

REFERENCES

1. Cruz-Santamaria D.M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2012; 3 (3): 60-70.
2. Warndorf M.G., Kurtzman J.T., Bartel M.J., Cox M., Mackenzie T., Robinson S., Burchard P.R., Gordon S.R., Gardner T.B. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011; 9 (8): 705-709.
3. Gottschalk A., Rehberg S., Aken H.V. Epidural anaesthesia — more than just a five-star pain hotel. *European critical care and emergency medicine* 2011; 3: 16-24.
4. Koo J.E., Park do H., Oh J., Lee Y.H., Moon S.H., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K., Kim M.H. EUS-guided multitransgastric endoscopic necrosectomy for infected pancreatic necrosis with noncontagious retroperitoneal and peritoneal extension. *Gut and liver* 2010; 4 (1): 140-145.
5. Levi M., Van der Poll T., Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Seminars in immunopathology* 2012; 34 (1): 167-179.

Надійшла 24.02.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. С. Вансович

УДК 616.36-004-06:616.151.5

**В. В. Удут¹, И. И. Тютрин, А. А. Мальцева, В. Ф. Клименкова,
М. А. Соловьев¹, Г. Э. Черногорюк, М. Н. Шписман**

СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

¹ *ФГБНУ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга,
Томск, Российская Федерация,*

*ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет
Минздрава России, Томск, Российская Федерация*

УДК 616.36-004-06:616.151.5

В. В. Удут, И. И. Тютрин, А. А. Мальцева, В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, Г. Э. Черногорюк, М. Н. Шписман

СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Актуальность. Циррозы печени занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира.

Цель. Провести оценку состояния гемостатического потенциала цельной крови у больных с циррозом печени в сравнении со здоровыми добровольцами сибирской популяции.

Материалы и методы. Всего обследовано 18 пациентов, из них мужчины — 11, женщины — 7. Возраст мужчин 32–62 (48,55) года, женщин — 42–65 (51,71) лет. Группа А по Child-Pugh включала 6, группа В — 8, группа С — 4 пациента. Состояние системы гемостаза исследовалось при поступлении в стационар до начала медикаментозной терапии препаратами, влияющими на свертывающую систему крови. В качестве групп контроля были взяты условно здоровые добровольцы из сибирской популяции, разделенной нами на группы: мужчины в возрасте от 21 до 40 лет (n=42), женщины в менопаузе (n=38).

Результаты. В исследовании показано, что использование точки желирования (t3) в качестве стратификационного признака у больных с циррозом печени позволяет выделить две группы расстройств системы гемостаза — «гипокоагуляционную» и «нормокоагуляционную». При этом, независимо от состояния процесса фибриногенеза, начальные этапы образования поперечно-сшитого фибрина в данных группах идентичны.

Выводы. Таким образом, использование глобального теста низкочастотной пьезотромбоэластографии при оценке гемостатического потенциала цельной крови у больных с циррозом печени позволяет оценить глубину расстройств системы гемостаза на всех этапах образования поперечно-сшитого фибрина: инициации, амплификации, пропагации и латеральной сборки.

Ключевые слова: цирроз печени, система регуляции агрегатного состояния крови, гемокоагуляция, гемостатический потенциал, цельная кровь, глобальные тесты, низкочастотная пьезотромбоэластография.

UDC 616.36-004-06:616.151.5

V. V. Uduť, I. I. Tyutrin, A. A. Maltseva, V. F. Klimenkova, M. A. Soloviov, G. E. Chernogoriuk, M. N. Shpisman

HEMOSTATIC POTENTIAL IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Background. Cirrhosis are epidemiological health problem all over the world with a significant place in the structure of digestive diseases.

Goal. To assess the state of the hemostatic potential of whole blood in patients with liver cirrhosis compared with healthy volunteers of Siberian population.

Materials and methods. Total — 18 patients (men — 11, women — 7), age: men — 32–62 (48.55) years, women — 42–65 (51.71) years. Group A by Child-Pugh was 6 points, Group B — 8, Group C — 4. The state of hemostasis system was studied on admission before the start of drug therapy drugs that affect blood clotting. As control groups there were taken healthy volunteers from the Siberian population, divided into groups: men aged 21–40 years (n=42), women in menopause (n=38).

Results. The study shows that the use of the gelling point (t3) as a sign of stratification in patients with liver cirrhosis allows to distinguish two groups of hemostatic system disorders — “hypocoagulation” and “normal coagulation”. Thus, regardless of the fibrogenesis state, the initial steps of forming cross-linked fibrin are identical in these groups.

Conclusions. The use of low frequency piezothromboelastography global test when assessing the hemostatic potential of whole blood of patients with cirrhosis of the liver to evaluate the depth of disorders of the hemostatic system in all stages of the formation of cross-linked fibrin: initiation, amplification and assembly.

Key words: liver cirrhosis, the system of regulation of blood aggregation, hemocoagulation, hemostatic potential, whole blood, global test, low-frequency pezo-thromboelastography.

Циррозы печени занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира. В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет. Это связано с ростом потребления алкоголя и повсеместным распространением гепатотропных вирусов как основных этиологических факторов. У пациентов с циррозом печени наблюдаются выраженные разнонаправленные нарушения в системе гемостаза [1; 2]. В качестве показателя оценки этой системы в основную классификацию циррозов печени — Child-Turcotte-Pugh — включено протромбиновое время (в более поздних модификациях — протромбиновый индекс, или МНО). Данные показатели определяются базисными коагуляционными тестами и, следовательно, не дают информации о состоянии всех звеньев системы гемостаза.

Клинически у больных с циррозом печени существует склонность как к кровотечениям, так и к тромбозам [4; 5]. В литературе существуют прямо противоположные

ные данные о нарушениях в отдельных звеньях системы гемостаза, будь-то тромбоцитарное звено, генерация тромбина или фибринолиз [6–11]. Подобная мозаичность результатов, на наш взгляд, является следствием развивающегося в организме больного с циррозом печени тромбогеморрагического синдрома, который в полной мере не может быть выявлен ни одним существующим на сегодняшний день базисным методом оценки системы гемостаза. Клоттинговые, амидолитические, иммуноферментные, радионуклидные методы исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, тесты для определения физиологических антикоагулянтов, фибринолитической системы и активации свертывания крови дают лишь фрагментарную информацию, которая не позволяет судить о состоянии системы гемостаза как единой системы, функционирующей комплексно и неразрывно внутри своих звеньев. На данный момент общепризнанными являются три глобальных метода оценки системы гемостаза: тест генерации тромбина (ТГТ), тромбоэластография (ТЭГ) и низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ) [12]. Метод НПТЭГ позволяет дать интегративную оценку процесса гемокоагуляции на всех этапах фибриногенеза (инициации/амплификации, пропагации, латеральной сборки), а также ретракции и лизиса поперечно-сшитого фибрина (ПСФ) [3]. Мы можем оценить начальный этап свертывания крови, который другими тестами не анализируется и описывается как “lag time” (ТГТ) или время реакции (ТЭГ). Кроме того, только НПТЭГ-исследование проводится в режиме “point-of-care-test”, что делает его методом выбора среди всех глобальных тестов оценки гемостаза.

В литературе отсутствуют данные о функциональном состоянии системы гемостаза у больных с циррозом печени. Однако известно, что гемостатический потенциал (ГП) представляет собой динамичную систему, которая может изменяться в определенных пределах под влиянием гормонального статуса, циркадианных ритмов, кислотно-основного равновесия и др. Существуют гендерные различия в ГП, связанные с эффектом половых гормонов на определенные звенья системы гемостаза, а также различия ГП в зависимости от этнической принадлежности. Поэтому для оценки изменений в системе гемостаза у больных с циррозом печени необходимо выделить четкие группы сравнения.

Цель данной работы — выявление нарушения системы гемостаза у больных с циррозом печени в сравнении со здоровыми добровольцами сибирской популяции.

Методика исследования

Исследование было проведено на базе факультетских клиник ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, ОГАУЗ Томской областной клинической больницы, ФГБНУ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга с участием пациентов с циррозом печени различной этиологии, разделенных на группы на основании классификации Child-Turcotte-Pugh. Всего 18 пациентов, из них мужчины — 11, женщины — 7. Возраст мужчин 32–62 (48,55) года, женщин — 42–65 (51,71) лет. Группа А по Child-Turcotte-Pugh — 6 пациентов, группа В — 8, группа С — 4. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство. Диагноз цирроза печени был поставлен на основании жалоб пациентов, данных объективного осмотра, лабораторных показателей, подтверждающих наличие таких патофизиологических синдромов, как цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный и гепатопривный, а также с помощью статической гепатосцинтиграфии. Состояние системы гемостаза исследовалось при поступлении в стационар до начала медикаментозной терапии препаратами, влияющими на свертывающую систему крови.

В качестве групп контроля были взяты условно здоровые добровольцы из сибирской популяции, разделенной нами на группы: мужчины в возрасте от 21–40 лет (n=42), женщины в менопаузе (n=38).

Стандартизация этапа пробоподготовки обеспечивалась забором крови из кубитальной вены без наложения жгута (1 мл) в 3-компонентный силиконированный шприц ($V=2,5$ мл) для разовой кюветы из медицинского пластика ($V=0,45$ мл) с немедленным (10–12 с) началом исследования. Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (Россия), регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767. Оценку регистрируемых параметров проводили с использованием компьютерной программы ИКС «ГЕМО-3», включающей информацию о следующем:

— начальном этапе коагуляции (инициация/амплификация, интенсивность контактной коагуляции — ИКК);

— тромбиновой активности (константа тромбиновой активности — КТА, интенсивность коагуляционного драйва — ИКД);

— интенсивности полимеризации сгустка (ИПС);

— времени образования ПСФ (t_5);

— максимальной плотности сгустка (МА);

— коэффициенте суммарной противосвертывающей активности (КСПА);

— интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС);

— «точке желирования» (t_3 — время свертывания крови).

Определение и расчет анализируемых показателей представлен формулами:

$$\begin{aligned} \text{ИКК} &= (A_1 - A_0) / t_1; \text{КТА} = 100 / t_2; \text{ИКД} = (A_3 - A_0) / t_3; \\ \text{ИПС} &= (A_4 - A_3) / t_4 (\text{const}); \text{КСПА} = \text{ИКД} / \text{ИПС}; \text{ИТС} = \text{МА} / t_6; \\ \text{ИРЛС} &= [(A_5 - A_6) \cdot 100] / A_5. \end{aligned}$$

Общий анализ крови проводился на автоматическом анализаторе крови “Sysmex XR-300” (Sysmex Corporation, Япония) с оценкой уровня эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, ретикулоцитов, дифференцированным счетом лейкоцитов по 3 популяциям, подсчетом гематокрита. Длительность кровотока определялась методом Дуке, время свертывания крови — по Сухареву. Рутинные коагуляционные тесты выполняли при помощи автоматизированного анализатора гемостаза “Sysmex CA-50” (Sysmex Corporation, Япония) с оценкой активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ), тромбинового, протромбинового времени (с автоматическим расчетом МНО, %, по Квику). Биохимические тесты выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе “Konelab 20” (ThermoFisher Scientific, США) с оценкой уровня общего и прямого билирубина, белка, альбуминов, трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), альфа-амилазы, мочевины, креатинина. Статическая гепатосцинтиграфия с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -технефит проводилась на приборе ОФЭКТ Philips BrightView (Philips, Нидерланды) с определением накопления радиофармпрепарата в печени, селезенке, костях скелета. Ультразвуковое исследование печени выполнялось на аппарате Toshiba Aplio400 (Toshiba, Япония) с дополнительным доплерометрическим исследованием сосудов печени.

Полученные данные обработаны в среде Microsoft Excel и SPSS 13.0. Была проверена нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Затем проведено статистическое описание групп, включенных в исследование, с использованием непараметрических методов. Оценивались количественные данные, представленные в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль. Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, где p — достигнутый уровень значимости.

Результаты исследования

В результате оценки данных ГП больных с циррозом печени «глобальным» тестом НПТЭГ были выявлены выраженные изменения, по сравнению со здоровыми лицами, на начальном этапе коагуляции и фазе ретракции и лизисе

**Основные показатели низкочастотной пьезотромбоэластографии
здоровых добровольцев (нормокоагуляционный тип),
пациентов с циррозом печени в группах А и В; Me [LQ; UQ]**

Показатель	Нормокоагуляционный тип, n=78	Цирроз А, n=26	Цирроз В, n=14
А0, о. е.	187 [146; 212,5]	100 [100; 100]	100 [100; 100]
А1, о. е.	148 [109; 177]	100 [100; 100]	100 [100; 100]
Т1, мин	0,9 [0,6; 1,3]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
ИКК, о.е.	27,25 [16,15; 36]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
КТА, о. е.	29,4 [25; 38]	20 [19,2; 22,7]	24,4 [22,6; 27,1]
Т3, мин	7,6 [5,9; 9,2]	14,4 [12,8; 19,9]	8,6 [7,43; 9,45]
ИКД, о. е.	37,6 [32,5; 43,5]	28 [25; 32,5]	41 [32,05; 43,25]
А4, о. е.	602,5 [572; 631,5]	667 [598; 686]	525 [501,5; 544,25]
ИПС, о. е.	16,75 [13,65; 19,65]	8,3 [6,8; 9,2]	13,3 [8,48; 15,38]
Т5, мин	34 [27; 38]	38 [33,2; 43,4]	32,3 [31,25; 39,38]
МА, о. е.	502,5 [466,5; 560,5]	540 [526; 587]	518 [470; 523]
ИТС, о. е.	15,6 [14; 18,1]	15 [13; 16,5]	15 [13,45; 16,98]
КСПА, о. е.	2,35 [1,9; 2,8]	3,2 [2,3; 4,13]	3,6 [3; 3,8]
ИРЛС, о. е.	0,9 [0,1; 2,5]	4 [1; 4,2]	3,30 [1,89; 5,1]

сгустка. Как видно из результатов, представленных в табл. 1, у обследуемых больных не регистрируется фаза инициации (А1; т1; ИКК=0), что свидетельствует о внутрисосудистой активации процесса агрегации форменных элементов крови.

При этом результирующие, хронометрические (т5) и структурные (МА, интенсивность тотального свертывания крови — ИТС) характеристики ГП соответствуют таковым у здоровых лиц. Вместе с тем по используемой в качестве реперной величины точке желирования (т3) обследуемые больные могут быть стратифицированы на 2 группы — «гипокоагуляционное» (А) т3=14,4 [12,8; 19,9] и «нормокоагуляционное» состояние ГП (В) т3=8,6 (рис. 1) [7,4; 9].

Анализ ГП у больных в группе А и В (см. табл. 1; рис. 1) показывает, что внутрисосудистая активация агрегационной функции форменных элементов крови сопровождается выраженными расстройствами на всех этапах формирования ПСФ — инициации/амплификации (А=0; т=0; ИКК=0), пропагации (снижение КТА до 20 [19,2; 22,7] в группе А и 24,4 [22,6; 27,1] в группе В против 29,4 [25; 38] у здоровых лиц, а также увеличение т3 до 14,4 [12,8; 19,9] и 8,6 [7,43; 9,45] в группах А и В соответственно против нормальных значений 7,6 [5,9; 9,2]. Характеризующий интегративное влияние про- и антикоагуляционных систем на скорость образования сгустка показатель ИКД, несмотря на то, что снижен до 28 [25; 32,5] (А) и 41 [32,05; 43,25] (В) против 37,6 [32,5; 43,5] у здоровых добровольцев, тем не менее, остается в пределах нижней границы нормы. В обеих группах пациентов с циррозом печени наблюдается замедление процесса латеральной сборки фибрина ИПС=8,3 [6,8; 9,2] и 13,3 [8,48; 15,38] против нормальных значений 16,75 [13,65; 19,65] и соответственно активации процесса стабилизации, в итоге обеспечивающего хронометрическую «нормокоагуляцию» т5=38 [33,2; 43,4] в группе А и 32,3 [31,25; 39,38] в группе В (см. табл. 1).

Заклучение

Таким образом, использование глобального теста низкочастотной пьезотромбоэластографии при оценке гемостатического потенциала цельной крови у больных с циррозом печени позволяет оценить глубину расстройств системы гемостаза на всех этапах образования поперечно-сшитого фибрина: инициации, амплификации, пропации и латеральной сборки. Использование точки желирования (I3) в качестве стратификационного признака у больных с циррозом печени позволяет выделить две группы расстройств системы гемостаза — «гипокоагуляционную» и «нормокоагуляционную». При этом, независимо от состояния процесса фибриногенеза, начальные этапы образования поперечно-сшитого фибрина в данных группах идентичны и ведут к одинаково нормальной максимальной плотности сгустка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schaden E. Coagulation pattern in critical liver dysfunction / E. Schaden, F. H. Saner, K. Goerlinger // *Curr Opin Crit Care*. – 2013. – N 19. – P. 142–148.
2. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion / A. Tripodi, M. Primignani, V. Chantarangkul [et al.] // *Liver Int*. – 2013. – N 33. – P. 362–367.
3. Клименкова В. Ф. Опыт диагностики и мониторинга критических нарушений гемостаза / В. Ф. Клименкова, М. А. Соловьев, В. А. Иванова // *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. – 2014. – N 2 (4). – P. 53–60.
4. Ferro D. Hyperfibrinolysis in liver disease / D. Ferro, A. Celestini, F. Violi // *Clin Liver Dis*. – 2009. – N 13. – P. 21–31.
5. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests / D. C. Rijken, E. L. Kock, A. H. Guimaraes [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2012. – N 10. – P. 2116–2122.
6. Brummel-Ziedins K. E. Global assays of hemostasis / K. E. Brummel-Ziedins, A. S. Wolberg // *Curr Opin Hematol*. – 2014. – N 21. – P. 395–403.
7. Van Geffen M. Global haemostasis assays, from bench to bedside / M. van Geffen, W. L. van Heerde // *Thromb Res*. – 2012. – N 129. – P. 681–687.

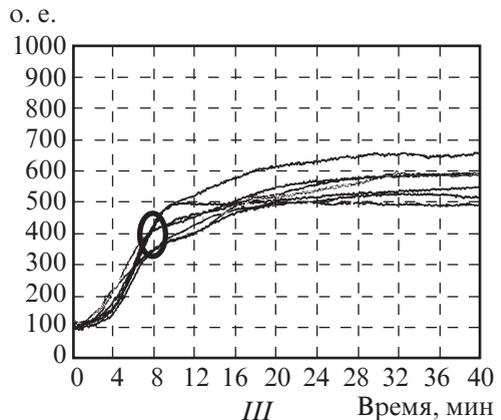
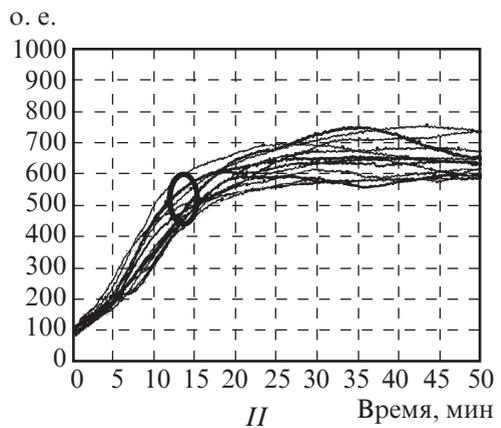
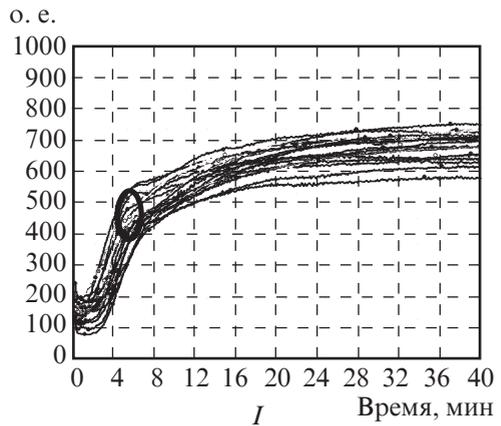


Рис. 1. Референтные значения низкочастотной пьезотромбоэластографии обследуемых: I — здоровые добровольцы; II — цирроз печени группа А; III — цирроз печени группа В

8. *Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы* / В. В. Удут, И. И. Тютрин, М. А. Соловьев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 159 (2). – С. 162–165.

9. *Haemostatic variables during normal menstrual cycle* / H. Marieke Knol, Ramses F. J. Kemperman, Hanneke C. Kluin-Nelemans [et al.] // *Thrombosis Haemostasis*. – 2012. – N 107 (1). – P. 22–29.

10. *Альфонсов В. В.* Влияние различных сдвигов рН на свертывание крови, фибринолиз и агрегацию тромбоцитов в опытах in vitro / В. В. Альфонсов, Е. В. Альфонсова, Л. А. Забродина // *Ученые записки ЗабГУ. Серия: Естественные науки*. – 2010. – № 1. – С. 5–12.

11. *Gender-based differences in hemostatic responses* / O. Iqbal, N. Sadeghi, F. Bakhos [et al.] // *Personalized Medicine*. – 2012. – N 9 (2). – P. 191–199.

12. *Тютрин И. И.* Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств : метод. руководство для врачей / И. И. Тютрин, В. В. Удут, М. Н. Шписман. – Томск, 2013. – 68 с.

REFERENCES

1. Schaden E., Saner F.H., Goerlinger K. Coagulation pattern in critical liver dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 142-148.

2. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., Lemma L., Jovani M., Rebulli P., Mannucci P.M. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013; 33: 362-367.

3. Klimenkova V.F., Solovyev M.A., Ivanova V.A. Experience of diagnosis and monitoring of urgent disturbances of hemostasis. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care* 2014; 2 (4): 53-60.

4. Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 21-31.

5. Rijken D.C., Kock E.L., Guimaraes A.H., Talens S., Murad S.D., Janssen H.L., Leebeek F.W. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2116-2122.

6. Brummel-Ziedins K.E., Wolberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 395-403.

7. Van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res* 2012; 129: 681-687.

8. Uдут V.V., Тютрин I.I., Solovyev M.A., Klimenkova V.F., Maliugin Ye.F., Karchagina O.S., Borodulina Ye.V., Turenko A.V. Realities and perspectives of global tests in evaluation of functional state of pro- and anticoagulation sistem. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2015; 159 (2): 162-165.

9. Knol H. Marieke , Ramses F.J. Kemperman, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Andre B. Mulder, Karina Meijer. Haemostatic variables during normal menstrual cycle. *Thrombosis Haemostasis* 2012; 107 (1): 22-29.

10. Alfonsov V.V., Alfonsova Ye.V., Zabrodina L.A. Influence of different shifts of pH on blood coagulation, fibrinolysis and trombocytes aggregatioon in tests in vitro. *Natural Sciences* 2010; 1: 5-12.

11. Iqbal O., Sadeghi N., Bakhos F., Zhu H., Aranda C., Aziz J., Cunana J., Hoppensteadt D., Fareed J. Gender-based differences in hemostatic responses. *Personalized Medicine* 2012; 9 (2): 191-199.

12. Tiutrin I.I., Uдут V.V., Shpisman M.N. *Nizkochastotnaya pyezotromboelastografiia v diagnostike gemostaziologicheskikh rasstroistv* [Low-frequency pyezothromboelastography in the diagnosis of hemostatic disorders]. Tomsk 2013. 68 p.

Поступила 4.12.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. Е. Вансович