

Г. І. Мазуренко, Ю. А. Мандрик, С. І. Бойчук, К. С. Кушнір

## ВИХІДНИЙ СТАН ТА РЕЗЕРВНІ МОЖЛИВОСТІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 618.14-006.36-005.6-07-089-084

Г. И. Мазуренко, Ю. А. Мандрик, С. И. Бойчук, К. С. Кушнир

### ИСХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ И РЕЗЕРВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

**Актуальность.** Нарушения в системе гемостаза обнаружены многими исследователями у больных миомой матки, что нередко является причиной тромбобогеморрагических осложнений на периоперационном этапе лечения.

**Цель.** Провести анализ современного состояния проблемы гемостаза у пациенток, больных миомой матки, на основе обзора существующих адаптационных механизмов.

**Материалы и методы.** Было осуществлено комплексное динамическое исследование состояния системы гемостаза при хирургическом лечении 92 гинекологических больных (исследуемая группа) и 30 женщин, проходивших профилактический осмотр (контрольная группа). Систему свертывания крови исследовали с помощью инструментального диагностического метода — низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии.

**Результаты.** При изучении состояния системы гемостаза у больных миомой матки до начала лечения установлены определенные различия по сравнению с показателями группы контроля, а именно: гиперагрегация в виде роста интенсивности контактной фазы коагуляции на 76 % ( $p < 0,05$ ), гиперкоагуляция в виде роста интенсивности коагуляционного драйва на 71 % ( $p < 0,05$ ) и активация фибринолиза — рост индекса ретракции и лизиса сгустка на 65 % ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Нарушения в системе гемостаза у больных миомой матки нередко приводят к тромбобогеморрагическим осложнениям на периоперационном этапе лечения, что обуславливает необходимость рационального выбора анестезиологического обеспечения, профилактики и интенсивной терапии нарушений системы гемостаза на периоперационном этапе лечения.

**Ключевые слова:** миома матки, нарушения системы гемостаза, периоперационный период.

UDC 618.14-006.36-005.6-07-089-084

G. I. Mazurenko, Yu. A. Mandrik, S. I. Boichuk, K. S. Kushnir

### THE INITIAL STATE AND RESERVE CAPABILITIES OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

**Background.** Hemostatic disorders have been found by many researchers in patients with uterine myoma because, which is often the cause of thrombohemorrhagic complications in the perioperative stage of treatment.

**Aim.** To analyze the current state of the problem of hemostasis in patients with uterine myoma patients based on a review of existing adaptation mechanisms.

**Materials and methods.** There was carried out a complex dynamic investigation of the hemostatic system during the surgical treatment of 92 gynecological patients — a study group and 30 women who had routine inspection — the control group. Blood clotting system was investigated by instrumental diagnostic method — low-frequency piezoelectric thromboelastography.

**Results.** Hemostatic system in patients with uterine myoma before treatment has certain differences compared with the control group: hyperaggregation as increasing intensity of the contact phase of coagulation at 76 % ( $p < 0.05$ ), hypercoagulation in the form of increased intensity of coagulation drive at 71 % ( $p < 0.05$ ) and the activation of fibrinolysis — the growth of the index of retraction and clot lysis by 65 % ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Hemostatic disorders in patients with uterine fibroids often lead to complications in the perioperative thrombohemorrhagic stage of treatment, hence the need for a rational choice of anesthetic management, prevention and intensive therapy of hemostatic disorders in the perioperative stage of treatment.

**Key words:** uterine cancer, disorders of hemostasis, the perioperative period.

Порушення в системі гемостазу, виявлені багатьма дослідниками у хворих на міому матки, нерідко є причиною тромбогеморагічних ускладнень на періопераційному етапі лікування (Н. И. Тихомирова, 2006; Е. Н. Клигуненко, 2008). Міома має здатність до малігнізації та призводить до анемії або тромбозів (А. П. Мельников, В. А. Петрухин, 2008). Порушення менструального циклу відбувається на тлі гормонального дисбалансу, що, у свою чергу, змінює фібринолітичну активність, призводить до анемізації хворих [1]. У цих випадках неминуха клінічна реалізація у вигляді кровотеч, які мають, безумовно, коагулопатичний характер і потребують відповідної специфічної інтенсивної терапії [2]. Активація фібринолізу може мати як системний, так і місцевий характер. Підвищена крововтрата у хворих з міомою матки, яка набуває характеру хронічної, досить швидко призводить до порушень у системі гемостазу (J. Zhao, X. J. Tan, 2009).

Необхідно зазначити, що переважна кількість досліджень спрямована на вивчення та корекцію гіперагрегаційного та гіперкоагуляційного станів у хворих на міому матки на періопераційному етапі лікування, що здійснюється шляхом використання антикоагулянтної терапії [3]. Застосування таких заходів призводить до виникнення іншої клінічної проблеми — поступового збільшення частоти геморагічних ускладнень у цих пацієток (Т. Н. Brummer, J. Jalkanen, 2011). Використання односпрямованого підходу не є достатнім внаслідок одночасної активації системи фібринолізу [4].

У результаті виникає дисбаланс одночасної активації двох протилежно спрямованих систем гемостазу, що потребує пошуку комплексної схеми корекції гемостазу та фібринолізу у пацієток з міомою матки (А. В. Чупрова, 2008). Імовірним поясненням відсутності однозначного клінічного підходу до профілактики та лікування гемокоагуляційних порушень є недосконалість клініко-лабораторної оцінки резервних можливостей системи гемостазу у пацієток ще на етапі передопераційного обстеження [5].

Проблемі визначення активності коагуляційної ланки гемостазу в передопераційному періоді присвячено багато наукових досліджень [6]. Натомість інформаційному значенню передопераційного дослідження системи фібринолізу приділено недостатньо уваги [7].

У роботі проведено аналіз сучасного стану проблеми гемостазу у пацієток, хворих на міому матки, на основі огляду існуючих адаптаційних механізмів. Проведено детальну оцінку всіх механізмів адаптації, пов'язаних із впливом міоми матки на судинно-тромбоцитарну, коагуляційну та фібринолітичну ланки гемостазу. Зроблено висновки про відсутність даних щодо дослідження компенсаторних можливостей системи гемостазу перед операцією.

### Матеріали і методи дослідження

Для розв'язання поставлених завдань було здійснено комплексне динамічне дослідження стану системи гемостазу при хірургічному лікуванні 92 гінекологічних хворих (досліджувана група) та 30 жінок, які проходили профілактичний огляд (контрольна група). Усі дослідження проводили на базі КУ «Одеська обласна клінічна лікарня» протягом 2012–2014 рр.

Систему згортання крові вивчали за допомогою інструментального діагностичного методу — низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ).

Дослідження проводили до операції, щоб оцінити вихідний стан системи гемостазу, після проведення проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки, щоб оцінити резервні можливості системи гемостазу у цих хворих.

Дослідження відповідає законодавству України з питань медичної етики, його проведення схвалено на засіданні Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 25 Б від 21.09.2012 р.).

Середній вік пацієток досліджуваної групи становив  $(48,31 \pm 5,65)$  року. У групі контролю —  $(47,42 \pm 8,56)$  року.

Екстрагенітальна патологія у пацієток досліджуваної групи різноманітна. Переважала серцево-судинна патологія, серед якої визначалася, насамперед, гіпертонічна хвороба — 53 (57,61 %) жінки, ішемічна хвороба серця — 41 (44,56 %) жінка та серцева недостатність — 28 (30,43 %) жінок. Значно рідше діагностували гастрит — 5 (5,43 %) хворих, жовчнокам'яну хворобу — 3 (3,26 %) жінки, хронічний бронхіт — 3 (3,26 %) жінки, хронічний панкреатит — 2 (2,17 %) жінки, виразкову хворобу — 1 (1,08 %) жінка. Також були пацієтки з ожирінням — 3 (3,26 %) жінки, цукровим діабетом — 6 (6,52 %) жінок.

При вивченні вихідного агрегатного стану крові у хворих на міому матки виявлені зміни гемостатичних показників, що вірогідно відрізнялися від параметрів у групі контролю (табл. 1). Особливої уваги заслуговує факт зміни активності тромбоцитів: латентний період, що характеризує чутливість тромбоцитів до агрегуючого агента, статистично вірогідно укорочений порівняно з групою контролю.

Таблиця 1

Стан системи гемостазу у хворих на міому матки до операції,  $M \pm m$

Показник	Група контролю, n=30	Досліджувана група, n=92
A0, відн. од.	$222,25 \pm 15,33$	$310,11 \pm 13,12^*$
R (t1), хв	$2,36 \pm 0,34$	$1,09 \pm 0,30^*$
ІКК, відн. од.	$84,30 \pm 10,91$	$149,72 \pm 9,86^*$
КТА, відн. од.	$15,22 \pm 3,46$	$28,56 \pm 3,40^*$
ЧЗК (t3), хв	$8,42 \pm 1,68$	$4,15 \pm 1,01^*$
ІКД, відн. од.	$21,15 \pm 3,70$	$36,45 \pm 3,26^*$
ІПЗ, відн. од.	$14,45 \pm 1,40$	$27,25 \pm 1,29^*$
МА, відн. од.	$525,45 \pm 70,50$	$756,91 \pm 56,49^*$
T, хв	$48,50 \pm 4,25$	$24,25 \pm 3,90^*$
ІРЛЗ, %	$16,45 \pm 1,40$	$26,84 \pm 2,14^*$

Примітка. Розбіжності вірогідні порівняно з групою контролю. У табл. 1–3: \* —  $p < 0,05$ .

Крім того, збільшення показників ступеня початкового агрегатного стану крові в момент часу  $t_0$  (A0) на 39,98 %, інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) на 76,48 % і швидкості агрегації порівняно з показниками у групі контролю (відповідно  $(1,35 \pm 0,15)$  і  $(1,9 \pm 0,2)$  відн. од. екст. хв;  $p < 0,05$ ), а також зменшення часу контактної фази коагуляції R ( $t_1$ ) на 55,52 % свідчили про активацію тромбоцитарного компонента гемостазу.

Поряд із посиленням агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на міому матки спостерігалась активація прокоагулянтної ланки гемостазу. Графічно ці зміни показників гемостазу у хворих на міому матки представлено на рис. 1.

За даними НПТЕГ (табл. 2) виявлено статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) відхилення від норми показників A0, R ( $t_1$ ) та ІКК, які характеризують агрегаційну здатність тромбоцитів. Так, зареєстровано амплітуду показника ІКК ( $149,72 \pm 9,86$ ) відн. од. у досліджуваній групі, порівняно з групою контролю ( $84,30 \pm 10,91$ ) відн. од., початковий показник агрегатного стану крові у час  $t_0$  (A0) — ( $310,11 \pm 13,12$ ) відн. од., порівняно з групою контролю ( $222,25 \pm 15,33$ ) відн. од., час контактної фази коагуляції R ( $t_1$ ), що становив ( $1,09 \pm 0,30$ ) хв, порівняно з групою контролю ( $2,36 \pm 0,34$ ) хв, — все це вказує на вірогідне посилення спонтанної агрегації тромбоцитів. Також відзначене збільшення амплітудних й укорочення часових констант гемокоагуляції. При порівнянні результатів з групою контролю отримані такі дані: посилення показника константи тромбінової активності (КТА) на 85,28 %, зменшення

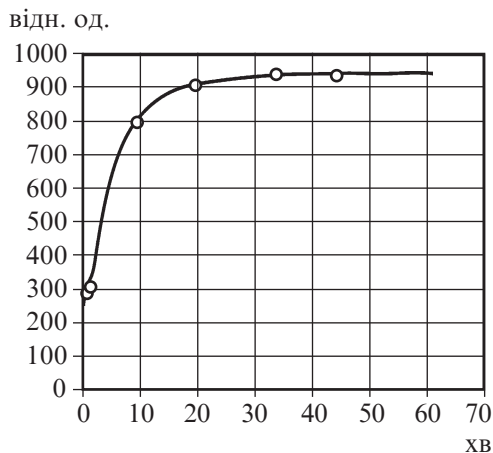


Рис. 1. Інтегральна гемовіскозиграма у хворих на міому матки за 24 год до оперативного втручання

Таблиця 2

**Результати низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії при проведенні шемічної проби у групі контролю,  $M \pm m$**

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

часу згортання крові (ЧЗК (t3)) на 48,93 %, прискорення інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 71,22 %, збільшення максимальної щільності згустка (МА) на 43,35 %.

Про наявність гіперкоагуляції свідчить характер гемовіскозиграми за рахунок підвищення активності як судинно-тромбоцитарної, так і прокоагулянтної ланок гемостазу, а також відхилення від норми показника, що характеризує фібринолітичну активність, — інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ); відбувалося його збільшення на 65,53 % щодо показника групи контролю.

Із отриманих даних зрозуміло, що у хворих на міому матки на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відзначається невиразна структурна (збільшення амплітуди показника МА НПТЕГ) і хронометрична (скорочення ІКК, ІКД, КТА, R(t1) та ЧЗК НПТЕГ) гіперкоагуляція з підвищеною генерацією тромбіну (збільшення показника тромбінової активності А0, ІКК НПТЕГ) й активацією фібринолітичної активності крові (ІРЛЗ). Результати досліджень представляють групу хворих на міому матки як модель, при якій наявні виражені розлади агрегатного стану крові, де гіперкоагуляція домінує над антикоагулянтним потенціалом. Навіть при нормальному функціонуванні протизгортальної системи, неадекватно посилена активація однієї або обох ланок згортання здатна призвести до генералізованого тромбоутворення. Таким чином, необхідно враховувати гіперкоагуляцію на тлі активації фібринолізу у даного контингенту хворих і розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, який бере участь у забезпеченні механізмів гіперкоагуляції.

Для оцінки резервних можливостей системи гемостазу використовували пробу з двократною гіпоксією верхньої кінцівки. Метою проведення «ішемічної» проби є оцінка реакції системи гемостазу на короткотривале створення у певній ділянці судинного русла Вірховської тріади тромбоутворення.

Основним ферментом системи гемостазу, що визначає спрямованість змін гемостатичного потенціалу, є тромбін і, відповідно, реакція антикоагулянтної та фібринолітичної систем на динаміку його інтенсивності. За таких умов вважали, що повторна гіпоксія призведе до значних змін тромбоцитарно-судинного та коагуляційного компонентів гемостазу, а часовий інтервал буде достатнім для «увімкнення» неферментативного компонента фібринолізу. Крім того, досить тривалий вплив продуктів коагуляції на хеморецептори судинного русла повинен викликати більш виражену реакцію антикоагулянтної ланки гемостазу.

У відповідь на вплив тест-подразника реакція агрегаційної активності тромбоцитів характеризується статистично вірогідним збільшенням часу початку агрегації, зниженням агрегаційної активності тромбоцитів на 2-й і 10-й хвилинах агрегації, зниженням максимальної амплітуди агрегатограми, посиленням процесу дезагрегації тромбоцитарних агрегатів (див. табл. 2).

Даний тип реакції спостерігали у групі контролю після 5-хвилинної локальної гіпоксії верхньої кінцівки. Подібна реакція агрегаційної активності тромбоцитів у відповідь на вплив локальної гіпоксії свідчить про посилення простагландингенеруючої активності судинного ендотелію. Не виключено, що на агрегаційну активність тромбоцитів впливають продукти коагуляції та фібринолізу, які з'являються у кровотоку після проведення дворазової локальної гіпоксії.

При проведенні «ішемічної» проби у групі контролю виявлено два типи реакції системи гемостазу: 1-й тип — субкомпенсований, що супроводжується збільшенням КТА; 2-й тип — компенсований, що супроводжується зменшенням КТА.

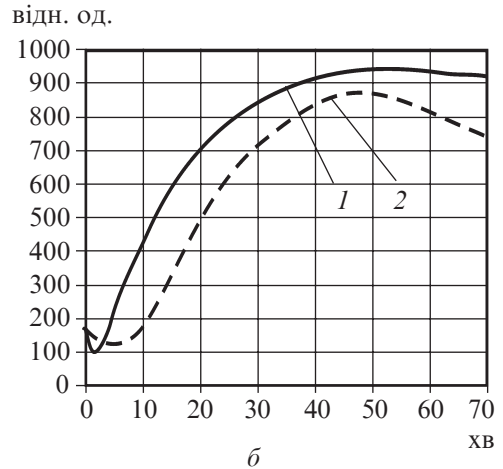
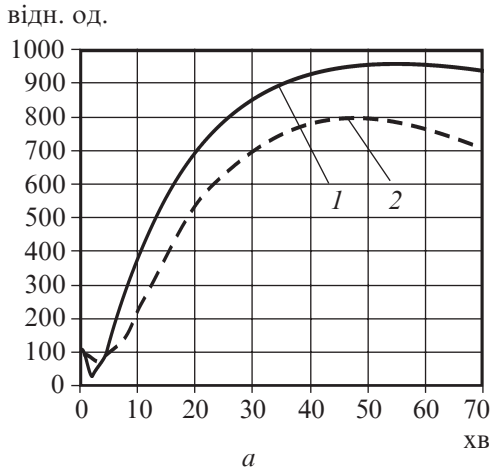


Рис. 2. Субкомпенсований (а) та компенсований (б) тип реакції системи гемостазу: 1 — НПТЕГ у групі контролю до проведення «ішемічної» проби; 2 — НПТЕГ у групі контролю після проведення «ішемічної» проби

У табл. 2 подано показники НПТЕГ, зареєстровані до і після проведення «ішемічної» проби у групі контролю з компенсованим (n1=14) і субкомпенсованим (n2=16) типом реакції системи гемостазу.

На рис. 2 зображено характерні НПТЕГ у обстежуваних з субкомпенсованим (а) і компенсованим (б) типами реакції системи гемостазу.

Згідно з отриманими результатами (див. табл. 2), застосування «ішемічної» проби істотно змінює інформативність методу ( $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ ), що, найголовніше, дозволяє оцінити реакцію антикоагулянтної системи на моделювання претромбозу. Крім того, динаміка показників часу формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка Т1 та ІКК допомагає оцінювати сумарну тромбогенну активність судинної стінки, що відіграє ключову роль під час вибору дезагрегантів.

На підставі цих даних можемо зробити висновок, що комплексна оцінка показників показує, що реакція прокоагуляційної ланки гемостазу в обстежуваній групі у відповідь на вплив тест-подразника функціональної проби характеризувалася зрушенням гемокоагуляційного потенціалу в бік гіпокоагуляції. Остання зумовлюється зниженням функціональної активності I фази згортання крові на тлі посилення тромбінової активності (табл. 3).

На рис. 3 представлені НПТЕГ, зареєстровані у хворій з міомою матки, до і після проведення ішемічної проби (декомпенсований тип реакції).

Таким чином, аналіз стану системи гемостазу у хворих на міому матки характеризувався як декомпенсований, а саме досить вираженими змінами гемокоагуляційного потенціалу в бік гіперкоагуляції у всіх його складових компонентах:

а) тромбогенність судинної стінки підтримувалася на мінімальному рівні, про що свідчила відсутність реакції на «ішемічну» пробу показників t1, ІКК при початково високих фонових показниках;

б) початково високий рівень коагуляційної ланки (<T2, >КТА, >ІКД) за відсутності статистично значущих змін у відповідь на пробу — свідчення тривалості процесів — помірної гіперкоагуляції та компенсаторного напруження — антикоагулянтної активності. Підтвердженням цьому слугувала структурна гіперкоагуляція в

**Показники низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії до та після «ішемічної» проби у 92 хворих на міому матки, M±m**

Показник	Стан системи гемостазу	
	до проведення проби	після проведення проби
A0, відн. од.	445,14±25,44	667,25±26,17*
T1, хв	2,11±0,26	1,97±0,23*
ІКК, відн. од.	150,15±2,32	207,57±2,47*
КТА, відн. од.	37,19±0,55	43,21±0,49*
T3, хв	4,38±0,39	3,16±0,27*
ІКД, відн. од.	45,42±1,10	67,98±0,96*
ІПЗ, відн. од.	27,25±0,65	32,39±0,57*
МА, відн. од.	841,41±56,87	927,39±48,71*
ІРЛЗ, %	17,98±0,64	22,67±0,64*

відн. од.

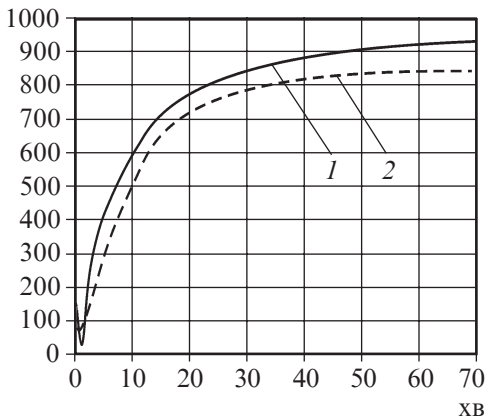


Рис. 3. Низькочастотна п'єзоелестограма у хворої з міомою матки до (1) і після (2) проведення «ішемічної» проби (декомпенсований тип реакції)

початковому стані (>ІПЗ) та її різке посилення ( $p<0,01$ ) після «ішемічної» проби, МА фонове ( $p<0,05$ ) зі значним збільшенням ( $p<0,01$ ) після «ішемічної» проби;

в) зазначені зміни відбувалися на тлі посилення ІПЗ і ІРЛЗ ( $p<0,01$ ).

Таким чином, резюмуючи вищесказане, визначили алгоритм аналізу гемокоагуляційного потенціалу до і після проведення «ішемічної» проби:

1. Оцінка агрегаційної активності крові (A1; t1; ІКК).

2. Оцінка коагуляційної ланки й антикоагулянтної активності (t2; КТА; T3; ІКД; ІПЗ; МА).

3. Оцінка ретрактивних та літичних властивостей крові (ІРЛЗ).

### Висновки

1. Порушення в системі гемостазу у хворих на міому матки нерідко призводить до тромбогеморагічних ускладнень на періопераційному етапі лікування, тому визначення стану системи гемостазу у хворих на міому матки є актуальною проблемою та потребує ретельного вивчення, що зумовлює необхідність раціонального вибору анестезіологічного забезпечення, профілактики та інтенсивної терапії порушень системи гемостазу на періопераційному етапі лікування.

2. При вивченні стану системи гемостазу у хворих на міому матки до початку лікування встановлено певні відмінності порівняно з показниками групи контролю, а саме: гіперагрегація у вигляді зростання інтенсивності контактної фази коагуляції на 76 % ( $p<0,05$ ), гіперкоагуляція у вигляді зростання інтенсивності коагуляцій-

ного драйву на 71 % ( $p < 0,05$ ) й активація фібринолізу, зростання інтенсивності ре-тракції та лізису згустка на 65 % ( $p < 0,05$ ).

3. Застосування проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки дозволяє оцінити резервні можливості системи гемостазу із визначенням компенсованого та субкомпенсованого типів реакцій у групі контролю та декомпенсованого типу реакції у групах порівняння до оперативного втручання, що свідчило про зниження резервних можливостей системи гемостазу у цих хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Тарабрин О. А. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных / О. А. Тарабрин, А. И. Мазуренко // *Достижения биологии та медицины*. – 2012. – № 1. – С. 23–29.
2. *Диагностика, профилактика и комплексная коррекция фибринолитического компонента системы гемостаза у больных с миомой матки* / О. А. Тарабрин, С. Р. Галич, Д. Г. Гавриченко [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. – 2012. – № 7/8 (46/47). – С. 63–66.
3. Савицкий Г. А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий, СПб. – 2000.
4. Brosens I. Uterine leiomyomata pathogenesis and management / I. Brosens. – London ; N. Y. : Taylor and Francis, 2006. – 326 p.
5. Bueno S. R. Atlas of haemostasis / S. R. Bueno. – 2007. – Vol. II. – P. 126.
6. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women / A. Zimmermann, D. Bernuit, C. Gerlinger [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2012. – N. 12 (6). – P. 45–48.
7. Simmonds R. E. Regulation of coagulation / R. E. Simmonds, D. A. Lane ; ed. by J. Loscalzo, A. L. Schafer // *Journal Thrombosis and Hemorrhage* ; 2nd ed. – Baltimore : Williams and Wilkins, 1998. – P. 46.

#### REFERENCES

1. Tarabrin O.A., Mazurenko A.I. Hemostasis disorders in patients with cancer. *Dosyagnennyya biologii ta medicine* 2012; 1: 23–29.
2. Tarabrin O.A., Galich S.R., Gavrichenko D.G., Mazurenko A.I., Kirpichnikova E.P., Salekh E.N., Lyoshenko I.A. Diagnosis, prevention and correction of complex component of the fibrinolytic system of hemostasis in patients with uterine myoma. *Meditsina неотложных состояний* 2012; 7-8: 63-66.
3. Savitskiy G.A., Savitskiy A.G. *Mioma матки: problemy patogeneza i patogeneticheskoi terapii* [Uterine fibroids: problems of pathogenesis and pathogenetic therapy]. St Petersburg, 2000. 223 p.
4. Brosens I. Uterine leiomyomata pathogenesis and management. Taylor and Francis, London, N. Y. 2006. 326 p.
5. Bueno S.R. *Atlas of haemostasis* 2007; II. 126 p.
6. Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C. et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Women's Health* 2012; 12 (6): 45-48.
7. Simmonds R.E., Lane D.A., Loscalzo J., Schafer A.L. (eds.) Regulation of coagulation. *Journal Thrombosis and Hemorrhage*. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998, p. 46.

Надійшла 13.08.2014