щелочной гематиновый метод) является трудно выполнимой, так как требует большого количества времени и сбора гигиенического материала пациентки. В результате, оценка меноррагии в клинической практике часто субъективна и, как правило, опирается на рассказ пациентки. Такой подход является неточным, и исследователи отмечают отсутствие корреляции между впечатлениями пациентки и фактическим объемом потерянной крови [4].

Так же существует полуобъективный метод - иллюстрированная пиктограмма оценки менструальной кровопотери. Метод, основанный на подсчете кровопотери по числу и насыщенности использованных гигиенических прокладок и тампонов (насыщенность гигиенических средств коррелирует с потерей крови в миллилитрах). Как показал сравнительный анализ, иллюстрированная пиктограмма идентифицирует меноррагию с чувствительностью метода 86% и специфичностью 89% . Хотя точность и обоснованность данного метода обсуждается, он прост в использовании и является в настоящее время лучшим практическим методом, доступным для оценки ежемесячных потерь крови [5]. Wyatt с соавторами предложили похожую методику оценки менструальной кровопотери, но в более удобном для проведения подсчетов виде [6].

2. Кровотечение из слизистой оболочки полости носа: спонтанное (длительностью более 10 минут, один-два раза в месяц) или чрезмерная кровоточивость при травмах.

3. Кровотечение из полости рта: спонтанное или чрезмерная кровоточивость при травмах.

4. Спонтанное образование синяков или при минимальной травматизации (синяки более 5 см в диаметре, возникают один-два раза в месяц).

5. Длительное и/или обильное кровотечение во время и/или после стоматологических и оперативных вмешательств, при травмах.

6. Кровотечение во время родов или послеродовое кровотечение.

7. Кровоизлияния в органы и ткани.

8. Появление или усиление проявлений вышеперечисленных симптомов на фоне приема антикоагулянтов, дезагрегантов и нестероидных противовоспалительных средств или уменьшение симптомов на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивных препаратов [7,8].

9. Самопроизвольные аборты без видимых акушерско - гинекологических причин могут являться симптомом геморрагического диатеза у женщин [9].

Заболевания свертывающей системы крови, вызывающие патологическую кровоточивость у женщин, разнообразны. В данном обзоре мы рассмотрим патологические состояния, связанные с нарушением функции тромбоцитов, как одной из возможных причин развития геморрагического диатеза у женщин.

Врожденные тромбоцитопатии.

Многие тяжелые врожденные дисфункции тромбоцитов проявляются в раннем возрасте кровотечениями, в том числе из слизистой оболочки - носовые кровотечения и кровоточивость десен, появлением синяков или петехий. Также у этих пациентов могут возникать опасные для жизни кровотечения из желудочно-кишечного тракта или мочеполовой системы или даже внутричерепные кровоизлияния. Тем не менее, некоторые случаи врожденной тромбоцитопатии могут быть заподозрены и диагностированы у детей ближе к подростковому возрасту или даже у взрослых, особенно у пациентов с более мягкими расстройствами функции тромбоцитов, которые могут не проявляться до хирургического вмешательства или травматической ситуации. Многие женщины с этими мягкими дисфункциями тромбоцитов будут страдать меноррагиями, которые могут быть не идентифицированы, пока она не посетит гинеколога [10, 11].

Патология мембраны тромбоцитов.

Тромбастения (буквально переводится как слабые тромбоциты) Гланцмана является редким заболеванием, при котором тромбоциты могут выполнять большинство биохимических реакций, но не образуют агрегаты. Количество тромбоцитов в периферической крови находится в пределах нормы, тромбоциты имеют обычный размер и морфологию. Они могут выделять содержимое гранул и проводить нормальные сигнальные реакции. Неспособность тромбоцитов агрегировать связана с потерей или нарушением функции рецепторов тромбоцитов П_б/Ш_а. Заболевание является

наследственным (аутосомно-рецессивный тип наследования) и также может возникнуть в результате спонтанных мутаций [12].

Пациентки с тромбастенией Гланцмана на протяжении всей жизни страдают кровотечениями из слизистой оболочки, иногда при тяжелых кровотечениях может потребоваться переливание донорских тромбоцитов. Эффективность трансфузии тромбоцитов ограничена, так как пациенты могут становиться аллоиммунизированными к донорским тромбоцитам. Кроме того, некоторые пациенты начинают вырабатывать антитела против GpIIb/IIIa комплекса, что делает трансфузионную терапию неэффективной. Иногда могут развиваться приобретенные формы тромбастении в связи с появлением аутоантител к рецептору GP IIb/IIIa, который участвует в связывании с фибриногеном. Это явление отмечается у пациентов с иммунной тромбоцитопенией и у пациентов с нормальным количеством тромбоцитов. Лечение кортикостероидами или другими лекарственными препаратами, которые повышают количество тромбоцитов, не может улучшить функцию тромбоцитов в случае тромбастении, и риск кровотечения сохраняется. С течением времени антитела могут самопроизвольно исчезать из организма пациентки [13].

Синдром Бернара - Сулье является редким, аутосомно - рецессивным заболеванием. Так как синдром наследуется аутосомно - рецессивно, то большинство носителей данной мутации не имеют клинических симптомов (носители, которые имеют половину нормальных рецепторов, как правило, бессимптомны или имеют минимальные проявления). По оценкам, заболевание встречается у 1 из 10^6 новорожденных. Lopez с соавторами проанализировали 55 случаев синдрома Бернара - Сулье. Генетический анализ выявил высокий уровень кровного родства у людей, имевших гомозиготную форму данного заболевания. Синдром проявляется мутациями в различных полипептидах в GPIIb/IX/V комплексе, который является основным белком - рецептором для фактора Виллебранда. В отсутствие нормальных рецепторов к фактору Виллебранда, тромбоциты не могут присоединиться к субэндотелию сосудов. У пациентов с синдромом Бернара-Сулье морфологически отмечаются гигантские тромбоциты, размер которых иногда приближается к размеру лимфоцита, и умеренная тромбоцитопения. Большой размер, как полагают, связан с отсутствием взаимодействия между актин - связывающего белком в цитоскелете тромбоцитов и цитоплазматическим доменом GpIba. На мембране каждого тромбоцита расположено около 25000 сайтов GPIIb/IX/V, являющимися основными локусами тромбоцитов для остатков сиаловой кислоты, а отсутствие сиаловой кислоты при синдроме Бернара - Сулье может сокращать длительность жизни тромбоцитов и приводить к тромбоцитопении [14-16].

Тромбоцитарный тип болезни Виллебранда или псевдо болезнь Виллебранда является редким заболеванием, возникающим в результате мутации в комплексе тромбоцитарного рецептора GPIb/IX, что приводит к усилению связи между фактором Виллебранда и тромбоцитами. Наследуется аутосомно - доминантно. Клиническая картина является изменчивой, включающей, в том числе, носовые кровотечения и кровотечения, связанные с хирургическими вмешательствами. Лабораторные проявления схожи с проявлениями при 2В типе болезни Виллебранда. Имеет место умеренная тромбоцитопения, повышение ристоцетин индуцированной агрегации тромбоцитов и снижение количества мультимеров высокой молекулярной массы. Исследования смеси тромбоцитов с плазмой позволяют отличить тромбоцитарный тип болезни Виллебранда от болезни Виллебранда 2В типа. Добавление к нормальным тромбоцитам плазмы пациента с болезнью Виллебранда 2В типа, но не от пациента с тромбоцитарным типом болезни Виллебранда, будет приводить к расширению диапазона ристоцетин индуцированной агрегации тромбоцитов. Кроме того, добавление нормального криопреципитата (содержащего высокую концентрацию нормального фактора Виллебранда) вызовет спонтанную агрегацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме у пациентов с тромбоцитарным типом болезни Виллебранда, но не у пациентов со 2В типом болезни [17-21].

Дефицит АДФ рецепторов является аутосомно - рецессивным заболеванием. Геморрагический диатез у пациенток с этой патологией выражен умеренно [22]. Рецептор P2Y₁₂ относится к семейству трансмембранных рецепторов, посредством которых инициируется ответ тромбоцитов на АДФ. АДФ высвобождается из поврежденных тканей или активированных тромбоцитов, играет важную роль в агрегации тромбоцитов и требуется для формирования устойчивых, крупных агрегатов тромбоцитов [23]. При дефиците рецептора P2Y₁₂ возникают умеренные патологические посттравматические и послеоперационные кровотечения. При исследовании агрегации с АДФ отмечается её снижение, кроме того имеет место быстрая обратимость агрегации тромбоцитов. При исследовании P2Y₁₂-дефицитных тромбоцитов в проточной камере, отмечается отсутствие крупных агрегатов тромбоцитов [24].

Дефицит коллагеновых рецепторов. Известно, что существуют два вида рецепторов на поверхности тромбоцитов, которые опосредуют адгезию к коллагену. Первый, белок интегрин - $\alpha\beta 1$ (также называется GpIa/IIa), второй - неинтегриновый белок - GPVI. Исследования показали, что оба типа рецепторов необходимы для оптимальной адгезии. Дефицит GpIa/IIa уменьшает адгезию тромбоцитов и клинически проявляется умеренными кровотечениями [25]. Также были описаны пациенты с лёгкими

кровотечениями и дефицитом GPVI [26]. Недавно представлена информация об интересной семье с синдромом серых тромбоцитов (снижение количества α гранул в тромбоцитах) и дефектным свойством адгезии к коллагену, у них выявился дефицит GPVI рецепторов, что также является доказательством важной роли этого белка в адгезии к коллагену [27].

Патология гранул тромбоцитов.

Патология пула хранения тромбоцитов включает в себя ряд нарушений, связанных с сокращением числа α - и δ -гранул в тромбоцитах или содержимого гранул, а также в сочетании этих дефектов [28]. Наиболее распространенным расстройством является дефицит плотных (δ) гранул. Реже встречаются пациенты с α/δ -дефицитом, у этих больных отмечается выраженный недостаток плотных гранул в сочетании с переменным снижением α -гранул в тромбоцитах. Кроме того, встречаются пациентки с α -дефицитом, или синдромом серых тромбоцитов, характеризующимся резким сокращением α -гранул. Болезни пула хранения могут выявляться только в тромбоцитах и вызывать мягкий гемостатический дефект или быть частью системных синдромов дефектной сборки и формирования гранул [29].

Нарушения сигнальной системы тромбоцитов.

Хотя данные нарушения не так хорошо изучены, как описанные выше, появляется все больше доказательств того, что специфические дефекты в пост-рецепторных сигнальных путях могут привести к ухудшению функции тромбоцитов. Описаны дефекты в специфических белковых субъединицах G и изоферментах фосфолипазы C, которые препятствуют нормальной активации тромбоцитов. Молекулярные основы этих дефектов мало понятны, так как многие из этих ферментов выявляются в различных тканях, но, по-видимому, имеет место их локальное нарушение в тромбоцитах. С клинической точки зрения большинство из этих пациентов имеют умеренные кровотечения и не требуют лечения или лечение требуется редко. Тем не менее, полезно знать, что эти дефекты существуют и, возможно, необходимо направлять пациенток в центры, заинтересованные в изучении данных патологических состояний [30].

Нарушение функции тромбоцитов в плазменном звене гемостаза.

В дополнение к своей важной роли в первичном гемостазе, т. е. формирование тромбоцитарного тромба, тромбоциты играют важную роль во вторичном гемостазе или плазменной коагуляции. Основные реакции коагуляции, в частности, сборка протромбиназного комплекса и производства тромбина, происходит во много раз быстрее на поверхности тромбоцитов, чем в жидкой фазе или на искусственных липидных мицеллах. Описан редкий дефект тромбоцитов, синдром Скотта, при котором первичная

гемостатическая функция тромбоцитов остается сохранной, но тромбоциты не способны поддерживать сборку протромбиназы и генерацию тромбина [31].

Приобретенные тромбоцитопатии.

Многие лекарственные препараты оказывают ингибирующий эффект на функцию тромбоцитов в лабораторных условиях, хотя клинический риск развития кровотечения вследствие такого влияния остается неясным. Препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов применяются, в основном, при лечении сердечно - сосудистых заболеваний. Частота геморрагических осложнений (из-за приобретенного нарушения функции тромбоцитов) у больных с почечной недостаточностью снизилась с усовершенствованием аппаратного диализа и использованием эритропоэтина, но все еще остается значимой клинической проблемой. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени нарушается адгезивно - агрегационная функция тромбоцитов вследствие метаболических нарушений и секвестрации тромбоцитов в портальной системе. Дисфункции тромбоцитов встречаются при заболеваниях клапанов сердца и при использовании аппарата искусственного кровообращения и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Лабораторные изменения при приобретенных тромбоцитопатиях могут быть более выражены, чем клинические симптомы [32-36].

Гематологические заболевания, включая миелопролиферативные заболевания, миелодисплазии, парапротеинемии, и иммунные тромбоцитопении также могут быть причиной для геморрагических осложнений в связи с дисфункцией тромбоцитов.

Миелопролиферативные заболевания. Потеря высокомолекулярных мультимеров фактора Виллебранда за счет спонтанного агрегирования и удаления тромбоцитов из кровотока, как представляется, является механизмом, который приводит к кровотечению при миелопролиферативных заболеваниях. По-видимому, это обусловлено высоким количеством тромбоцитов. Аномалии тромбоцитов которые были описаны в образцах от больных с ХМПЗ (в анализе агрегации тромбоцитов), не являются специфическими и не коррелируют ни с кровотечением, ни с тромботическими осложнениями. Наиболее частой находкой является потеря второй волны агрегации с адреналином и АДФ. Ни время кровотечения, ни результат исследования тромбоцитов на PFA-100 не являются предиктором кровотечения при миелопролиферативных заболеваниях [37].

Миелодисплазии. Патологический тромбоцитопоз при миелодисплазии может привести к дисфункции тромбоцитов. При электронной микроскопии тромбоцитов у больных с миелодисплазией было выявлено значительное уменьшение α -гранул и изменения в плотной канальцевой системе [38].

Парапротеинемии. Парапротеины, особенно при множественной миеломе и макроглобулинемии Вальденстрема, могут привести к нескольким гемостатическим дефектам, таким как удлинение тромбинового времени, протромбинового времени, а иногда и активированного частичного тромбопластинового времени. Кроме того, синтезируемый амилоид может привести к приобретенному недостатку витамин К - зависимых факторов, в частности, X фактора, путем адсорбции его на амилоидных фибриллах. Неспецифический иммуноглобулин адгезируется на поверхности тромбоцитов, в результате приводя к их дисфункции. В этих условиях переливания тромбоцитов имеет ограниченную эффективность, потому что перелитые тромбоциты быстро становятся дисфункциональными. Удаление парапротеина, как правило, эффективно в улучшении функции тромбоцитов [39].

Список литературы.

1. James AH. [Bleeding disorders in adolescents](#) / AH. James // *Obstet Gynecol Clin North Am.*, 2009. – Vol.36, № 1. – P. 153-162.
2. Hallberg L. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attempts to define normality/ L Hallberg, AM. Hogdahl, L. Nilsson, G. Rybo // *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 1966. – Vol. 45, № 3 . – P. 320–351.
3. Janssen CAH. Reconsidering menorrhagia in gynecological practice. is a 30-year-old definition still valid? / CAH. Janssen, PC. Scholten , APM. Heintz // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol .*, 1998. - Vol. 78, № 4. – P. 69-72.
4. Higham JM. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart / JM. Higham, PM. O'Brien, RW.Shaw // *Br J Obstet Gynaecol.*, 1990. – Vol. 97. – P. 734–739.
5. Reid PC. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study / PC. Reid, A. Coker, R. Coltart // *Br J Obstet Gynaecol.*, 2000 . – Vol. 107. – P. 320–322.
6. [Wyatt KM](#). Determination of total menstrual blood loss / KM. [Wyatt](#) , PW. [Dimmock](#) , TJ [Walker](#) , PM. [O'Brien](#) // *Fertil Steril.*, 2001. – Vol.76, № 1. - P. 31-125.
7. Mannucci PM. Recessively inherited coagulation disorders / PM.Mannucci , S. Duga, F.Peyvandi // *Blood*, 2004. – Vol. 104. – P. 1243–1252.
8. Cattaneo M. Bleeding manifestations of congenital and drug-induced defects of the platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate / M. Cattaneo // *Thromb Haemost.*, 2011. – Vol. 105, № 1. – P.67–74.
9. Kirtava A. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control

- study / A.Kirtava , C. Drews, C. Lally, et al. // *Haemophilia*, 2003. - Vol. 9, №3. – P. 292–297.
10. Biss TT. Use of a quantitative pediatric bleeding questionnaire to assess mucocutaneous bleeding symptoms in children with a platelet function disorder / TT. Biss, VS. Blanchette, DS. Clark, et al. // *J Thromb Haemost*, 2010. – Vol. 8. – P.1416–1419.
 11. Quiroga T. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls / T. Quiroga, M. Goycoolea, O. Panes, et al. // *Haematologica*, 2007. – Vol. 92. – P. 357–365.
 12. Nair S. Glanzmann's thrombasthenia: updated / S.Nair, K. Ghosh, B. Kulkarni, et al. // *Platelets*, 2002. – Vol. 13. – P. 387–393.
 13. Leticee N. Pregnancy in mother with Glanzmann's thrombasthenia and isoantibody against GPIIb-IIIa: Is there a foetal risk? / N. Leticee, C. Kaplan, D. Lemery // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2005. – Vol. 121. – P.139–142.
 14. Lopez JA. Bernard-Soulier syndrome / JA. Lopez, RK. Andrews, V. Afshar-Kharghan, MC. Berndt // *Blood*, 1998. – Vol. 91. – P. 4397–4418.
 15. Ware J. Point mutation in a leucine-rich repeat of platelet glycoprotein Ib alpha resulting in the Bernard-Soulier syndrome / J. Ware, SR. Russell, P. Marchese, et al. // *J Clin Invest.*, 1993. – Vol. 92. – P. 1213–1220.
 16. Miller JL. Mutation of leucine-57 to phenylalanine in a platelet glycoprotein Ib alpha leucine tandem repeat occurring in patients with an autosomal dominant variant of Bernard-Soulier disease / JL. Miller, VA. Lyle, D.Cunningham // *Blood*, 1992. – Vol.79. – P. 439–446.
 17. Miller JL. Platelet-type von Willebrand's disease: characterization of a new bleeding disorder / JL. Miller, A. Castella // *Blood*, 1982. – Vol. 60. – P. 790–794.
 18. Moriki T. Expression and functional characterization of an abnormal platelet membrane glycoprotein Ib alpha (Met239 → Val) reported in patients with platelet-type von Willebrand disease / T. Moriki, M. Murata, T. Kitaguchi, et al. // *Blood*, 1997. – Vol .90. – P. 698–705.
 19. Takahashi H. Further characterization of platelet-type von Willebrand's disease in Japan / H.Takahashi , M. Handa, K.Watanabe, et al.// *Blood*, 1984. – Vol. 64. – P. 1254–1262.
 20. Takahashi H. Substitution of Val for Met at residue 239 of platelet glycoprotein Ib alpha in Japanese patients with platelet-type von Willebrand disease / H.Takahashi, M. Murata, T. Moriki, et al.// *Blood*, 1995. – Vol. 85. – P. 727–733.
 21. Miller JL. Mutation in the gene encoding the alpha chain of platelet glycoprotein Ib in platelet-type von Willebrand disease / J.L.Miller, D. Cunningham, VA. Lyle, CN. Finch // *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991. – Vol. 88. – P. 4761–4765.

22. Gachet C. Purinoceptors on blood platelets: further pharmacological and clinical evidence to suggest the presence of two ADP receptors / C. Gachet, M. Cattaneo, P. Ohlmann, et al. // *Br J Haematol.*, 1995. – Vol.91. – P.434–444.
23. Hoollopeter G. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs / G. Hoollopeter, HM. Jantzen, D. Vincent, et al. // *Nature.*, 2001. – Vol. 409. – P. 202–207.
24. Nurden P. An inherited bleeding disorder linked to a defective interaction between ADP and its receptor on platelets. Its influence on glycoprotein IIb-IIIa complex function / P.Nurden, P. Savi, E. Heilmann, et al. // *J Clin Invest.*, 1995. – Vol.95. – P.1612–1622.
25. Nieuwenhuis HK. Deficiency of platelet membrane glycoprotein Ia associated with a decreased platelet adhesion to subendothelium: a defect in platelet spreading / HK. Nieuwenhuis, KS. Sakariassen, WP. Houdijk, et al. // *Blood*, 1986. – Vol. 68. – P.692–695.
26. A patient with platelets deficient in glycoprotein VI that lack both collagen-induced aggregation and adhesion / M. Moroi, S.M. Jung, M. Okuma, et al. // *J Clin Invest.*, 1989. – Vol. 84. – P. 1440–1445.
27. Nurden P. Severe deficiency of glycoprotein VI in a patient with gray platelet syndrome / P.Nurden, M. Jandrot-Perrus, R. Combrie, et al. // *Blood*, 2004. – Vol.104. – P. 107–114.
28. Holmsen H. Secretable storage pools in platelets / H. Holmsen, HJ.Weiss // *Annu Rev Med.*, 1979. – Vol.30. – P.119–134.
29. Holmsen H. Further evidence for a deficient storage pool of adenine nucleotides in platelets from some patients with thrombocytopathia—”storage pool disease” / H. Holmsen, H.J. Weiss // *Blood*, 1972. – Vol.39. – P. 197–209.
30. Rao AK. Inherited defects in platelet signaling mechanisms / A.K. Rao // *J Thromb Haemost.*, 2003 – Vol.1. – P. 671–681.
31. Zwaal RF. Scott syndrome, a bleeding disorder caused by defective scrambling of membrane phospholipids / RF. Zwaal, P. Comfurius, EM.Bevers // *Biochim Biophys Acta.*, 2004. – Vol. 1636. – P. 119–128.
32. Myles PS. Stopping aspirin before coronary artery surgery between the devil and the deep blue sea / PS. Myles // *Circulation*, 2011. – Vol. 123. – P.571–573.
33. Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects / M. Cattaneo // *Blood*, 2011. – Vol.117. – P. 2102–2112.
34. Wiviott SD. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / SD. Wiviott, E. Braunwald, CH. McCabe, et al. // *N Engl J Med.*, 2007. – Vol.357. – P.2001–2015.

35. Mukamal KJ. Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men: the Framingham offspring study / K.J. Mukamal, J.M. Massaro, K.A. Ault et al.// Alcohol Clin Exp Res., 2005. – Vol. 29. – P. 1906–1912.
36. Hedges SJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding / S.J. Hedges, S.B. Dehoney, J.S. Hooper et al. // Nat Clin Pract Nephrol., 2007. – Vol.3. – P. 138–153.
37. Papadakis E. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders / E. Papadakis, R. Hoffman, B. Brenner // Blood Rev., 2010. – Vol.24. – P. 227–232.
38. Pamphilon D.H. The myelodysplastic syndromes—a study of haemostatic function and platelet ultrastructure / D.H. Pamphilon, S.R. Aparicio, B.E. Roberts et al.// Scand J Haematol., 1984. – Vol. 33. – P. 486–491.
39. Zangari M. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis / M. Zangari, F. Elice, L. Fink, et al. // Semin Thromb Hemost., 2007. – Vol. 33. – P. 339–349.