

3. На тлі раннього ентерального харчування та своєчасної респіраторної підтримки недоношеної дитини відбувається нормалізація показників мезентеріального кровообігу, яка набуває значущості у недоношених новонароджених із самостійним диханням лише на третю добу життя.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Cakmak Celik F.* Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? / Celik F. Cakmak, C. Aygun, E. Cetinoglu // Eur. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 63 (4). – P. 580–584.
2. *Li Ern Chen.* Necrotizing Enterocolitis [Electronic reesource] / Li Ern Chen // Access mode : <http://www.medscape.com>
3. *Necrotizing Enterocolitis in Infants with Periventricular Hemorrhagic Infarction: Associations and Outcomes* / N. L. Maitre, D. D. Marshall, R. F. Goldstein [et al.] // Neonatology. – 2011. – Vol. 99 (2). – P. 97–103.
4. *Fleith M.* Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies [Text] / M. Fleith, M. T. Clandinin // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. – 2005. – Vol. 45 (3). – P. 205–229.
5. *Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results* / P. Karagianni, D. D. Briana, G. Mitsiakos [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2010. – Vol. 27 (5). – P. 367–373.
6. *Schurr P.* The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / P. Schurr, E. M. Perkins // Neonatal Netw. – 2008. – Vol. 27 (6). – P. 397–407.
7. *Szajewska H.* Is early nutrition related to short-term health and long-term outcome? / H. Szajewska, M. Makrides // Ann. Nutr. Metab. – 2011. – Vol. 58 (1). – P. 38–48.
8. *Yeo S. L.* NICU update: state of the science of NEC / S. L. Yeo // J. Perinat. Neonatal. Nurs. – 2006. – Vol. 20 (1). – P. 46–50.

Надійшла 27.03.2013

УДК 618.145-006.6-089.5-06:616-151.5-084

В. Г. Дубініна, О. В. Лук'янчук, Д. Г. Гавриченко

## ТРОМБОНЕБЕЗПЕЧНІСТЬ В ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ. СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.145-006.6-089.5-06:616-151.5-084

В. Г. Дубинина, О. В. Лук'янчук, Д. Г. Гавриченко

### ТРОМБОУПАСНОСТЬ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

В работе приведены данные исследования состояния гемостаза у 70 гинекологических больных раком эндометрия. В 100 % случаев (70 женщин) всем больным осуществлена экстирпация матки с придатками. В функциональной пробе для исследования системы гемостаза в качестве теста-раздражителя была использована двукратная локальная гипоксия верхней конечности, позволяющая осуществлять оценку резервных возможностей про- и антикоагулянтных звеньев системы гемостаза. При этом она может рассматриваться в свете концепции Virchow (1956) в качестве кратковременно моделируемого претромботического состояния. В зависимости от характера реакции тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного компонентов гемостаза и фибринолиза на воздействие теста-раздражителя обнаружены два типа реакции системы РАСК у здоровых лиц — компенсированный и субкомпенсированный. У больных раком эндометрия обнаружены два типа реакции — декомпенсированный и истощенный. Характер реакции системы гемостаза

на функциональную пробу у тромбоопасных больных может быть использован в качестве оценки состояния тромбоопасности.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, система гемостаза, двукратная локальная гипоксия верхней конечности, тромбоопасность.

UDC 618.145-006.6-089.5-06:616-151.5-084

V. G. Dubinina, O. V. Lukyanchuk, D. G. Gavrichenko

#### **THE RISK OF THROMBOSIS IN GYNECOLOGICAL ONCOLOGY. MODERN METHODS OF DIAGNOSIS**

The article presents the research data of hemostasis in 70 gynecological patients with endometrial cancer. All patients — 100% of cases (70 women) — were made hysterectomy. In the functional test for the study of the hemostatic system as a test stimulus it was used two-time local hypoxia of the upper limb, which allows the assessment of reserve capabilities of the pro- and the anticoagulant hemostatic links and thus can be considered in the light of the Virchow's concept (1956) as a short-term simulated pre-thrombosis condition. Depending on the nature of the reaction of platelet-vascular, coagulation components of hemostasis and fibrinolysis the effect of test stimulus revealed two types of reaction of regulation of blood aggregation system in healthy individuals: compensated and sub-compensated. In the patients with endometrial cancer there were found two types of reactions: decompensated and exhausted. Conducting ischemic test, causing changes components of links of the hemostatic system, has no effect on the coagulation potential — an integrative component of all components taking part in the coagulation system. The nature of the reaction of the hemostatic system for functional test at patients with thrombosis risk can be used as an assessment of the thrombosis risk.

**Key words:** endometrial cancer, hemostasis system, two-time local hypoxia of the upper limb, the risk of thrombosis.

Складність дослідження системи гемостазу пояснюється тим, що ця система характеризується високою біологічною варіабельністю і нестабільністю її чинників, труднощами при обчисленні певного параметра з каскаду взаємопов'язаних реакцій, недостатністю методичної та інструментальної уніфікації [1; 2]. Нині, незважаючи на широкий спектр лабораторних (біохімічних) та інструментальних тестів, що дозволяють оцінити стан компонентів системи гемостазу, оптимальна методологія вивчення цієї системи відсутня. Разом із тим застосування методів графічної реєстрації процесу згортання цільної крові, що дозволяють виробити комплексну оцінку стану системи гемостазу, дає можливість досить нескладно методично та достатньо точно діагностувати порушення в цій системі [3; 4].

Способи оцінки тромбонебезпеки, що існують сьогодні, можна розподілити на дві принципово різні групи. В основу першої групи способів покладено аналіз різноманітних чинників, які впливають на систему згортання крові (згідно з Наказом МОЗ України від 15.06.2007 р. № 329), як-от: вік понад 40 років, ожиріння (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>), онкологічні захворювання, варикозні захворювання, наявність тромбозів або емболії в анамнезі, застосування естрогенів, порушення ритму серця, особливо фібриляція передсердь, серцева недостатність, легенева недостатність, запальні захворювання кишечника, нефротичний синдром, мієлопроліферативний синдром, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, куріння, наявність катетера в центральній вені, ідіопатична та набута тромбофілія, — що необхідно для орієнтовного відбору тромбонебезпечних хворих. До другої групи належать безпосередні критерії згортальної та протизгортальної систем крові, оцінка яких проводиться лабораторними й інструментальними методами дослідження системи гемостазу, що дозволяє з'ясувати стан цієї системи у даного хворого [5; 6]. Обидві групи (визначення чинників ризику і безпосереднє дослідження згортання крові) не конкурують між собою, а доповнюють одна одну.

Однак, за даними деяких авторів [7; 8], навіть такий широко використовуваний метод недостатньо корелює з частотою тромбозів і геморагій у зв'язку з недостатньою стандартизацією даного показника (різниця результатів залежно від виду реагенту та коагулометра). Незважаючи на відому інформативність способів оцінки тромбонебезпечності, що існують, їм властивий загальний суттєвий недолік. Описані схеми не передбачають аналізу резервних можливостей тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу.

Нейтральний гемостатичний потенціал встановлюється як при найнижчих показниках факторів системи гемостазу, так і при максимально високих. Важливо мати уяву не про рівень показників факторів системи гемостазу, а про їх функціональну взаємодію в забезпеченні нормального гемостатичного потенціалу в судинному руслі. Це дозволить оцінити компенсаторні можливості системи згортання крові та фібринолізу, що характеризує функціональну активність системи гемостазу, її можливість адекватно реагувати змінами гемостатичного потенціалу на той чи інший збудувальний чинник [8].

Із загальнобіологічної точки зору, екстремальним тест-подразником будь-якої функціональної системи організму і системи гемостазу, зокрема, може розглядатися гіпоксія [9].

Вибір даного тест-подразника не випадковий і зумовлений низкою причин. Гіпоксія збільшує згортання крові й активізує фібринолітичну активність крові, стимулює простагліциногенеруючу активність судинного ендотелію [10].

**Метою** проведення «ішемічної» проби є оцінка реакції системи гемостазу на короткотривале створення у певній ділянці судинного русла Вірховської триади тромбоутворення:

- а) уповільнення (припинення) кровотоку;
- б) ушкодження судинної стінки;
- в) зміна біохімізму крові.

### Матеріали та методи дослідження

Для визначення тромбонебезпечності онкогінекологічних хворих було здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу у 70 гінекологічних хворих і для порівняння у 30 практично здорових жінок, які проходили профілактичне обстеження. Усі хворі були госпіталізовані у відділення КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» та Університетської клініки Одеського національного медичного університету за період 2012–2013 рр. для проведення планового хірургічного втручання.

Серед пацієнток, у яких було діагностовано рак ендометрія (70 жінок), переважали жінки похилого віку. Середній вік пацієнток цієї групи становив  $(55,22 \pm 10,17)$  року. Пацієнток репродуктивного віку (35–49 років) було лише 20 (28,57 %), старшого віку (50–76 роки) — 50 (71,42 %). Середній вік здорових добровольців становив  $(51,42 \pm 8,56)$  року.

Патогномонічним проявом раку ендометрія були кровотечі, на які скаржились усі жінки (70 пацієнток — 100 %). Також частою скаргою був біль (63 жінки — 90 %). Швидкий ріст пухлини відмічався лише в 3 (4,28 %) випадках.

Доопераційне стадіювання раку ендометрія продемонструвало таку частоту:

Cr corporis uteri St IA — 60 % від загальної кількості жінок (42 жінки).

Cr corporis uteri St IB — 25,71 % від загальної кількості жінок (18 жінок).

Cr corporis uteri St IIA — 8,57 % від загальної кількості жінок (6 жінок).

Cr corporis uteri St IIIA — 5,71 % від загальної кількості жінок (4 жінки).

Екстрагенітальна патологія у пацієнток була різною (рис. 1). Переважала серцево-судинна патологія, серед якої визначалися насамперед гіпертонічна хвороба (ГХ) — 54,28 % (38 жінок) та ішемічна хвороба серця (ІХС) — 45,71 % (32 жінки). Значно рідше діагностувалися гастрит — 5,71 % (4 хворі), фібриляція

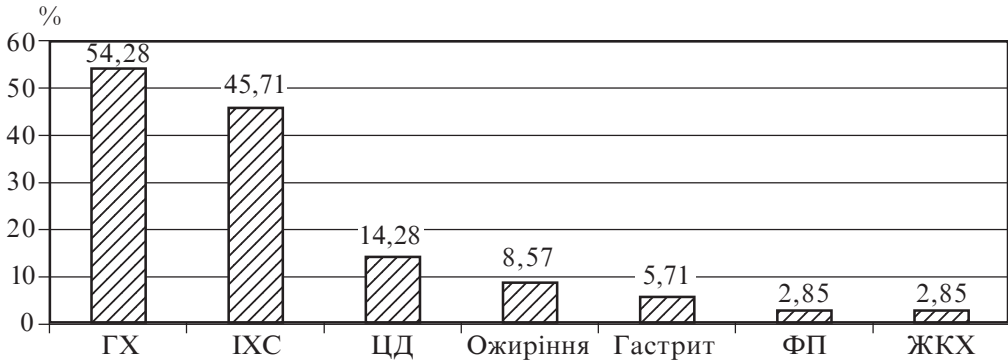


Рис. 1. Структура екстрагенітальної патології у хворих на рак ендометрія

передсердь (ФП) — 2,85 % (2 хворі), жовчно-кам'яна хвороба (ЖКХ) — 2,85 % (2 жінки). Також були пацієнтки з ожирінням — 8,57 % (6 жінок), цукровим діабетом (ЦД) — 14,28 % (10 жінок).

Як видно з наведених даних, більшість пацієнтів мали два або більше супровідних захворювання. Дана обставина має важливе значення, оскільки тяжкі супровідні захворювання вже самі по собі небезпечні для життя хворої, а майбутня тяжка операційна травма потребує ретельної передопераційної підготовки і корекції порушених функцій життєво важливих органів і систем у післяопераційному періоді.

У 100 % випадків (70 жінок) усім хворим здійснена екстирпація матки з придатками.

Проведення дослідження ухвалено на засіданні Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 3А від 16.03.2012 р.).

Методика проведення проби з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки така.

У функціональній пробі для дослідження системи гемостазу як тест-подразник ми використовували дворазову локальну гіпоксію верхньої кінцівки, що досягається шляхом оклюзії артеріальних і венозних судин верхньої кінцівки протягом 5–6 хв із проміжком 20–25 хв (О. О. Тарабрін, І. І. Тютрін і співавт., 2012). Показники гемостазу реєстрували до і після проведення проби. Проба з подвійною локальною гіпоксією верхньої кінцівки дозволяє здійснювати оцінку резерву компенсаторних можливостей про- й антикоагулянтних ланок системи гемостазу. Залежно від характеру реакції тромбоцитарно-судинного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу на вплив тест-подразника можливі два типи реакції системи РАСК у здорових осіб: компенсований і субкомпенсований. При патології системи гемостазу можуть визначатися такі типи реакції, як декомпенсований і виснажений.

### Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні «ішемічної» проби у здорових добровольців були виявлені два типи реакції системи РАСК:

1-й тип — субкомпенсований, що супроводжується збільшенням константи тромбінової активності (КТА);

2-й тип — компенсований, що супроводжується зменшенням КТА.

У табл. 1 наведені показники низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ), зареєстровані до і після проведення «ішемічної» проби у здорових добровольців з компенсованим (n1=14) і субкомпенсованим (n2=16) типом

**Результати низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії при проведенні «ішемічної» проби у здорових добровольців,  $M \pm \sigma$**

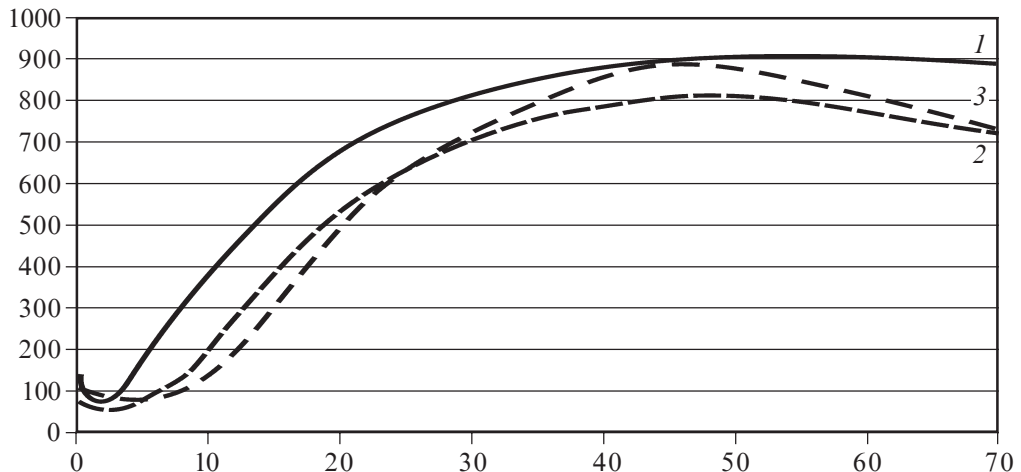
| Показник | До проби     | Після проби       |                      |
|----------|--------------|-------------------|----------------------|
|          |              | Компенсований тип | Субкомпенсований тип |
| A0       | 222,25±15,33 | 298,02±17,97*     | 211,13±17,53*        |
| T1       | 2,36±0,14    | 2,21±0,17         | 3,12±0,18*           |
| ІКК      | 84,30±1,01   | 87,11±1,04*       | 79,33±1,07*          |
| КТА      | 15,22±0,32   | 16,57±0,34*       | 14,23±0,33*          |
| T3       | 8,42±0,18    | 8,18±0,19         | 8,62±0,21*           |
| ІКД      | 21,15±0,60   | 22,95±0,47*       | 20,23±0,50*          |
| ІПЗ      | 14,45±0,42   | 15,35±0,51        | 13,64±0,43*          |
| МА       | 525,45±30,50 | 606,12±31,62*     | 492,24±30,64*        |
| ІРЛЗ     | 16,45±0,40   | 17,68±0,45*       | 18,22±0,42*          |

*Примітка.* У табл. 1, 2: \* —  $p < 0,05$ ; ІКК — інтенсивність контактної коагуляції; КТА — константа тромбінової активності; ІКД — інтенсивність коагуляційного драйву; ІПЗ — інтенсивність полімеризації згустка; МА — максимальна амплітуда; ІРЛЗ — інтенсивність ретракції та лізису згустка.

реакції системи РАСК. Кількісно перебуваючи практично однаковими ( $n_1=14$ ); ( $n_2=16$ ), вони мали різні реакції в складових ланках системи гемостазу.

На рис. 2 зображені характерні НПТЕГ у обстежуваних з субкомпенсованим і компенсованим типами реакції системи РАСК відповідно.

Як бачимо з представлених у табл. 1 результатів, застосування «ішемічної» проби істотно змінює інформативність методу ( $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ ) і, що найголовні-



*Рис. 2.* Типи реакцій системи гемостазу на «ішемічну» пробу у здорових добровольців: 1 — НПТЕГ у здорових добровольців до проведення «ішемічної» проби; 2 — НПТЕГ у здорових добровольців після проведення «ішемічної» проби (субкомпенсований тип); 3 — НПТЕГ у здорових добровольців після проведення «ішемічної» проби (компенсований тип)

ше, дозволяє оцінити реакцію антикоагулянтної системи на моделювання претромбозу. Крім того, динаміка показників Т1 та ІКК дає змогу оцінювати сумарну тромбогенну активність судинної стінки, що відіграє ключову роль під час вибору дезагрегантів.

Важливо зазначити, що проведення «ішемічної» проби, викликаючи зміни складових ланок системи гемостазу, не впливає на гемокоагуляційний потенціал — інтегративну складову всіх компонентів, що беруть участь у коагуляції систем (відсутність змін МА, ІТС).

Отже, комплексна оцінка показників демонструє, що реакція прокоагуляційної ланки гемостазу в обстежуваній групі у відповідь на вплив тест-подразника — функціональної проби характеризується зрушенням гемокоагуляційного потенціалу в бік гіпокоагуляції. Остання зумовлюється зниженням функціональної активності І фази згортання крові на тлі посилення тромбінової активності.

Реакція антикоагулянтної ланки гемостазу у відповідь на проведення функціональної проби свідчить про посилення як ферментативного, так і неферментативного компонентів фібринолізу. Статистично значне зниження концентрації гепарину в крові, на нашу думку, зумовлене його комплексоутворенням.

У відповідь на посилення ферментативної ланки фібринолізу в крові зростає кількість розчинних комплексів мономерів фібрину і продуктів деградації фібрину, що мають виражений антикоагулянтний ефект.

Також можна зробити висновок про те, що «ішемічна» проба, моделюючи стан претромбозу, підвищує інформативність НПТЕГ і дозволяє оцінювати всі етапи коагуляції: від моменту контакту крові зі зміненою поверхнею до появи поперечно зшитого фібрину (ПЗФ) з впливом на них: а) ендотелію; б) дезагрегантів; в) антикоагулянтів.

При проведенні ішемічної проби в обстежуваних хворих визначали декомпенсований і виснажений типи реакції на пробу з локальною гіпоксією верхньої кінцівки. У табл. 2 подано показники НПТЕГ, записані до і після «ішемічної» проби у 70 хворих на рак ендометрія.

У хворих на рак ендометрія визначалися показники НПТЕГ до і після проведення «ішемічної» проби — декомпенсований і виснажений типи реакції (рис. 3).

Аналіз стану системи гемостазу у хворих на рак ендометрія характеризується такими типами реакції.

Таблиця 2

**Показники низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії до та після «ішемічної» проби у хворих на рак ендометрія,  $M \pm \sigma$ ,  $n=70$**

| Показник | До проби     | Після проби         |                |
|----------|--------------|---------------------|----------------|
|          |              | Декомпенсований тип | Виснажений тип |
| A0       | 430,56±24,94 | 526,72±25,12*       | 401,28±26,02   |
| T1       | 1,63±0,25    | 1,62±0,24           | 1,65±0,27      |
| ІКК      | 141,31±2,31  | 180,10±2,28*        | 136,29±1,94    |
| КТА      | 31,13±0,54   | 40,64±0,54*         | 29,79±0,39     |
| T3       | 4,60±0,40    | 4,54±0,40           | 4,72±0,27      |
| ІКД      | 39,67±1,07   | 45,12±1,14*         | 37,86±0,71     |
| ІПЗ      | 26,81±0,66   | 35,96±0,64*         | 24,28±0,52     |
| МА       | 834,54±55,41 | 988,42±52,63*       | 821,49±56,24   |
| ІРЛЗ     | 11,87±0,68   | 7,34±0,62*          | 20,07±0,71*    |

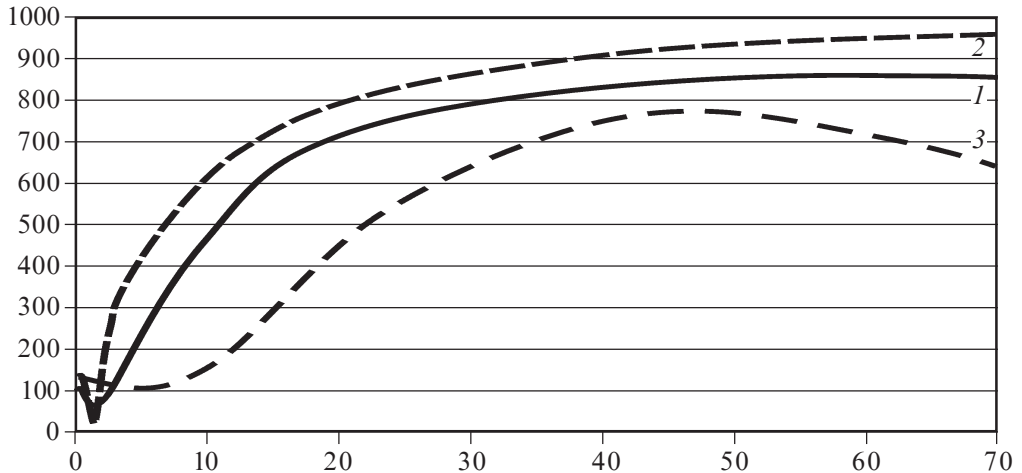


Рис. 3. Показники низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії зареєстровані у хворих на рак ендометрія до і після проведення «ішемічної» проби: 1 — НПТЕГ у хворих до проведення «ішемічної» проби; 2 — НПТЕГ у хворих після проведення «ішемічної» проби (декомпенсований тип); 3 — НПТЕГ у хворих після проведення «ішемічної» проби (виснажений тип)

1. Декомпенсованим типом реакції (56 хворих), а саме досить вираженими змінами гемокоагуляційного потенціалу в бік гіперкоагуляції у всіх його складових компонентах:

а) тромбогенність судинної стінки підтримується на мінімальному рівні, про що свідчить відсутність реакції на «ішемічну» пробу показника ІКК, при початково високих фонових показниках;

б) початково високий рівень коагуляційної ланки (> КТА, > ІКД) за наявності статистично значущих змін у відповідь на пробу — свідчення тривалості процесів — помірної гіперкоагуляції та компенсаторного напруження — антикоагулянтної активності. Підтвердженням цьому слугують структурна гіперкоагуляція в початковому стані (> ІПЗ) та її різке посилення ( $p < 0,05$ ) після «ішемічної» проби і фонове (> МА) — зі значним збільшенням ( $p < 0,05$ ) після «ішемічної» проби;

в) зазначені зміни відбуваються на тлі пригнічення літичної активності крові (> ІРЛЗ;  $p < 0,05$ ).

2. Виснаженим типом реакції (14 хворих), а саме досить помірними змінами гемокоагуляційного потенціалу в бік гіперкоагуляції та вираженої активації фібринолізу:

а) тромбогенність судинної стінки підтримується на мінімальному рівні, про що свідчить відсутність реакції на «ішемічну» пробу показника ІКК, при початково високих фонових показниках;

б) початково високий рівень коагуляційної ланки (> КТА, > ІКД, > ІПЗ, > МА) за відсутності статистично значущих змін у відповідь на пробу;

в) зазначені зміни відбуваються на тлі активації літичної активності крові (< ІРЛЗ;  $p < 0,05$ ).

На підставі отриманих результатів складено алгоритм аналізу гемокоагуляційного потенціалу до і після проведення «ішемічної» проби:

1. Оцінка агрегаційної активності крові (А1; t1; ІКК).
2. Оцінка коагуляційної ланки й антикоагулянтної активності (КТА; ТЗ; ІКД; ІПЗ; МА).
3. Оцінка ретрактивних і літичних властивостей крові (МА; ІРЛЗ).

## Висновки

1. Розроблена функціональна проба з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки дозволяє оцінити резервні можливості про- й антикоагулянтних ланок системи гемостазу і при цьому може розглядатися у світлі концепції Virchow (1956) як короткочасно модельований претромботичний стан.

2. Обраний для функціональної проби дослідження системи гемостазу тест-подразник у вигляді двократною локальною гіпоксії верхньої кінцівки викликає певний фазовий зсув досліджуваної системи. Залежно від характеру реакції тромбocитарно-судинного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу на вплив тест-подразника виявлені два типи реакції системи РАСК у здорових осіб: компенсований і субкомпенсований. У хворих на рак ендометрія виявлені два типи реакції: декомпенсований і виснажений.

3. Запропонована функціональна проба з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки викликає короткочасний стан претромбозу та виявляє зміни у системі гемостазу, які характеризують компенсаторну реакцію організму на модельований екстремальний стан. Очевидно, що характер реакції системи гемостазу на функціональну пробу у тромбонебезпечних хворих може бути використаний для оцінки стану тромбонебезпечності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Бокарев И. Н.* Опыт применения низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбоза глубоких вен / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова // Трудный пациент. – 2008. – № 10. – С. 42–46.

2. *Сравнительная характеристика эффективности и переносимости низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина в комплексе профилактики тромбоэмболической болезни у онкохирургических больных* / Ю. А. Винник, В. А. Маланов, С. А. Фомина, Г. С. Ефимова // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. – 2009. – № 3. – С. 65–69.

3. *Ачкасов С. И.* Применение фраксипарина в колопроктологии / С. И. Ачкасов // Хирургия. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 35–39.

4. *Бутров А. В.* Роль низкомолекулярных гепаринов в профилактике тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде / А. В. Бутров, Е. Н. Кондрашенко // Трудный пациент. – 2007. – № 11. – С. 39–41.

5. *Залуцкий И. В.* Риск развития летальной послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных / И. В. Залуцкий, А. А. Касюк, И. С. Прудывус // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 454–457.

6. *Тарабрин О. А.* Использование пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности для определения риска тромбоопасности / О. А. Тарабрин, С. С. Щербаков, Д. Г. Гавриченко // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2010. – № 3. – С. 9–12.

7. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease* / T. M. Hyers, G. Agnelii, R. D. Hull [et al.] // Chest. – 2001. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. 176.

8. *Brill-Edwards P.* D-dimer testing in diagnosis of acute venous thromboembolism / P. Brill-Edwards, A. Lee // Journal of thrombosis and haemostasis. – 1999. – Vol. 82, N 2. – P. 688–694.

9. *Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding* / S. J. Israels, M. El-Ekiaby, T. Quiroga [et al.] // Haemophilia. – 2010. – N 16, Suppl. 5. – P. 152–159.

10. *Abad Rico J. L.* Overview of venous thromboembolism / J. L. Abad Rico, J. V. Llau Pitarch, E. Rocha // Drugs. – 2010. – N 70, Suppl. 2. – P. 3–10.

Надійшла 7.06.2013