

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ

Т. В. Шелковникова^{1,2}✉, Х. П. Тахчиди³, А. Н. Волков^{4,5}, Н. Ю. Шишлянникова⁵

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк

² Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница, Кемерово

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

⁴ Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово

⁵ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

Растет число пациентов с венозными ретинальными окклюзиями, особенно среди молодых людей. Зачастую у них выявляется генетическая предрасположенность к тромбозу. Факторами риска возникновения тромбоза являются наследственная резистентность к активированному протеину С (РАПС), генетически обусловленный дефект фактора V (FV Leiden) и присутствие в организме волчаночного антикоагулянта (ВА). В исследовании была изучена зависимость различных параметров гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) при наличии у них мутации FV Leiden и ВА. Обследовали 150 пациентов (150 глаз) с ОВС (средний возраст — 42 ± 10 года), затем разделили их на три группы. Группа 1: пациенты с ОВС, FV Leiden и ВА ($n = 12$); группа 2: пациенты с ОВС и FV Leiden ($n = 11$); группа 3: пациенты с ОВС без FV Leiden и ВА, отобранные из 107 человек для сопоставимой численности групп ($n = 30$). В контрольную группу включили 50 человек без ОВС, но с гипертонической болезнью. Показано, что индекс РАПС у пациентов с мутацией FV Leiden и ВА имеет наименьшее значение ($0,6 \pm 0,01$) при сравнении с пациентами только с ОВС ($1,50 \pm 0,18$) ($p < 0,05$). У них также повышена активность факторов V, VIII и Виллебранда и внутрисосудистая активность тромбоцитов. ВА усугубляет эндотелиоз в микроциркуляторном русле сетчатки, а в сочетании с мутацией FV Leiden усиливает тромбогенез, участвуя в патогенезе ишемического тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей, что клинически проявляется ретинальным тромбогеморрагическим синдромом. Для уточнения диагноза и выбора адекватной терапии рекомендуется определение полиморфизмов генов, участвующих в регуляции гемостаза, и присутствия волчаночного антикоагулянта в организме пациента.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, активированный протеин С, резистентность, мутация FV Leiden, волчаночный антикоагулянт

✉ Для корреспонденции: Шелковникова Татьяна Васильевна
Пионерский бульвар, д. 10а, кв. 1, г. Кемерово, 650066; t.shelkovnikova@gmail.com

Статья получена: 28.11.2016 Статья принята к печати: 10.12.2016

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF HEMOSTATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH RETINAL VEIN OCCLUSION

Shelkovnikova TV^{1,2}✉, Takhchidi KhP³, Volkov AN^{4,5}, Shishlyannikova NYu⁵

¹ Novokuznetsk State Institute of Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

² Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Kemerovo, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

⁵ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

The number of patients with retinal venous occlusions is increasing, especially among young people. Often, they have revealed a genetic predisposition to thrombosis. Risk factors for thrombosis are genetic resistance to activated protein C (RAPC), genetic defect in factor V (FV Leiden) and the presence of lupus anticoagulant (LA). In this study we analyze the dependence of the various parameters of hemostasis in patients with retinal vein occlusion (RVO) on the background of FV Leiden mutation and LA. A total of 150 patients (150 eyes) with RVO (mean age — 42 ± 10 years) were examined and divided into three groups. Group 1: patients with RVO, FV Leiden and LA ($n = 12$); group 2: patients with RVO and FV Leiden ($n = 11$) without LA; group 3: patients with RVO without FV Leiden and LA, selected from remaining 107 people for a comparable number of groups ($n = 30$). The control group was 50 people without RVO, but with hypertension. It was shown that RAPC index in patients with FV Leiden mutation and the LA has the less value ($0,6 \pm 0,01$) on comparison to patients with RVO ($1,50 \pm 0,18$) ($p < 0,05$). They also have enhanced V, VIII and von Willebrand factors and intravascular platelet activity. LA exacerbates endotheliosis in the microvasculature of the retina and in combination with FV Leiden mutation increases the thrombogenesis, participating in the pathogenesis of ischemic thrombosis of central retinal vein and its branches, which clinically manifested as retinal thrombo-hemorrhagic syndrome. The hemostasis regulation genes polymorphisms detection (as well as lupus anticoagulant detection) is recommended to clarify the diagnosis and selection of adequate therapy.

Keywords: retinal vein occlusion, activated protein C, resistance, FV Leiden mutation, lupus anticoagulant

✉ Correspondence should be addressed: Tatiana Shelkovnikova
Pionerskiy bulvar, d. 10a, kv. 1, Kemerovo, Russia, 650066; t.shelkovnikova@gmail.com

Received: 28.11.2016 Accepted: 10.12.2016

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) — наиболее часто встречающееся сосудистое заболевание глаз: на нее приходится до 60 % случаев острой сосудистой патологии органа зрения, при этом по тяжести поражения сетчатки и неблагоприятному прогнозу ОВС занимает второе место после диабетической ретинопатии [1, 2]. Тромбоз ретинальных вен часто предшествует таким угрожающим жизни состояниям, как острый инфаркт миокарда и инсульт головного мозга. Возникновение и развитие ОВС принято объяснять с позиций теории коагулопатии, т. е. дисбалансом между тромбогенными и антитромбогенными факторами. В последние годы отмечается рост числа пациентов с окклюзиями ретинальных вен, особенно среди молодых и работоспособных людей, у которых выявляется генетическая предрасположенность к тромбозу [3].

Термин «тромбофилия» означает предрасположенность к тромбозу вследствие наличия у пациента генетически обусловленных или приобретенных дефектов как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов системы гемостаза. Один из факторов риска возникновения венозного тромбоза — наследственная резистентность к активированному протеину С (activated protein C resistance — APC-резистентность, или индекс резистентности к активированному протеину С — индекс РАПС). Другой фактор — дефект фактора V (factor V Leiden, FV Leiden). Мутантный фактор V гораздо медленнее, чем в норме, расщепляется активированным протеином С, что и приводит к повышению скорости образования тромбина и при определенных условиях — к возникновению тромбоза в любом возрасте. РАПС может иметь как наследственный, связанный с FV Leiden, так и приобретенный характер: за счет появления в организме антифосфолипидных антител, а также на фоне приема контрацептивов [4–6].

Антифосфолипидные антитела (АФА) участвуют в изменении гомеостатической регуляции свертывания крови. Точный механизм развития тромбоза при участии АФА, в том числе волчаночного антикоагулянта (ВА), еще не определен. Существует гипотеза, что протромботический механизм действия АФА заключается в нарушении эндогенных антикоагулянтных механизмов: снижении антипротромботического потенциала сосудистой стенки и активности естественных антикоагулянтов, что и приводит к развитию гиперкоагуляции [7–11].

Нарушения в системе гемостаза и их клинические проявления у пациентов с ОВС с мутацией FV Leiden и присутствием в организме ВА мало изучены. Целью работы являлось изучение особенностей клинико-лабораторной диагностики таких нарушений у пациентов с ОВС как при наличии только мутации FV Leiden, так и при сочетании двух патогенетических факторов — мутации FV Leiden и присутствия в организме ВА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 150 пациентов (150 глаз) с окклюзией вен сетчатки, из них 63 мужчины и 87 женщин. Средний возраст пациентов составил 42 ± 10 года. Тромбоз ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС) был выявлен у 78 человек (52 %), тромбоз ЦВС — у 72 человек (48 %). У 56 пациентов была выявлена гипертоническая болезнь, у 30 — ишемическая болезнь сердца, у 15 — варикозное расширение вен нижних конечностей. Сроки наблюдения пациентов составили от 2 недель до 2 лет.

По результатам обследования пациентов распределили на три группы. Группа 1 : 12 человек с FV Leiden и ВА;

группа 2 : 11 человек только с FV Leiden; группа 3: 107 человек с ОВС без резистентности к активированному протеину С. Из группы 3 для статистической обработки взяли данные только 30 человек, чтобы численность всех групп пациентов была сопоставимой. В контрольную группу включили 50 человек без ОВС, но с гипертонической болезнью, без признаков системных и аутоиммунных поражений соединительной ткани, ишемической болезни сердца, онкологии, тяжелых хронических инфекций. Соотношение полов М : Ж в контрольной группе: 20 : 30.

Для установления диагноза использовали стандартные методы офтальмологического исследования: визометрию, тонометрию, периметрию, прямую офтальмоскопию, — а также некоторые специальные методы: осмотр глазного дна с линзой Гольдмана, флюоресцентную ангиографию глазного дна, оптическую когерентную томографию сетчатки, компьютерную периметрию.

Исследования системы гемостаза проводили скрининговыми и специальными методами автоматизированной коагулометрии. Определяли активность фактора Виллебранда (ФВ), антитромбина III, активированного протеина С, коагуляционного фактора VIII; содержание фактора V в плазме крови; резистентность фактора V к активированному протеину С (индекс РАПС); содержание растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) и фибриногена (по Клаусу).

Выявление волчаночного антигена проводили с использованием ядовитых тестов, а также подтверждающих тестов с плазмой донора и корригирующими фосфолипидами с помощью наборов реактивов фирм «Технология-стандарт» (Россия) и Instrumentation Laboratory (Италия). Через 6 недель проводили повторное исследование.

Определение мутации FV Leiden и полиморфизмов других генов предрасположенности к тромбофилии проводили методом полимеразной цепной реакции «в реальном времени».

В работе использовали коагулометр CL-4 (Behnk Elektronik, Германия) и агрегометр производства компании НПФ «Биола» (Россия). Все исследования были выполнены на базе лаборатории гемостаза и лаборатории генетики Кемеровской областной клинической больницы.

Статистическая обработка результатов была выполнена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для описания групп использовали выборочные параметры: среднее значение и стандартную ошибку среднего значения. Сравнение групп осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 150 пациентов с ОВС волчаночный коагулянт выявили у 32 человек (21 %), при этом у 20 из них отсутствовала мутация FV Leiden, а у 12 — присутствовала. Пациентов с ОВС и только мутацией FV Leiden было 11 (7,3 %). Анализ параметров системы гемостаза (таблица) показал, что у пациентов группы 2 (только мутация) и группы 1 (мутация и ВА) содержание РФМК и фибриногена достоверно выше на 20 и 15 % и 37,5 и 20 % соответственно по сравнению с пациентами группы 3 (только ОВС). У пациентов группы 1 внутрисосудистая активация тромбоцитов выше, чем у пациентов группы 2: сумма активных форм тромбоцитов больше на 16,2 %, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, — на 26,3 %. У пациентов группы 3

Показатели системы гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) в зависимости от наличия у них мутации FV Leiden и присутствия в крови волчаночного антикоагулянта (ВА)

Показатель	Контрольная группа (n = 50)	Группа 1: пациенты с ОВС, мутацией FV Leiden и ВА (n = 12)	Группа 2: пациенты с ОВС, мутацией FV Leiden без ВА (n = 11)	Группа 3: пациенты с ОВС без мутации FV Leiden и ВА (n = 30)
Фактор V, %	100,0 ± 8,7	125,0 ± 4,3 ^{a,c}	128,0 ± 4,3 ^{a,c}	132,0 ± 3,9 ^{a,c}
Фактор VIII, %	102,0 ± 9,6	235,0 ± 2,2 ^{a,b,c}	265,0 ± 4,3 ^{a,b,c}	185,0 ± 6,6 ^{a,b,c}
Фактор Виллебранда, %	100,0 ± 7,5	155,0 ± 5,8 ^{a,b,c}	170,0 ± 9,0 ^{a,b,c}	130,0 ± 12,3 ^{a,c}
Индекс РАПС	1,8 ± 0,02	0,65 ± 0,01 ^{a,b,c}	0,74 ± 0,01 ^{a,b,c}	1,40 ± 0,02 ^{a,c}
Протеин С, %	104,0 ± 7,8	118,0 ± 4,7 ^{a,b,c}	142,0 ± 5,1 ^{a,b,c}	145,0 ± 6,7 ^{a,c}
Антитромбин III, %	116,0 ± 11,7	155,0 ± 5,8 ^{a,b,c}	118,0 ± 3,8 ^{a,b,c}	122,0 ± 10,4 ^{a,c}
Фибриноген, %	3,2 ± 0,2	5,0 ± 0,3 ^{a,c}	4,6 ± 0,2 ^{a,c}	4,0 ± 0,2 ^{a,c}
РФМК, мг%	4,6 ± 0,2	11,0 ± 0,5 ^{a,c}	10,0 ± 0,5 ^{a,c}	8,0 ± 0,5 ^{a,c}
Сумма активных форм тромбоцитов, %	12,8 ± 0,5	37,3 ± 1,7 ^{a,b,c}	31,0 ± 1,1 ^{a,b,c}	28,0 ± 2,1 ^{a,c}
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	6,8 ± 0,4	9,9 ± 0,3 ^{a,b,c}	7,1 ± 0,6 ^{a,b,c}	6,1 ± 0,5 ^{a,c}

a — p < 0,05 при сравнении групп 1, 2 и 3 с контрольной группой,

b — p < 0,05 при сравнении групп 1 и 2 между собой,

c — p < 0,05 при сравнении групп 1 и 2 с группой 3.

в тромбоцитарном звене гемостаза также отмечено значимое усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов, но менее выраженное, чем у пациентов с мутацией FV Leiden без ВА: 10,7 % против 16,4 % соответственно. В группах 1 и 2 повышена активность фактора V на 25 % по сравнению с контрольной группой. Отмечено достоверное повышение активности коагуляционного фактора VIII в группах 1 и 2 в 2,3 и 2,6 раза соответственно по сравнению с контрольной группой и на 27 и 30 % соответственно — по сравнению с группой 3 (только ОВС). Активность фактора Виллебранда также была выше во всех трех группах пациентов с ОВС в сравнении с контрольной группой: на 55, 70 и 30 % для групп 1, 2 и 3 соответственно. Это доказывает, что при окклюзии вен сетчатки повреждение эндотелия венозных сосудов играет ведущую роль в патогенезе заболевания. Однако повышение активности фВ у пациентов групп 1 и 2 было более заметным в сравнении с группой 3: на 16 и 23,5 % соответственно.

У пациентов с острой ОВС в группах 2 и 3 была несколько повышена активность протеина С при сопоставлении с результатами пациентов контрольной группы: на 36,5 и 39,4 % соответственно. РАПС была снижена в группах 1 и 2 на 64,0 и 58,9 % в сравнении с группой здоровых людей. У пациентов группы 3 РАПС была выше, чем в группах 1 и 2, на 53,6 и 46,4 % соответственно. Снижение индекса РАПС при наличии мутации FV Leiden более заметно в присутствии волчаночного антикоагулянта.

У пациентов с ОВС во всех группах было повышено содержание белка воспаления фибриногена в сравнении со здоровыми людьми: на 56,3, 43,3 и 25,0 % для групп 1, 2 и 3 соответственно. Значение этого показателя в группах 1 и 2 было выше, чем в группе 3, в 1,5 и 1,2 раза соответственно.

Клинически у пациентов групп 1 и 2 выявили нарушения микроциркуляции с микровазоокклюзивными процессами в сосудах сетчатки. Флуоресцентная ангиография глазного дна доказала у них наличие ликедж синдрома, отсутствие капиллярной перфузии и возникновение локальной ишемии в сетчатке, как в центральных ее отделах, так и на периферии (рис. 1, 2). Также у всех этих пациен-

тов наблюдался ишемический тромбоз ЦВС и ее ветвей с высоким кистозным макулярным отеком (средняя толщина сетчатки в макуле по OCT — 790 ± 20 мкм). Персистирующий кистозный макулярный отек был отмечен у 8 % пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Увеличение активности фактора V можно объяснить присутствием в крови пациентов групп 1 и 2 FV Leiden. Он медленнее расщепляется активированным протеином С, поэтому дефектный фактор V накапливается в крови. Фактор V участвует в активации протромбиназы (Xla, VIIIa, фВ), в результате происходит превращение протромбина в тромбин. Дефектный фактор V медленно инактивируется протеином С, поэтому долго сохраняется активность фактора VIII, чем и объясняется его повышенное содержание.

Антифосфолипидные антитела волчаночноподобного типа взаимодействуют с компонентами сосудистой стенки и эндотелием; происходит увеличение синтеза фВ и VIIIa. ВА активизирует тромбоциты через мембранные рецепторы, способствует высвобождению из тромбоцитов гистамина, серотонина и тромбоцитарных факторов 3 и 4, подавляет синтез простаглицлина (мощного дезагреганта и дилататора сосудов), активность тромбомодулина и протеинов С и S и тем самым провоцирует состояние гиперкоагуляции. ВА ломает нормальную регуляцию системы гемостаза и увеличивает потребление прокоагулянтов и физиологических антикоагулянтов. Он также поддерживает асептическое воспаление в венозной сосудистой стенке и способствует активации тромбогенеза в микроциркуляторном русле сосудов сетчатки.

ВЫВОДЫ

Проведенное лабораторное и клиническое исследование нарушений в системе гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки показало, что в присутствии мутации FV Leiden значительно повышена активность факторов V, VIII

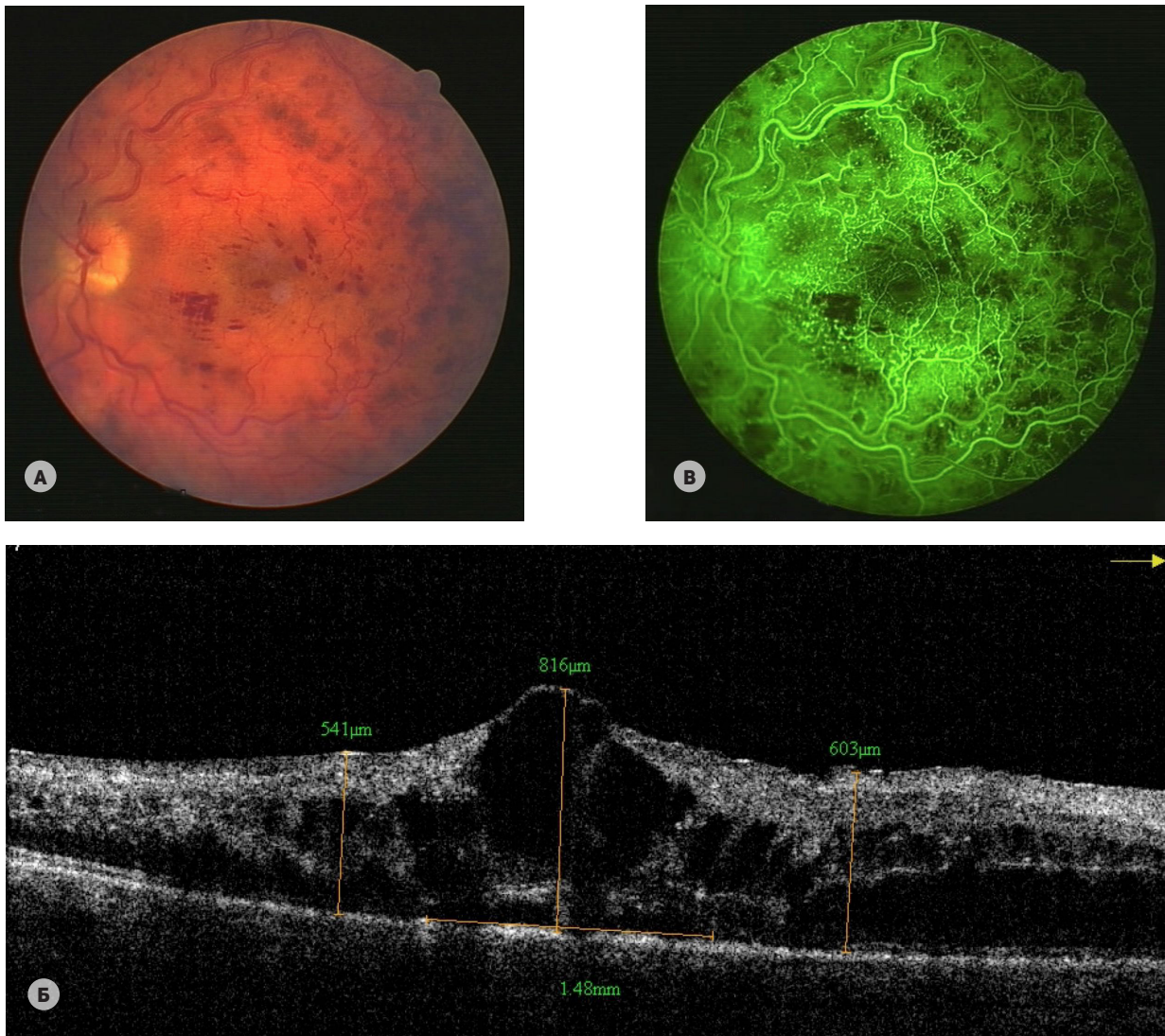


Рис. 1. Пациент С., 38 лет. Диагноз — тромбоз центральной вены сетчатки с волчаночным антикоагулянтном и мутацией FV Leiden. **(А)** Выраженный ретиальный геморрагический синдром. **(Б)** Результаты оптической когерентной томографии. Отмечается диффузный высокий кистозный макулярный отек; толщина сетчатки в фовеа — 816 мкм, в пери-парафовеа — 541–603 мкм; деструкция пигментного эпителия и фоторецепторного слоя, d = 148 мкм. **(В)** Результаты флуоресцентной ангиографии глазного дна. Ликедж из сосудов сетчатки, кистозный макулярный отек, зоны ишемии сетчатки

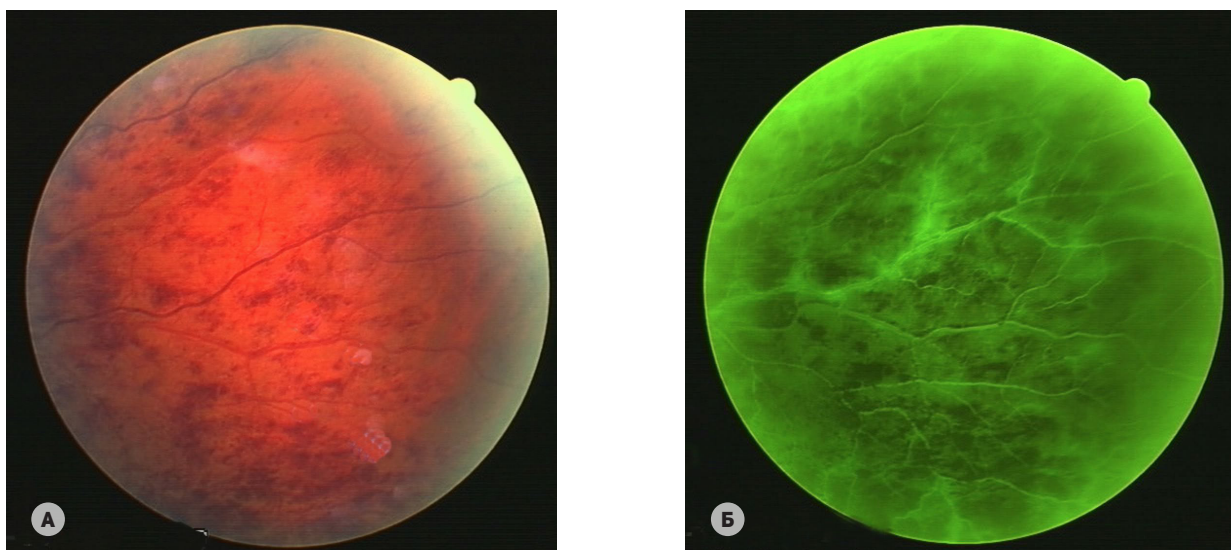


Рис. 2. Пациент С., 38 лет. Диагноз — тромбоз центральной вены сетчатки с волчаночным антикоагулянтном и мутацией FV Leiden. **(А)** Средняя периферия, выраженный ретиальный геморрагический синдром. **(Б)** Результаты флуоресцентной ангиографии глазного дна. Ликедж из сосудов сетчатки, кистозный макулярный отек, зоны ишемии сетчатки

и Виллебранда и снижена резистентность к активированному протеину С, а в сочетании с присутствием в организме волчаночного коагулянта происходит значительное усугубление эндотелиоза, тромбинемии и тромбогенеза в микроциркуляторном русле сетчатки, что клинически проявляется тромбгеморрагическим синдромом. Степень снижения индекса РАПС в присутствии мутации FV Leiden более выражена при одновременном присутствии в организме ВА.

APC-резистентность, как наследственная (мутация FV Leiden), так и приобретенная (ВА), является фактором на-

рушения регуляции системы гемостаза у пациентов с ОВС, поэтому имеет значение для понимания патогенеза ишемического тромбоза ЦВС.

Полученные нами результаты доказывают необходимость определения полиморфизмов генов, участвующих в регуляции гемостаза, и ВА у пациентов с ОВС для уточнения генеза тромбоза вен сетчатки, а также постоянного лабораторно-клинического контроля гемостаза пациентов с ОВС для обеспечения своевременной диагностики и назначения адекватной комплексной антикоагулянтной, дезагрегантной, антиоксидантной и афферентной терапии.

Литература

1. Крылова А. А., Запускалов И. В., Кривошеина О. И. Этиология и патогенез тромбоза ретинальных вен: современное состояние проблемы. Бюл. сибирск. мед. 2015; 14 (2): 82–90.
2. Астахов Ю. С., Петрищев Н. Н., Варганова Т. С., Тульцева С. Н. Тромбофилии в патогенезе тромбоза ретинальных вен. Вестн. офтальмол. 2008; 124 (3): 56–9.
3. Тульцева С. Н., Астахов Ю. С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: Изд-во «Н-Л»; 2010. 112 с.
4. Кобылянская В. А. Резистентность к активированному протеину С — причина наследственной и приобретенной тромбофилии. Уч. зап. СПбГМУ. 2004; 11 (3 Прилож.): 20–5.
5. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members. Genet Med. 2011 Jan; 13 (1): 67–76.
6. Dhôte R, Bachmeyer C, Horellou MH, Toulon P, Christoforov B. Central retinal vein thrombosis associated with resistance to activated protein C. Am J Ophthalmol. 1995 Sep; 120 (3): 388–9.
7. Папаян Л. П., Кобылянская В. В., Шитикова А. С. Общие принципы диагностики антифосфолипидного синдрома. Уч. зап. СПбГМУ. 2004; 11 (3 Прилож.): 59–62.
8. Папаян К. А., Савенкова Н. Д. Антифосфолипидный синдром в практике педиатора-нефролога. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014; 58 (2): 9–15.
9. Смирнова Т. В. Офтальмологические проявления антифосфолипидного синдрома. Вестн. офтальмол. 2007; 123 (2): 49–53.
10. Шелковникова Т. В., Тахчиди Х. П., Кацадзе Ю. Л., Вавин Г. В., Шишлянникова Н. Ю. Особенности клинико-лабораторной диагностики нарушений в системе гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки. Мед. алфавит. 2015; 3 (21): 44–7.
11. Шелковникова Т. В., Тахчиди Х. П., Коршунов Г. В., Кацадзе Ю. Л., Шишлянникова Н. Ю. Ретинальный тромбгеморрагический синдром у пациентов с нарушениями в системе гемостаза на фоне сахарного диабета II типа. Мед. алфавит. 2015; 2 (8): 39–42.

References

1. Krylova AA, Zapuskalov IV, Krivosheina OI. [Etiology and pathogenesis of retinal vein occlusion: the actual state of a problem]. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2015; 14 (2): 82–90. Russian.
2. Astakhov IuS, Petrishchev NN, Varganova TS, Tul'tseva SN. [Thrombophilia in the pathogenesis of retinal vein thrombosis]. Vestn Oftalmol. 2008 May–Jun; 124 (3): 56–9. Russian.
3. Tul'tseva SN, Astakhov YuS. Okklyuzii ven setchatki (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie). St. Petersburg: Izdatel'stvo "N-L"; 2010. 112 p. Russian.
4. Kobilyanskaya VA. Rezistentnost' k aktivirovannomu proteinu S — prichina nasledstvennoi i priobretennoi trombofilii. Uchenye zapiski SPbGMU imeni akademika IP Pavlova. 2004; 11 (3 Suppl): 20–5. Russian.
5. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members. Genet Med. 2011 Jan; 13 (1): 67–76.
6. Dhôte R, Bachmeyer C, Horellou MH, Toulon P, Christoforov B. Central retinal vein thrombosis associated with resistance to activated protein C. Am J Ophthalmol. 1995 Sep; 120 (3): 388–9.
7. Papayan LP, Kobilyanskaya VV, Shitikova AS. Obshchie printsipy diagnostiki antifosfolipidnogo sindroma. Uchenye zapiski SPbGMU imeni akademika IP Pavlova. 2004; 11 (3 Suppl): 59–62. Russian.
8. Papayan KA, Savenkova ND. [Antiphospholipid syndrome in practice of pediatric nephrologist]. Tromboz, gemostaz i reologia. 2014; 58 (2): 9–15. Russian.
9. Smirnova TV. [Ophthalmological manifestations of the antiphospholipid syndrome]. Vestn Oftalmol. 2007 Mar–Apr; 123 (2): 49–53. Russian.
10. Shelkovnikova TV, Takhchidi KhP, Katsadze YL, Vavin GV, Shishlyannikova NY. [Clinical and laboratory diagnostics of disorders in hemostatic system in patients with retinal vein occlusion]. Meditsinskii alfavit. 2015; 3 (21): 44–7. Russian.
11. Shelkovnikova TV, Takhchidi KhP, Korshunov GV, Katsadze YuL, Shishlyannikova NYu. Retinal'nyi trombogemorragicheskii sindrom u patsientov s narusheniyami v sisteme gemostaza na fone sakharnogo diabeta II tipa. Meditsinskii alfavit. 2015; 2 (8): 39–42. Russian.