

УДК 616-006: 616-008.815: 616-092.6

©Б. Д. Кривокульський, І. В. Жулкевич, Д. Б. Кривокульський  
КУТОР “Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер”  
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

### СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ – Вивчено особливості змін системи гемостазу у хворих із злоякісними новоутвореннями жіночих статевих органів, яким проводилось операційне лікування.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ – Изучены особенности измененной системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов, которым проводилось операционное лечение.

STATE OF HEMOSTASIS IN MALIGNANT TUMOR DISEASES OF FEMALE GENITAL ORGANS – The features of changes of hemostasis in patients with malignant tumors of the female genital organs who underwent surgery was studied.

**Ключові слова:** гемостаз, фактори гемостазу, Д-димер, злоякісні пухлини.

**Ключевые слова:** гемостаз, факторы гемостаза, Д-димер, злокачественные опухоли.

**Key words:** hemostasis, hemostatic factors, D-dimer, malignant tumors.

**ВСТУП** Злоякісні пухлини репродуктивної системи жінок посідають чільне місце в структурі онкологічної захворюваності. Щорічно у світі виявляють 10 млн нових випадків злоякісних новоутворень, більш 850 тис. з яких складають злоякісні пухлини жіночих статевих органів. У 2012 році згідно з Національним канцер-реєстром показник захворюваності на рак яєчників в Україні становив 17,1 на 100 тис. жіночого населення, на рак тіла матки – 33,7, рак шийки матки – 29,9 на 100 тис. жіночого населення. Смертність складає: при раку шийки матки – 8,9; раку тіла матки – 8,3; раку яєчників – 9,7 на 100 тис. жіночого населення. Смертність до року: становить від раку шийки матки – 14,8; раку тіла матки – 12,3; раку яєчників – 30,7 на 100 тис. жіночого населення [1–3].

У структурі смертності при онкологічних захворюваннях тромбоз є другою за частотою причиною смерті в онкологічних хворих [4]. Висока частота тромбоем-

болітичних ускладнень у пацієнтів із новоутвореннями жіночих статевих органів (ЖСО), виникнення пізніх і рецидивних тромбоемболій зумовлює необхідність оптимізації антитромботичної терапії і відповідно проведеної превентивної діагностики.

Згідно з джерелами літератури, у 15–35 % онкологічних хворих спостерігали тромботичні ускладнення. У пацієнтів із злоякісними новоутвореннями репродуктивних органів тромботичні ускладнення клінічно проявляються тільки у половини випадків, хоча істинна частота їх може бути значно вищою [5–7].

Патогенетичні механізми, що зумовлюють тромботичні ускладнення у хворих з новоутвореннями жіночих статевих органів, включають комплекс взаємодії пухлини і системи гемостазу. Власне гіперкоагуляція, індукована пухлинними клітинами, є вирішальним фактором внутрішньосудинного тромбоутворення [8–11]. Хіміотерапія, менопаузальний статус, ожиріння, хірургічне втручання, а також генетично зумовлені й набуті форми тромбофілії здатні призвести до тромботичних ускладнень [12, 13].

Пухлинні клітини виділяють у кров'яне русло речовини з прокоагулянтною активністю, зокрема високоактивний тканинний фактор (**ТФ**) і специфічний раковий прокоагулянт (**СР**), що безпосередньо активує X фактор згортання крові [14, 15]. Поряд з активацією прокоагулянтної системи гемостазу, зниження антикоагулянтної і фібринолітичної активності, тромбін пухлинних клітин підвищує адгезію і агрегацію тромбоцитів [16].

Дані літератури свідчать про активацію системи гемостазу, що призводить до розвитку хронічного ДВЗ-синдрому в онкологічних хворих [17]. Ця активація реалізується безпосередньо через зовнішні механізми згортання крові шляхом дії тканинного тромбопластину і ракових прокоагулянтів на фактори VII та X. Шляхи згортання крові в онкологічних хворих наведено на рисунку 1.

Крім цього, різні цитокіни і, головним чином, туморнекротичний фактор шляхом складних взаємодій

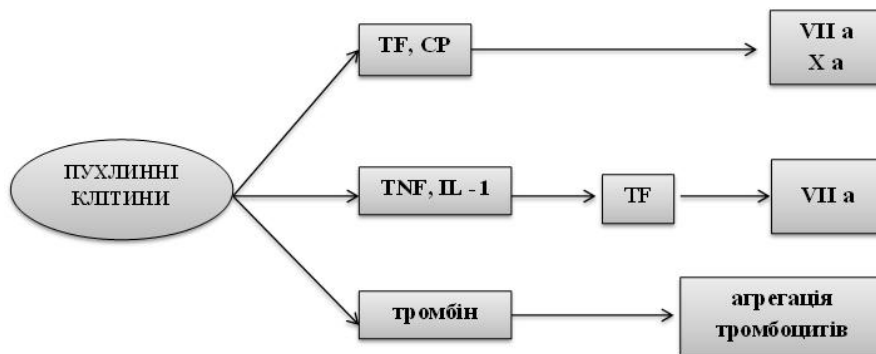


Рис. 1. Шляхи активації згортання крові в онкологічних хворих:

**ТФ** – тканинний фактор; **СР** – раковий прокоагулянт; **ТNF** – туморнекротичний фактор; **IL-1** – інтерлейкін-1.

з тканинним фактором і тромбомодуліном значно підвищують прокоагулянтну і знижують антикоагулянтну і фібринолітичну активність ендотеліальних клітин.

Пухлинні клітини активують прокоагулянтний ланцюг системи гемостазу за рахунок утворення рецептора фактора V. Цей рецептор з'являється на поверхні пухлинної клітини в пухирцях плазмової мембрани і прискорює формування протромбіназного комплексу (фактор V+фактор X+кальцій+ тромбоцити). В пухлинних клітинах знайдено прокоагулянтну активність, що має властивості фактора XIII, підсилює міцність сформованого фібрину [18–22]. Одночасно здорова клітина може продукувати прокоагулянтні активності у відповідь на пухлинну агресію. Протизапальні цитокіни, в тому числі туморнекротичний фактор (TNF) та інтерлейкін-1 (IL-1), що виділяються пухлинними клітинами, значно підвищують експресію тканинного фактора моноцитів. Результати досліджень останніх років свідчать, що прокоагулянтна активність тканинного фактора моноцитів і тканинних макрофагів відіграють істотну роль в активації згортання крові у хворих із злоякісними новоутвореннями [19, 23].

Протизапальні цитокіни, що продукуються пухлиною і клітинами крові, порушують регуляцію тромбомодуліну судинних ендотеліальних клітин, підвищують експресію тканинного фактора й інгібіторів фібринолізу (інгібітора активатора плазміногену-1 PAI-1) судинного ендотелію. Порушення регулюючої дії ендотелію знижує синтез антитромбіну III і протеїну С печінкою. Це призводить до підсилення прокоагулянтної і зниження антикоагулянтної й фібринолітичної активності стінки судин, що має істотне значення у формуванні судинних тромбів [24–27]. Пухлинні клітини можуть безпосередньо впливати і на тромбоцитарний ланцюг системи гемостазу, викликаючи адгезію та агрегацію тромбоцитів і утворення пухлиннотромбоцитарних мікроемболів. Цей механізм здійснюється в результаті генерації тромбіну мембранами пухлинних клітин, а також підсиленням метаболізму арахідонової кислоти, підвищенням рівня фактора Віллебранда [21, 28].

Тканинний фактор (TF), поєднуючись з активованим ним фактором VIIa, утворює міцний прокоагулянтний комплекс. Власне йому, за даними сучасних досліджень, належить головне значення в запуску згортання крові [21, 22, 28, 29]. Таким чином, TF, CP пухлинних клітин, TF моноцитів, тканинних макрофагів і ендотеліальних клітин, підвищення агрегації тромбоцитів запускає каскад внутрішньосудинного згортання крові в онкологічних хворих [14, 19, 30].

Комплекс TF–VIIa також активує фактор IX (IXa). Активований фактор IXa при взаємодії з фактором VIIIa, кальцієм і поверхнею тромбоцитарної мембрани перетворює X в Xa фактор і протромбін у тромбін. Тромбін активує тромбоцити, фактор V в Va, фактор XI в XIa і фактор VIII в VIIIa (після відділення фактора VIII від фактора Віллебранда) [31–35] перетворення фібриногену в фібрин через формування проміжних продуктів фібрин-мономерів.

Мономери фібрину, об'єднуючись, створюють нестабільний фібрин. За допомогою фактора XIII нестабільний фібрин перетворюється в стабільний [19, 36]. Тромбін після зв'язування його з тромбомодуліном

змінює спрямування своєї дії і вже не запускає згортання, а навпаки, активує протеїн С, який знижує генерацію тромбіну.

Для лізису утвореного фібрину і попередження тромбоутворення активується фібринолітична система (фібриноліз). До цієї системи належить плазміноген, що зв'язується із згустком фібрину, і під дією тканинного активатора плазміногену і урокінази перетворюється в плазмін. Створений плазмін розчиняє нитки фібрину, кінцевими продуктами якого є E-фрагменти та D-димер [37].

Активация системи гемостазу в результаті дії пухлинних прокоагулянтів, запальних цитокінів, тканинного фактора моноцитів, тканинних макрофагів і ендотеліальних клітин, підвищена функціональна активність тромбоцитів призводять до появи тромбіну і відкладання фібрину навколо пухлинної тканини, який з одного боку є основним фактором розвитку венозних тромбів, а з другого – пов'язаний з пухлинним ростом і метастазуванням.

Результати сучасних досліджень виявили, що локальне відкладання фібрину створює матрицю для пухлинного росту й ангиогенезу. Пухлинні клітини здатні експресувати на своїй поверхні всі білки, необхідні для регуляції фібринолізу. Постійна фібринолітична активність підвищує інвазію пухлинних клітин.

Комплекс TF–VIIa на пухлинних клітинах стимулює перебудову цитоскелета, що регулюється в основному тканинним фактором. Ця реорганізація призводить до збільшення рухливості й адгезії пухлинних клітин. Також тканинний фактор сприяє збільшенню утворення судинного ендотеліального фактора росту і порушує регуляцію тромбоспондину, що має істотне значення в пухлинному ангиогенезі [17, 38]. Таким чином, система гемостазу втягнена в пухлинну прогресію через різні механізми.

Лабораторні ознаки гіперкоагуляції проявляються у 50–70 % хворих із злоякісними новоутвореннями і у 90 % пацієнтів із поширеними формами раку. Найчастіше спостерігають скорочення або подовження протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, підвищення концентрації фібриногену, продуктів деградації фібриногену [14, 27, 33, 35]. Окремі дослідження виявили збільшення факторів V, VIII, IX та XI згортання крові [22, 39]. У деяких хворих відмічали різного ступеня тромбоцитоз, деякі автори вказують на зниження фібринолітичної активності внаслідок змін рівня фібринолітичних білків [35].

Активация основних ланцюгів системи гемостазу призводить до утворення тромбіну і відкладання фібрину навколо пухлинної тканини [17, 20, 27]. У хворих на рак спостерігають активацію зовнішнього шляху згортання як результат викиду в кров тромбопластинових субстанцій, якими насичена пухлинна тканина. Існуючий моніторинг пацієнтів із злоякісними новоутвореннями з допомогою рутинних коагуляційних тестів не виявляє ризику розвитку порушення гемостазу в післяопераційному періоді й під час проведення спеціального лікування (хімотерапії), і тільки проведення спеціальних тестів на виявлення молекулярних маркерів тромбофілії (D-димер, фактор Віллебранда, антитромбін III, протеїн С, РФМК) та вчас-

но проведені профілактичні заходи можуть попередити підгостре чи хронічне дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.

Метою дослідження стало вивчити особливості системи гемостазу у хворих із злоякісними новоутвореннями жіночих статевих органів, яким проводили операційне лікування.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведено аналіз стану системи гемостазу на доопераційному та ранньому післяопераційному періоді у 60 оперованих хворих з приводу злоякісних пухлинних захворювань ЖСО. Середній вік хворих ( $59,65 \pm 1,02$ ) року. Операційне втручання виконували під загальним знеболюванням, усім пацієнтам проводили комплексну профілактику ВТЕУ, що включала: фармакологічну профілактику – низькомолекулярні гепарини та механічну профілактику – еластична компресія нижніх кінцівок. Активізацію пацієнтів здійснювали на 2 добу після операції.

Аналіз стану системи зсідання крові хворих проводили до операції, та на 1, 5, 8 добу після операції. Для характеристики стану гемостазу визначали: коагулограму, час зсідання плазми крові – активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) і про-

тромбіновий час (ПЧ). Маркери тромбофілії визначали за рівнем фібриногену і Д-димеру (ДД), для характеристики антикоагулянтної ланки визначали активність протеїну С (ПС). Статистичний аналіз проводили в пакеті Statgraph (v.3.0). Критерієм спростування “нульової” гіпотези обрано робастичний критерій Левана--Форсайта.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведено контроль стану гемостазу в оперованих з приводу злоякісних новоутворень ЖСО. У хворих із новоутвореннями ЖСО виявлено лабораторні ознаки гіперкоагуляції відносно референтних норм. Найчастіше спостерігали скорочення АЧТЧ і збільшення концентрації фібриногену, що свідчить про активацію прокоагулянтної ланки системи згортання крові. Активація прокоагулянтної і тромбоцитарної ланки системи гемостазу в пацієнтів із злоякісними новоутвореннями ЖСО супроводжується зниженням антитромбінової активності плазми, зокрема рівня протеїну С. У хворих до операції спостерігають гіперкоагуляцію з ознаками хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС). Дані наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Зміни показників гемостазу

Показник	До операції (n=60)	1 доба (n=60)	5 доба (n=60)	8 доба (n=60)
Час рекальцифікації	65,27±4,52	67,94±5,41	65,73±5,02	78,96±3,14
АЧТЧ	31,12±1,30	35,05±1,31*	31,61±3,33	30,78±1,44
ПЧ	25,14±1,32 <sup>Δ</sup>	26,08±0,54 <sup>Δ</sup>	25,04±1,22 <sup>Δ</sup>	26,26±1,91 <sup>Δ</sup>
Протромбінове співвідношення	80,60±0,97	78,57±0,82	81,92±0,84	82,38±0,89
МНО	2,42±0,21 <sup>Δ</sup>	2,96±0,34 <sup>Δ</sup>	3,25±1,01 <sup>Δ</sup>	3,98±1,06 <sup>Δ</sup>
ФГ	4,24±0,62	3,26±0,51	5,84±0,72 <sup>Δ</sup>	4,66±0,63 <sup>Δ</sup>
ПЧ	14,73±0,81	14,64±0,42	13,43±0,71	14,02±0,91
Д-димер	434,52±62,35	517,33±58,4*	512,60±49,75*	491,18±40,18
АТ III	77,92±3,83	75,64±4,32	78,67±7,13	69,42±4,01

Примітки: 1) <sup>Δ</sup> – достовірні ( $p < 0,05$ ) зміни відносно референтних норм;  
2) \* – достовірні ( $p < 0,05$ ) зміни відносно доопераційних показників.

Встановлено, що до операції час зсідання в тесті ПЧ подовжений у 35 хворих, що становить 58 %, а АЧТЧ скорочено у 19 хворих – 32 %, що свідчить про дисбаланс між ланками системи гемостазу, які посилюються при операції. Підвищення рівня Д-димеру вказує на утворення фібрину в плазмі крові та його лізис незалежно від локалізації тромбу, його об'єму та причини утворення. У 14 (24 %) пацієнтів показник Д-димеру в плазмі крові перевищував норму до операції, що свідчить про активацію системи зсідання крові та загрозу розвитку тромботичних ускладнень. Під час операції в кровотік вивільняється тканинний фактор, що запускає процес активації факторів згортання крові, що є додатковим чинником розвитку тромбозу і тромбоемболічних ускладнень. Підвищення Д-димеру спостерігали у 35 (58 %) хворих після операції на 1–5 добу, на 8 добу підвищений рівень Д-димеру відмічали у 25 (42 %) хворих.

**ВИСНОВКИ** Включення визначення Д-димеру до загальноприйнятих доопераційних обстежень дозволяє з більшою ймовірністю виявити групи ризику із тромботичними ускладненнями. Проведені нами дослідження стану системи гемостазу в пацієнтів із пухлинними захворюваннями ЖСО дозволяють виявити

загрозу розвитку післяопераційних тромботичних ускладнень. Представлені дані свідчать про необхідність постійного лабораторного контролю стану системи гемостазу з метою попередження тромбозів та контролю ефективності лікування в післяопераційному періоді.

**Перспективи подальших досліджень** Удосконалити принципи профілактики у хворих на рак жіночих статевих органів дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові в післяопераційному періоді та у процесі спеціального лікування (хіміотерапії).

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 12 “Рак в Україні, 2009–2010” / за ред. І. Б. Щепоткіна. – К., 2011. – 105 с.
2. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 13 “Рак в Україні, 2010–2011” / за ред. І. Б. Щепоткіна. – К., 2012. – 104 с.
3. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 14 “Рак в Україні, 2011–2012” / за ред. І. Б. Щепоткіна. – К., 2013. – 102 с.
4. Lyman G. H. The incidence of venous thromboembolism in cancer patients: a real-world analysis / G. H. Lyman // Clin Adv Hematol Oncol. – 2012. – № 10(1)/ – 40 p.

5. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2001. – 134 с.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий / В. С. Савльев, Е. И. Чазов, Е. И. Гусев [и др.] // Флеология. – 2010. – Т. 4, в. 2. – С. 3–37.
7. Geerts W., Pineo G., Heit H. [et al.] Prevention of venous thromboembolism // *Chest*. – 2008. – № 133. – P. 381–453.
8. Arcelus J.I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients // International Surgical Thrombosis Meeting “Optimizing VTE Management in surgical patients” (abstract). – Greece, 2007.
9. Prevention of venous thromboembolism The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / W. H. Geerts, G. F. Pineo, J. A. Heit [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 126 (Suppl). – P. 338–400.
10. Levine M. N. Thrombosis and cancer / M. N. Levine, A. Y. Lee, A. K. Kakkar // American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting. – 2005. – May 13–17. – P. 748–577.
11. Thrombophilic state in breast cancer / M. Schmitt, W. Kuhn, N. Hardee, H. Grief // Seminars in double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract) // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – P. 15a.
12. Баркаган З. С. Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных / З. С. Баркаган // Тер. архив. – 1997. – № 7. – С. 65–67.
13. Li R, Zhou YS, Jia Y, Li ZG. [Analysis of risk factors in development of thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2012 Oct 18;44(5):788–91. Chinese.
14. S Noble, J Pasi. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010 April 13; 102(Suppl 1): S2–S9. Published online 2010 April 13. doi: 10.1038/sj.bjc.6605599
15. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Lyman GH, Le Gal G, Lee AY; Venous thromboembolism in cancer clinical trials: recommendation for standardized reporting and analysis. subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2012 Dec;10(12):2599–601
16. Бокарев И. Н. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 208 с.
17. Баркаган З. С. Очерки анти тромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. – М. : Ньюдиамед, 2000. – 148 с.
18. Зубаиров Д. М. Биохимия свертывания крови / Д. М. Зубаиров. – М., 1978.
19. Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2004 Jun. – 50 (3). – P. 187–196.
20. Charles T. Esmon. Basic Mechanisms and Pathogenesis of Venous Thrombosis. *Blood Rev*. Author manuscript; available in PMC 2010 March 1. Published in final edited form as: *Blood Rev*. 2009 September; 23(5): 225–229. doi: 10.1016/j.blre.2009.07.002
21. Eilertsen K.E., Osterud B. Tissue factor: pathophysiology and cellular biology // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2004. – V.15 (7). – P. 521–538.
22. Raj S. Kasthuri, Mark B. Taubman, Nigel Mackman. Role of Tissue Factor in Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 October 10; 27(29): 4834–4838.
23. Michael B. Streiff, Paula L. et al. *J Natl Compr Canc Netw*. Venous Thromboembolic Disease: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Published in final edited form as: *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 July 1; 9(7): 714–777.
24. Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов; под ред. Н. Н. Петрищевой. – СПб., 2003. – С. 4–38.
25. Шиффман Ф. Д. Патофизиология крови / Ф. Д. Шиффман; пер. с англ. – М. : СПб. Издательство БИНОМ – Лаборатория знаний, 2009. – 320 с.
26. Alok A. Khorana, Michael B. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Cancer: A Consensus Statement of Major Guidelines Panels and Call to Action. *J Clin Oncol*. 2009 October 10; 27(29): 4919–4926.
27. Freesia Horsted, Joe West, Matthew J. Grainge. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *PLoS Med*. 2012 July; 9(7): e1001275.
28. Alfonso J. Tafur, Henna Kalsi, et al. Mayo Clin Proc The Association of Active Cancer With Venous Thromboembolism Location: A Population-Based Study. 2011 January; 86(1): 25–30.
29. Rao L.V.M., Nor fang O., Hoang A.D., Pendurthi U.R. Mechanism of antithrombin III inhibition of factor Vila/tissue factor activity on cell surfaces. Comparison with tissue factor pathway inhibitor/ factor Xa- induced inhibition of factor Vila/tissue factor activity // *Blood*. – 1995. – V. 85. – P. 121–129.
30. Roberts HR, Monroe DM, Oliver J.A. et al. Newer concepts of blood coagulation // *Haemophilia*. – 1998. – V. 4. – P. 331–334.
31. Falanga A., Vignoli A. Venous thromboembolism in oncology // *Eksp. Oncol*. – 2004. – V. 26 (1). – P. 11–14.
32. Кузник Б. И. Физиология и патология системы крови / Б. И. Кузник. – Чита, 2004. – 230 с.
33. Colman R.W. Biologic activities of the contact factors in vivo // *Thromb-Haemost*. – 1999. – V. 82. – P. 1568–1577.
34. Deyan Luo, Frank M. Szaba, Lawrence W. et al. Factor XI-Deficient Mice Display Reduced Inflammation, Coagulopathy, and Bacterial Growth during Listeriosis *Infect Immun*. 2012 January; 80(1): 91–99. doi: 10.1128/IAI.05568-11.
35. Воробьев П. А. Актуальный гемостаз / П. А. Воробьев. – М. : Ньюдиамед, 2004. – 140 с.
36. Вавилова Т. В. Гемостазиология в клинической практике. пособие для врачей / Т. В. Вавилова. – СПб.: Издательство СПбМУ им. акад. И. П. Павлова, 2005. – 92 с.
37. Баркаган З. С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М., 1999. – 196 с.
38. Баркаган З. С. Очерки анти тромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. – М. : Ньюдиамед, 2000. – 148 с.
39. William A. Semchuk, Catherine Sperlich. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Can Pharm J (Ott)* 2012 January; 145(1): 24–29.e1. doi: 10.3821/1913-701X-145.1.24
40. Charles W. Francis Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Cancer *J Clin Oncol*. 2009 October 10; 27(29): 4874–4880.

Отримано 25.03.14